



Giornale delle Cefalee

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

Anno XVII • N. 4 • dicembre 2022

SOMMARIO

- 1 EDITORIALE**
Educare alla speranza
Domenico Cassano
- 2 UNA SOCIETÀ PROTESA VERSO IL FUTURO**
Un bilancio in positivo: l'uscita dalla pandemia, una comunità viva e in movimento
Paolo Calabresi, Gianluca Coppola
- 3 EMICRANIA MASCHILE E FEMMINILE? FORSE...**
Marina de Tommaso
- 3 I GEPANTI, UNA NUOVA ERA**
Gianluca Coppola
- 4 EMICRANIA NELL'ANZIANO: LE NUOVE TERAPIE**
Domenico Cassano
- 6 CEFALIE: NUOVI PERCORSI, TRAGUARDI E PROSPETTIVE**
Un report sul meeting regionale della sezione apulo-lucana
Maria Pia Prudeniano
- 7 ANTROPOLOGIA
IL VANGELO IN DIALETTO**
Miti e riti del Presepe partenopeo. San Gregorio Armeno e i suoi tesori d'arte.
Domenico Cassano
- 8 NEWS**

EDITORIALE

EDUCARE ALLA SPERANZA

di Domenico Cassano

La pandemia ha messo a dura prova le nostre esistenze. Per fuoriuscire dalla incertezza dei tempi che viviamo, ancora una volta il ricorso alle Scienze umane è in grado di fornirci luminosi sentieri di riflessione e di destinazione sì da consentirci di guardare con occhi nuovi al tempo che verrà.

"Il giorno è entrato nella notte ma non se ne è andato" scrive Jorge Luis Borges; e Mario Luzi incalza: "il bulbo della speranza, occultato sotto il suo lo, ingombro di macerie, è in attesa di fiorire alla prima primavera".

Un invito a superare l'attuale contingenza in un richiamo a quell'umano sentimento senza il quale, parafrasando Luigi Giussani, "non esiste possibilità di vita: la vita dell'uomo è la speranza".

UNA PLURALITÀ DI SIGNIFICATI

Nel mito di Pandora, dal suo vaso aperto fuoriescono tutti i mali che affliggono l'umanità. Nel fondo rimane soltanto la speranza (in greco ἔλπις) che non ha fatto in tempo a uscire prima che, soddisfatta la curiosità, venisse risigillato il contenitore.

La *elpis* greca ha una connotazione doppia: attesa del futuro, sottesa dal timore dell'incertezza, perchè "non si può sfuggire a ciò che vuole Zeus", come ci rammenta Esiodo; altresì pura illusione in quanto promessa che può anche non realizzarsi. Aristotele, al proposito, la definisce "il sogno di un uomo sveglio". Nella tradizione romana, la speranza è personificata nella dea *Spes*, associata a *Salus* e *Fortuna*, alludendo al desiderio dell'uomo di volere per sé il bene, in contrasto con il male che è sempre dietro l'angolo.

Nella dottrina cristiana è considerata una virtù teologale, vale a dire soprannaturale, in quanto trasferita all'uomo da Dio.

In senso antropologico, la speranza va intesa in un'accezione ottimistica, correlata alla piacevole

scoperta di un'opportunità che rende la realtà più ampia e sorprendente di quanto si possa ritenere, la sola in grado di spalancare le porte a un mondo agognato: quella che Eugenio Borgna definisce "la passione del possibile".

UN EXCURSUS NELLE SCIENZE UMANE

La speranza ha stimolato l'immaginario letterario, artistico e filosofico, la cui analisi ci consente di risalire alle nostre radici identitarie.

"L'uomo in cammino, viandante sulle strade della vita, è l'uomo che spera", scrive Gabriel Marcel, alla ricerca dell'"impossibile che invece è ancora possibile", aggiunge Hans Jonas.

La speranza è una passione: "io vivo e dunque spero", afferma Giacomo Leopardi. È invisibile: "noi speriamo ciò che non vediamo e attendiamo pazientemente" sostiene Paolo di Tarso. È fragile ma tenace: "l'uomo non può vivere senza una perenne fiducia in qualcosa d'indistruttibile in sé", conclude Franz Kafka.

Stretti sono i rapporti con le categorie agostiniane del tempo. La speranza è apertura alle potenzialità insite nel presente: ci consente di "cogliere l'eternità nell'istante, il nunc aeternum dell'attimo oscuro" secondo Ernst Bloch; ma è anche sguardo verso il futuro, come asserisce Gabriel Marcel: "la speranza è la memoria del futuro".

La storia è ricca di esempi di vincente speranza. Così Ulisse, prototipo del viandante pellegrino - l'*homo viator* - non cede alle lusinghe della ninfa Calipso, né si lascia ammaliare dalla maga Circe, né sedurre dalla dolce Nausicaa, deciso più che mai a ritornare dalla moglie Penelope. Costei, a sua volta, benché insidiata dai Proci, non ha perso la speranza nel ritorno dell'amato consorte e contrasta una condizione di infida precarietà con pazienza e determinazione.

Analogo l'esempio fornito da Enea, che ha forza di abbandonare l'innamorata Didone per obbedire al volere del fato nel dover fondare una città.

Emblematica, altresì, la figura di Francesco di Assisi che non esita a rinunciare ai privilegi materiali del proprio ceto per sposare la povertà, empito di speranza che coinvolge anche Gandhi, il quale rifiuta la violenza per intessere un dialogo vincente con l'oppressore e liberare così il suo popolo.

Nel campo dell'arte, citiamo Michelangelo che affida il suo anelito di speranza all'ultima opera, la *Pietà Rondanini*, a cui lavora fino a pochi giorni prima di morire, rappresentando mirabilmente lo strazio dell'agonia e dell'abbandono del Figlio morente (fig. 1). Una netta contrapposizione con la figura maestosa del Cristo raffigurato nel Giudizio Universale, che ispira timore riverenziale persino alla madre Maria (fig. 2).

Il tema è riproposto con enfasi laica, ma analoga efficacia narrativa, da Picasso in *Guernica*: il fiorellino che s'intravede al centro, tra corpi contratti e smembrati, è il suo messaggio di speranza che vince sull'inferno dell'odio e della violenza.

EDUCARE L'UOMO ALLA SPERANZA

"L'importante è imparare a sperare" suggerisce Ernst Bloch, affinché questo sentimento non debba mai svanire, come può accadere nel confronto con pazienti affetti da patologie a prognosi infausta o grave depressione. Blaise Pascal, al proposito, sostiene che, più che "dire la verità", sarebbe opportuno "parlare con discrezione": "bisogna esprimere soltanto le cose che sia utile manifestare e non quelle che ferirebbero soltanto, senza portare alcun frutto". Walter Benjamin, in aggiunta, precisa che "solo per chi non ha più speranza ci è data la speranza": l'invito a confidare sempre in essa anche se ci si inoltra su sentieri ignoti.

UNA FIACCOLA SEMPRE ACCESA

Concludo citando Eraclito, che in uno dei suoi Frammenti scrive: "se l'uomo non spera, non troverà l'insperato: ne è difficile la ricerca e ardua la via". È l'invito a tenere sempre accesa, in noi e nei nostri pazienti, la fiaccola della speranza, considerando le sue fondazioni etiche e la sua dimensione umana e sociale.

Senza speranza non è possibile vivere con dignità e libertà, alla luce degli insegnamenti derivanti dai grandi Maestri, sulle cui opere non dovremmo mai smettere di meditare.

Buone Feste a tutti!



Fig. 1 - Michelangelo, Pietà Rondanini



Fig. 2 - Michelangelo, Cristo Re e Maria (Il Giudizio Universale, part.)

UNA SOCIETÀ PROTESA VERSO IL FUTURO UN BILANCIO IN POSITIVO: L'USCITA DALLA PANDEMIA, UNA COMUNITÀ VIVA E IN MOVIMENTO

Carissimi, ci stiamo avviando verso il festeggiamento del Natale e ci avviciniamo alla fine dell'anno e, quindi, è tempo di riflettere sul passato e approcciarsi con spirito rinnovato al futuro.

L'anno che ci sta lasciando è stato l'anno della liberazione, quella dalle restrizioni dovute alla pandemia da COVID-19. Abbiamo avuto mesi di attesa per i congressi in presenza, che finalmente sono ritornati. Ci siamo rivisti, abbiamo ristabilito rapporti solo parzialmente interrotti dalle restrizioni, anche grazie alla tecnologia che ci è stata quanto mai utile allo scopo. Tuttavia, avevamo bisogno di rivederci di persona e a testimoniare ciò c'è stato il nostro Congresso Nazionale SISC, che dopo due lunghi anni, si è svolto nella meravigliosa sede di Palermo e ha visto una numerosa partecipazione, non solo dei massimi esperti italiani della ricerca

scientifica sulle cefalee, ma anche di una comunità sempre più numerosa di giovani desiderosi di conoscere e popolare questo affascinante mondo. È stato commovente vedere la sala congressuale piena dal primo minuto dei corsi di aggiornamento fino alla premiazione finale, ancora una volta, dei giovani SISC.

Verrebbe da pensare: dal presente al futuro della Società. La nostra SISC, che ha una certa età, l'età della saggezza, quella che l'anno prossimo ci porterà a un altro congresso nazionale in presenza, questa volta nella ritrovata città dell'Aquila, ma non solo. Tante altre iniziative sono in procinto di partire o si svilupperanno appieno con l'anno entrante: la figura dello Specialista delle Cefalee dell'adulto e dell'età infantile, i moduli della Scuola Superiore Interdisciplinare delle Cefalee, le nuove linee guida SISC per il trattamento dell'acuzie e la

prevenzione dell'emigrania che avranno rilevanza internazionale, gli eventi social, come la Giornata della Cefalea, il Giornale delle Cefalee, i premi sponsorizzati SISC, la regionalizzazione sempre più fattiva, il coinvolgimento sempre più attivo dei juniors, e tante altre iniziative che ci vedranno insieme.

La storia della SISC si intersecherà sempre di più con quella di altre società, non solo nazionali, come la Società Italiana di Neurologia, ma anche internazionali, come la International Headache Society e la European Headache Federation. Farsi coinvolgere sarà la parola d'ordine nel 2023! La SISC, con orgoglio e gratitudine, augura a Voi ed ai vostri cari un felice Natale e un prospero anno nuovo!

Prof. Paolo Calabresi, Presidente SISC
Dott. Gianluca Coppola, Segretario SISC

UNA SOCIETÀ QUANTO PIÙ VICINA ALLE ESIGENZE DI TUTTI IL SALUTO DEL PRESIDENTE ELETTO, IN CARICA PER IL BIENNIO 2023-2024

Care Socie, cari Soci, è veramente con grande piacere - e un pizzico di timore - che mi accingo a iniziare l'impegnativo mandato di Presidente della nostra Società. Grande piacere perché la SISC, in cui milito dai lontani anni '80, non è mai stata così in salute come ora. Non parlo solo del numero degli iscritti, che pure non è mai stato così elevato, ma soprattutto delle numerose iniziative intraprese o sviluppate negli ultimi anni. La vitalità del Centro Studi, lo sviluppo della cartella di ricerca RICE (*ndr* si legge come si scrive), l'attività della Scuola Superiore Interdisciplinare delle Cefalee che ha condotto alla creazione del percorso formativo di Headache Specialist, l'adesione come Associazione Autonoma alla Società Italiana di Neurologia, il sostegno a favore dei soci junior sono altrettanti fiori all'occhiello della Società, merito essenzialmente del Presidente Paolo Calabresi, del Past President Pierangelo Geppetti e del Consiglio Direttivo uscente, senza dimenticare il preziosissimo lavoro svolto per la Scuola Superiore da Paola Sarchielli e Anna Ambrosini.

Un pizzico di timore perché mi rendo conto che l'asticella è molto alta e sarà necessario un grande impegno per mantenerla alla stessa altezza e, possibilmente, innalzarla ancora.

Nel prossimo anno si dovrà concludere l'immane lavoro di redazione delle linee guida sulla terapia dell'emigrania che, elaborate con grande rigore metodologico grazie all'impegno di Simona Sacco, avranno sicuramente una notevole risonanza a livello internazionale. Si dovrà anche cercare di ottenere l'adesione della SISC come Associazione Autonoma ad altre Società Scientifiche oltre alla SIN (e penso in primis alla Farmacologia clinica), in modo da rafforzare sempre più l'interdisciplinarietà della Società. A questo proposito abbiamo accolto quest'anno con grande piacere l'iscrizione alla SISC di figure professionali quali i fisioterapisti e gli infermieri, che dimostrano nei fatti che la multidisciplinarietà non è solo uno slogan. Tra i compiti che mi prefiggo, uno dei principali è quello di ampliare l'attività delle sezioni regionali che, grazie alla prossimità con i soci, sono meglio in grado di recepire i bisogni e le istanze.

A tale scopo è stato recentemente nominato un referente dei coordinatori regionali, che potrà interloquire sistematicamente con il Consiglio Direttivo, rimediando alla carenza di comunicazioni tra il centro e la periferia, che in passato ha reso meno incisiva l'azione delle articolazioni periferiche della SISC.

In generale, cercherò di rendere la Società il più possibile vicina alle esigenze di tutti i soci, sia di coloro che lavorano nei Centri Cefalee di terzo livello sia di quelli che, con grande sacrificio, riescono a ricavare, tra un turno di guardia e l'altro, lo spazio per un ambulatorio dedicato alla settimana. Naturalmente in questo compito avrò bisogno dell'aiuto di tutti voi, della vostra competenza e della vostra passione. Buon 2023 a tutti!

Prof. Franco Granella

EMICRANIA MASCHILE E FEMMINILE? FORSE...

Marina de Tommaso

Direttrice UOC Neurofisiopatologia, AOU Policlinico, Presidentessa Eletta Società Italiana Studio Cefalee (SISC)

Negli ultimi anni è aumentata l'attenzione per le differenze di genere nell'ambito delle principali patologie.

Gli ormoni sessuali agiscono a livello cerebrale come veri e propri neurotrasmettitori, determinando chiare differenze strutturali e funzionali fra i due sessi. Inoltre, il corredo genetico e i condizionamenti socio-culturali connessi al genere sono elementi di ulteriore diversificazione. In altri termini, esiste un cervello maschile e un cervello femminile, con specifiche peculiarità. La cognizione e l'emozione assumono evidenti connotati di genere. Sono note ad esempio le caratteristiche attentive del cervello femminile, più accurato nelle prove che richiedono migliore comunicazione interemisferica. Anche la perspicacia linguistica risulta più efficiente nelle donne. Dal punto di vista emotivo, il cervello femminile è più empatico verso la sofferenza altrui, dimostrando più predisposizione alla relazione e alla socialità. Il vissuto del dolore risente delle variabili strutturali, neurotrasmettitoriali, genetiche e ambientali, che portano a un diverso funzionamento delle aree corticali responsabili del fondamentale sistema di controllo discendente. Il sesso femminile nel mondo animale e umano si associa a una ridotta soglia al dolore acuto, ma anche a una maggiore resilienza di fronte al dolore cronico, laddove gli uomini sembrano più sensibili alla sofferenza legata al dolore persistente.

A questo punto è lecito chiedersi se la manifestazione fenotipica di sindromi definite si differenzia in modo sostanziale nei due sessi.

In altri termini, esistono un'emicrania maschile e un'emicrania femminile che possano determinare diversi giudizi prognostici e diversi approcci terapeutici? L'emicrania è indiscutibilmente una patologia a prevalente espressione nel sesso femminile. Le sue caratteristiche spesso mutano nelle età della vita, condizionate dalle fluttuazioni ormonali proprie dell'età fertile e dalla ridotta influenza ormonale tipica dell'età infantile e della menopausa. I condizionamenti socio-culturali, diversi nei due sessi, possono anche essere fonte di maggiore stress nel sesso femminile e favorire il fenomeno del cosiddetto *carico allostatico* cui il cervello emicranico è sottoposto. Aumentano anche gli studi che tentano di stabilire il ruolo protettivo del sesso maschile sulla risposta ai farmaci, compresi gli anticorpi monoclonali, per cui l'efficacia sembrerebbe maggiore negli uomini.

Con il gruppo di studio SISC "Donne contro il Dolore" abbiamo diffuso un'intervista online fra i pazienti afferenti ai Centri/ambulatori Cefalee di Pavia, Milano-Besta, L'Aquila e Bari, per capire come i fattori di stress in ambito lavorativo, sociale e familiare siano diversi nei due sessi e possano influenzare un diverso vissuto del dolore e della patologia emicranica, nel confronto con una popolazione di controllo selezionata per analogie di sesso ed età. Alla data attuale, il questionario è stato correttamente compilato e inviato da 193 pazienti, 60 uomini e 133 donne con emicrania, e da 133 soggetti di controllo, fra cui 33 uomini.

Nelle figure sottostanti, si evidenzia come i fattori di stress, sia familiare che lavorativo siano decisa-

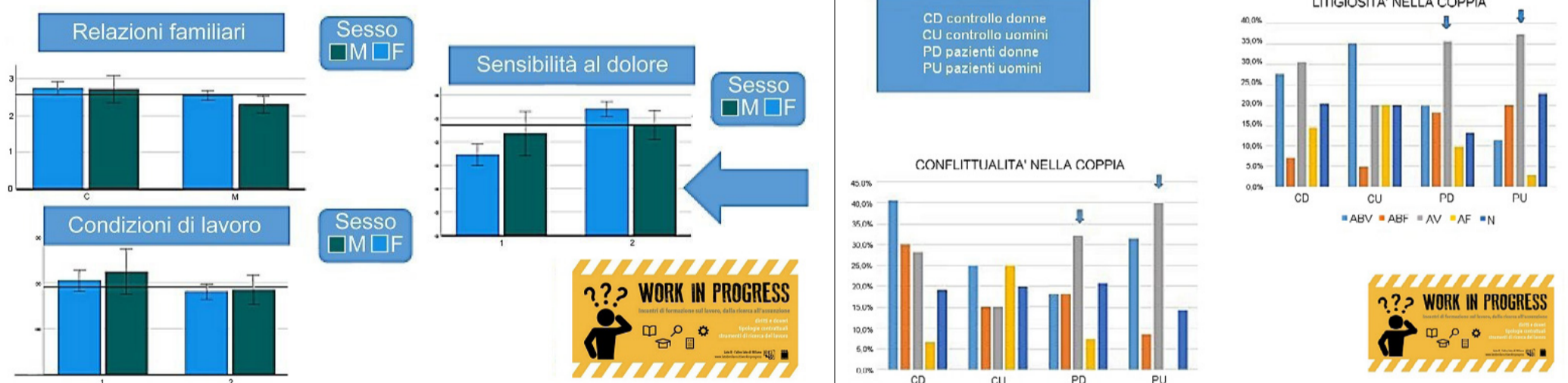
mente prevalenti nel gruppo emicranico rispetto ai controlli, con lievi e non rilevanti differenze fra i due sessi.

Infatti, non si evincono differenze di genere nel gruppo degli emicranici e dei controlli per la percezione delle condizioni di lavoro e delle relazioni familiari, ma solo differenze relative alla patologia. La percezione del dolore è più elevata nei pazienti emicranici, con lieve prevalenza femminile, come dimostrato dai grafici riportati.

Anche nei rapporti familiari è l'emicrania a fare la differenza, con maggiore conflittualità e litigiosità nei rapporti di coppia rispetto alla popolazione di controllo.

Certamente la ricerca deve proseguire nella direzione della medicina di precisione. Se il fattore genere configura un diverso fenotipo emicranico, esso deve essere attentamente considerato nel giudizio prognostico e nel trattamento.

L'impressione preliminare è che le sostanziali differenze genetiche, ambientali e ormonali si coagulino in un fenotipo sindromico simile fra i 2 sessi. Il sesso maschile è sicuramente fattore protettivo ma, sebbene meno frequentemente, può condizionare quadri clinici simili a quelli dell'altro sesso, in presenza di una forte influenza di variabili favorevoli. Tuttavia, l'attenzione deve essere rivolta alle varianti fenotipiche e molti quesiti rimangono aperti, quali la prevalenza della refrattarietà e dell'abuso farmacologico. La nostra Società sarà attivamente impegnata a promuovere la ricerca su questi temi e risolvere questi quesiti ancora irrisolti.



I GEPANTI: UNA NUOVA ERA

Gianluca Coppola

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

La disabilità associata alla malattia emicranica può risultare enormemente più elevata, quando comparata ad altre malattie neurologiche. Nonostante ciò, è spesso sottodiagnosticata e, di conseguenza, sottotrattata. Non di meno, la terapia dell'emicrania è sempre un bicchiere mezzo pieno e mezzo vuoto. Ci sono diverse esigenze insoddisfatte delle attuali terapie. I farmaci per trattare l'acuzie sono inefficaci in 1 su 4 pazienti/attacchi, hanno possibili effetti collaterali e controindicazioni, possono portare alla cronicizzazione dell'emicrania e non sono utili alla sua prevenzione. Prima dell'avvento dei triptani, i

derivati dell'ergot erano l'unico trattamento specifico per l'emicrania, ma con diverse limitazioni. Per fortuna, più di 30 anni fa furono ingegnerizzati gli agonisti selettivi dei recettori 1B/1D della serotonina, i triptani^[1]. Il loro principale meccanismo di azione risiede nel fatto che sono in grado di inibire la trasmissione sia a livello del neurone trigemino-vascolare di primo che di secondo ordine. Purtroppo, nonostante il meccanismo sia molto specifico, essi non sono efficaci allo stesso modo per tutti i pazienti emicranici, avendo un tasso di libertà dal dolore a 2h del 29% (sumatriptan)^[2]. Diversi sintomi

che comunemente accompagnano la fase dolorosa dell'emicrania sopravvivono anche dopo due ore dalla somministrazione del triptano, come la nausea e la fotofobia, così come può residuare una cefalea di minore intensità e vari altri effetti collaterali.

Ma la ricerca nel campo per fortuna non si è fermata. Nuove molecole sono in fase di sviluppo e alcune sono da pochi giorni disponibili in Italia per il trattamento dell'emicrania: i cosiddetti "gepanti", antagonisti del recettore del *calcitonin gene-related peptide* (CGRP). I primi ad essere stati sviluppati, come il telcagepant, sono stati abbandonati

per epatotossicità dopo dosi multiple, ma i nuovi arrivati non hanno questi effetti collaterali. Questi sono l'ubrogepant, il rimegepant e l'atogepant. Tra questi, il rimegepant è il primo a essere stato messo in commercio. Come i triptani, i gepanti svolgono la loro azione inibendo la trasmissione a livello del primo (terminazioni periferiche sui vasi della dura madre) che del secondo (ganglio e nucleo del nervo trigemino) neurone trigemino-vascolare^[3], ma, contrariamente ai triptani, senza effetti diretti vascolari.

Il **rimegepant** è commercializzato in forma liofilizzata orale al dosaggio di 75 mg e ha l'indicazione per il trattamento acuto dell'emicrania con o senz'aura negli adulti e per il trattamento preventivo dell'emicrania episodica negli adulti che hanno almeno 4 attacchi di emicrania al mese. Rimegepant 75 mg è risultato superiore al placebo in 3 studi controllati^[4-6], con un numero di eventi avversi simili a quelli del placebo. La libertà dal dolore a 2h è stata mediamente del 20% nel gruppo verum verso il 12,4% del placebo, mentre il sollievo dal dolore a 2h è stato mediamente del 57,8% nel gruppo verum verso il 43,9% del gruppo placebo. È interessante notare che l'efficacia di rimegepant è risultata leggermente inferiore a quella del gold-standard sumatriptan 100 mg^[4]. Il rimegepant 75 mg somministrato a giorni alterni è risultato efficace anche come terapia di profilassi dell'emicrania in uno studio controllato dove si rilevava una riduzione di almeno il 50% del numero di giorni con emicrania nel 49,1% dei casi in seguito all'assunzione del verum e nel 41,5% dei casi del placebo^[7], ancora una volta con un numero di eventi avversi sovrapponibile tra i 2 gruppi di trattamento. Altri 2 gepanti, già disponibili in USA, ma ancora non in commercio in Europa, sono l'ubrogepant e l'atogepant.

L'**ubrogepant**, sia alla dose di 50 che di 100 mg, è anch'esso risultato superiore al placebo sia per quanto concerne la proporzione di pazienti liberi da dolore (19,2% con 50 mg, 21,2% con 100 mg, 11,8% con placebo) che quella libera dai sintomi più fastidiosi (38,6% con 50 mg, 37,7% con 100 mg, 27,8% con placebo) a 2 h post dose^[8]. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati nausea, sonnolenza e secchezza delle fauci. In un'analisi raggruppata di 2 studi controllati (n = 1118 verum, n = 1122 placebo), ubrogepant 50 mg ha eliminato la fotofobia nel 42,3% dei casi (33,4% del placebo), la fonofobia nel 55,9% dei casi (46,7% del placebo) e la nausea nel 70,8% dei casi (66,1% del placebo) dopo 2h dalla somministrazione della dose. A distanza di 2 ore in chi aveva assunto una seconda dose la libertà dal dolore è stata raggiunta dal 34% del verum e dal 19,1% del placebo^[9].

In un altro studio risulta che una risposta insufficiente ai triptani (per mancanza di efficacia o intolleranza) non è associata a una risposta insufficiente all'ubrogepant (per mancanza di efficacia o intolleranza) e che gli eventi avversi osservati con l'assunzione dei triptani non necessariamente comportano eventi avversi con l'ubrogepant^[10]. Per quanto concerne la sicurezza del farmaco, dobbiamo annotare che il profilo farmacocinetico di ubrogepant non è stato modificato in modo significativo e non sono stati identificati problemi di sicurezza quando è stato co-somministrato con anticorpi monoclonali contro il CGRP, recettore (erenumab) o ligando (galcanezumab)^[11]. Non dimeno, la co-somministrazione di ubrogepant o di atogepant con sumatriptan non ha dato luogo a interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti^[12,13], così come la somministrazione di atogepant non ha dato luogo a rialzo degli enzimi epatici^[14] o a cambiamenti rilevanti della farmacocinetica in pazienti con severa, moderata o lieve compromissione epatica^[15].

In conclusione, dagli studi elencati emerge che i gepanti: a) sono efficaci nel trattamento dell'attacco, meno nel trattamento profilattico; b) non hanno dato luogo ad eventi avversi cardiovascolari; c) forniscono una minore probabilità di sollievo dal dolore acuto a 2 ore rispetto ad alcuni triptani; d) mostrano una migliore tollerabilità e minori effetti collaterali rispetto ai triptani; e) non danno epatotossicità (in >1200 persone); f) possono risultare efficaci anche in chi non ha risposto ai triptani. Sono necessari studi ulteriori allo scopo di determinare la loro sicurezza quando somministrati in gravidanza e allo scopo di verificare nell'uomo se effettivamente, come indirettamente suggerito da studi sul modello animale^[16,17], essi non diano luogo a una delle complicanze più importanti di tutti i farmaci per l'acuzie utilizzati fino ad oggi e cioè la trasformazione da emicrania episodica a cronica a causa del loro eccessivo uso.

Bibliografia

1. Humphrey, P.P.A.; Feniuk, W.; Perren, M.J.; Beresford, I.J.M.; Skingle, M.; Whalley, E.T. Serotonin and migraine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990, 600, 587-598, doi:10.1111/J.1749-6632.1990.TB16912.X.
2. Ferrari, M.D.; Roon, K.I.; Lipton, R.B.; Goadsby, P.J. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet (London, England)* 2001, 358, 1668-1675, doi:10.1016/S0140-6736(01)06711-3.
3. Messlinger, K. Migraine: where and how does the pain originate? *Exp. Brain Res.* 2009, 196, 179-193, doi:10.1007/S00221-009-1756-Y.
4. Marcus, R.; Goadsby, P.J.; Dodick, D.; Stock, D.; Manos, G.; Fischer, T.Z. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014, 34, 114-125, doi:10.1177/0333102413500727.

5. Croop, R.; Goadsby, P.J.; Stock, D.A.; Conway, C.M.; Forshaw, M.; Stock, E.G.; Coric, V.; Lipton, R.B. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019, 394, 737-745, doi:10.1016/S0140-6736(19)31606-X.
6. Lipton, R.B.; Croop, R.; Stock, E.G.; Stock, D.A.; Morris, B.A.; Frost, M.; Dubowchik, G.M.; Conway, C.M.; Coric, V.; Goadsby, P.J. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 142-149, doi:10.1056/nejmoa1811090.
7. Croop, R.; Lipton, R.B.; Kudrow, D.; Stock, D.A.; Kamen, L.; Conway, C.M.; Stock, E.G.; Coric, V.; Goadsby, P.J. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021, 397, 51-60, doi:10.1016/S0140-6736(20)32544-7.
8. Dodick, D.W.; Lipton, R.B.; Ailani, J.; Lu, K.; Finnegan, M.; Trugman, J.M.; Szegedi, A. Ubrogapant for the Treatment of Migraine. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2230-2241, doi:10.1056/NEJMoa1813049.
9. Hutchinson, S.; Dodick, D.W.; Treppendahl, C.; Bennett, N.L.; Yu, S.Y.; Guo, H.; Trugman, J.M. Ubrogapant for the Acute Treatment of Migraine: Pooled Efficacy, Safety, and Tolerability From the ACHIEVE I and ACHIEVE II Phase 3 Randomized Trials. *Neurol. Ther.* 2021, 10, 235-249, doi:10.1007/s40120-021-00234-7.
10. Blumenfeld, A.M.; Goadsby, P.J.; Dodick, D.W.; Hutchinson, S.; Liu, C.; Finnegan, M.; Trugman, J.M.; Szegedi, A. Efficacy of ubrogepant based on prior exposure and response to triptans: A post hoc analysis. *Headache* 2021, 61, 422-429, doi:10.1111/head.14089.
11. Jakate, A.; Blumenfeld, A.M.; Boinpally, R.; Butler, M.; Borbridge, L.; Contreras-De Lama, J.; McGeeney, D.; Periclou, A.; Lipton, R.B. Pharmacokinetics and safety of ubrogepant when coadministered with calcitonin gene-related peptide-targeted monoclonal antibody migraine preventives in participants with migraine: A randomized phase 1b drug-drug interaction study. *Headache* 2021, 61, 642-652, doi:10.1111/HEAD.14095.
12. Jakate, A.; Boinpally, R.; Butler, M.; Lu, K.; McGeeney, D.; Periclou, A. Evaluation of the Pharmacokinetic Interaction of Ubrogapant Coadministered With Sumatriptan and of the Safety of Ubrogapant With Triptans. *Headache* 2020, 60, 1340-1350, doi:10.1111/HEAD.13862.
13. Boinpally, R.; Jakate, A.; Butler, M.; Periclou, A. Atogepant and sumatriptan: no clinically relevant drug-drug interactions in a randomized, open-label, crossover trial. *Pain Manag.* 2022, 12, 499-508, doi:10.2217/PMT-2021-0073.
14. Min, K.C.; Kraft, W.K.; Bondiskey, P.; Colón-González, F.; Liu, W.; Xu, J.; Panebianco, D.; Mixson, L.; Dockendorf, M.F.; Matthews, C.Z.; et al. Atogepant Is Not Associated With Clinically Meaningful Alanine Aminotransferase Elevations in Healthy Adults. *Clin. Transl. Sci.* 2021, 14, 599-605, doi:10.1111/CTS.12917.
15. Boinpally, R.; Jakate, A.; Butler, M.; Borbridge, L.; Periclou, A. Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of Atogepant in Adults With Hepatic Impairment: Results From an Open-Label, Phase 1 Trial. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2021, 10, 726-733, doi:10.1002/CPDD.916.
16. Navratilova, E.; Behraves, S.; Oyarzo, J.; Dodick, D.W.; Banerjee, P.; Porreca, F. Ubrogapant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia* 2020, 40, 892-902, doi:10.1177/0333102420938652.
17. Saengjaroenham, C.; Strother, L.C.; Dripps, I.; Jabir, M.R.S.; Pradhan, A.; Goadsby, P.J.; Holland, P.R. Differential medication overuse risk of novel anti-migraine therapeutics. *Brain* 2020, 143, 2681-2688, doi:10.1093/BRAIN/AWAA211.

EMICRANIA NELL'ANZIANO: LE NUOVE TERAPIE

Domenico Cassano

Neuro-Psichiatra, Ambulatorio Territoriale per le Cefalee, ASL SA

L'introduzione di nuovi farmaci per il trattamento sintomatico e preventivo dell'emicrania sembra offrire vantaggi e opportunità in termini di efficacia e sicurezza anche nella gestione del paziente anziano, fino a oggi problematica, date le numerose limitazioni legate all'uso dei farmaci tradizionali.

In questa sede forniremo una sintetica review, pur alla luce di un'importante considerazione: l'assenza di linea guida specifiche in tale ambito per la frequente esclusione dagli studi clinici di pazienti di età superiore ai 65 anni.

I NUOVI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ATTACCO EMICRANICO

Le nuove categorie di farmaci sintomatici dell'emicrania sono rappresentate dai Gepanti (*antagonisti del recettore del CGRP*) e dai Ditani (*agonisti selettivi del recettore 5-HT_{1F}*).

1. GEPANTI

Rappresentano i primi farmaci non-serotoninergici specifici per l'emicrania privi di azione vasoconstrictiva, per questo potenzialmente indicati in pazien-

ti con malattia vascolare (malattia coronarica, ictus cerebrali e malattia vascolare periferica).

La prima caratterizzazione è avvenuta nel 2000 ma gli studi clinici sono iniziati nel 2004, con una molecola testata per via endovenosa: l'olcegepant. La ricerca è stata abbandonata per la scarsa biodisponibilità per os, pur con dati di efficacia promettenti^[1]. L'assenza di effetti vascolari conferisce loro un potenziale vantaggio rispetto ai triptani.

a. Rimegepant

Approvato dalla FDA il 27 febbraio 2020 per il trattamento acuto dell'emicrania. Lo studio clinico ha incluso pazienti di età ≥ 18 anni senza purtuttavia escludere soggetti più anziani. Endpoint primario: *pain-free a 2 h* in soggetti con attacchi di emicrania di intensità da moderata a grave. Circa il 20% dei pazienti trattati con rimegepant era *pain free dopo 2 ore* vs il 14% del gruppo placebo. Un ulteriore 58% dei pazienti ha riferito *pain relief dopo 2 h*. Gli eventi avversi riportati erano minimi e in alcuni casi meno comuni nel gruppo rimegepant vs placebo. La nausea era presente nel 0,9% dei pazienti trattati con rimegepant vs l'1,1% dei soggetti trattati con placebo^[2].

La forma farmaceutica è rappresentata da una compressa orodispersibile di 75 mg, particolarmente indicata per chi soffre di nausea nel corso di un attacco emicranico.

Un'analisi ad hoc sul confronto di sicurezza e tollerabilità di rimegepant tra pazienti più giovani (di età ≥ 18 anni e ≤ 45 anni) e quelli più anziani (età ≥ 65 anni) ha riscontrato che il farmaco era ugualmente ben tollerato in entrambi i gruppi.

Non sono state evidenziate significative variazioni nella farmacocinetica tra i pazienti più anziani e quelli più giovani. Il farmaco viene metabolizzato per via epatica. Esso è inibitore della subunità 3A4 del citocromo P450 (CYP) e induttore del CYP3A: va evitato nei pazienti che assumono altri farmaci, da moderati a forti inibitori o induttori del CYP3A4 o del CYP3A^[3].

Riportiamo inoltre i risultati di uno studio sull'efficacia di rimegepant nel trattamento preventivo dell'emicrania. Il farmaco, assunto a giorni alterni per 12 settimane di trattamento, ha mostrato riduzione significativa del numero di giorni mensili di emicrania rispetto al placebo, nelle settimane tra la nona e la dodicesima.

Tale effetto si è mantenuto nel periodo di estensione in aperto di dodici mesi con il prosieguo della terapia^[4].

Il 28 aprile 2022, Pfizer e Biohaven hanno annunciato che la Commissione europea ha autorizzato l'immissione in commercio di rimegepant (75 mg, cp liofilizzate orali) sia per il trattamento acuto dell'emicrania con o senza aura, che per il trattamento dell'emicrania episodica in adulti che presentano almeno quattro attacchi di cefalea al mese.

b. Ubrogapant

Secondo gepante approvato dalla FDA il 23 dicembre 2019 per il trattamento acuto dell'emicrania.

Nello studio clinico sono stati inclusi pazienti di età compresa tra i 18 e i 75 anni. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a placebo, ubrogapant 50 mg o 100 mg. Gli endpoint primari erano *pain freedom a 2 ore* e *absence of the most bothersome symptom* (assenza del sintomo più fastidioso) a 2 h. Si sono mostrati *pain freedom a 2 ore* il 20% dei pazienti dei gruppi ubrogapant vs il 12% del gruppo placebo.

Absence of the most bothersome symptom a 2 h è stata rilevata nel 38% dei soggetti del gruppo ubrogapant vs il 28% del gruppo placebo. Gli eventi avversi, tra cui nausea e sonnolenza, sono comparabili al placebo.

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche clinicamente significative tra i soggetti più anziani e quelli più giovani. Purtuttavia, il campione non sufficiente ampio di pazienti di età ≥ 65 anni è tale da non poter consentire di valutare una diversa risposta nell'anziano^[5].

I dati degli studi clinici suggeriscono che ubrogapant (cp 50 e 100 mg) è un'opzione sicura ed efficace per il trattamento sintomatico dell'emicrania, in particolare nei soggetti che non possono assumere triptani.

Il farmaco è controindicato nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale; sono necessarie modifiche della dose per coloro che presentino grave insufficienza renale o epatica.

Ubrogapant, come rimegepant, interagisce in misura marcata con i farmaci induttori del CYP3A4 (rifampicina, fenitoina, barbiturici) per cui l'uso concomitante va evitato.

In conclusione, il vantaggio principale dell'utilizzo dei gepanti è il profilo favorevole di eventi avversi. Una revisione della letteratura sui triptani suggerisce che una percentuale maggiore di pazienti trattati con triptani raggiungono *pain free a 2 ore* vs quelli che assumono gepanti; purtuttavia, molti soggetti interrompono il trattamento con triptani a causa degli eventi avversi^[6].

Trattasi di farmaci costosi, esclusi pertanto dal rimborso in molte polizze assicurative.

2. I DITANI

Costituiscono una nuova classe di farmaci agonisti selettivi dei recettori 5HT_{1F}, il cui meccanismo non è associato a vasocostrizione: sono pertanto potenzialmente privi di effetti vascolari per ridotta espressione di c-Fos, un marcatore di attivazione neuronale, nel nucleo caudato del trigemino^[7].

a. Lasmiditan

È stato il primo farmaco di questa classe a ricevere dalla FDA in data 11 ottobre 2019 l'approvazione e parere europeo positivo.

Può essere utilizzato in sicurezza nei pazienti a rischio vascolare per cui fornisce opzione alternativa di trattamento acuto per i più anziani.

Lo studio non ha escluso soggetti con età elevata: circa il 4% di pazienti sia nel braccio di trattamento che nella coorte placebo avevano età ≥ 65 anni.

Nel complesso, gli eventi avversi di lasmiditan erano simili in entrambi i gruppi, sebbene ci fosse maggiore prevalenza di vertigini e parestesie negli anziani.

Un'analisi post hoc dello studio ha rilevato che l'efficacia non era ridotta da fattori di rischio cardiovascolare. Gli eventi avversi erano simili, indipendentemente dall'ipertensione non controllata, malattia coronarica, arteriopatia o aritmia.

Il farmaco può dar luogo a una cefalea da overuse di farmaci (MOH) per potenziale abuso per cui si sconsiglia l'assunzione per più di 10 giorni al mese. Nei pazienti più anziani, si segnala il rischio di cadute a causa di vertigini: utile evitare di guidare otto ore dopo l'assunzione del farmaco^[8].

SPARTAN E SAMURAI rappresentano due studi di Fase 3 che coinvolgono un totale di 3.177 adulti con una storia di emicrania con o senza aura.

Essi hanno mostrato che la percentuale di pazienti in cui il sintomo dolore e quello più fastidioso (nausea, sensibilità alla luce o al suono) è significativamente minore tra quelli che hanno assunto lasmiditan per via orale vs coloro che hanno ricevuto placebo^[9].

In entrambi gli studi, le percentuali di soggetti con *pain free a 2 ore* sono state significativamente maggiori nel gruppo lasmiditan vs placebo. Ai pazienti è stato consentito di ricorrere a un farmaco di salvataggio dopo 2 ore dall'assunzione di lasmiditan, escludendo purtuttavia il ricorso entro 24 ore a classi di farmaci quali oppioidi, barbiturici, triptani e ergot. In totale, il 22% dei pazienti negli studi ha usato anche farmaci preventivi per l'emicrania.

Gli eventi avversi più comuni sono rappresentati da vertigini, affaticamento, parestesia e sedazione. La compromissione dell'abilità nella guida di autoveicoli è un rischio da tenere in considerazione con lasmiditan per cui si consiglia di non guidare veicoli di qualunque genere per almeno otto ore dall'assunzione del farmaco, anche se il soggetto sostiene di sentirsi pienamente in grado di farlo. Il farma-

co dovrebbe essere usato con cautela se assunto con alcool o altri farmaci depressori del SNC^[9].

Nel 2017, Eli Lilly ha ottenuto i diritti sull'agonista di 5-HT_{1F} nell'ambito dell'acquisizione di CoLucid Pharmaceuticals pagata 960 milioni di dollari. Lasmiditan in origine era stato prodotto da Eli Lilly e nel 2005 ne era stata concessa la licenza a CoLucid. Dopo un lungo giro, il farmaco è tornato a casa.

I NUOVI FARMACI PER IL TRATTAMENTO PREVENTIVO DELL'EMICRANIA

Evidenze sono state raccolte per

- 1) alcuni anticorpi monoclonali anti-CGRP: fremanezumab ed eptinezumab;
- 2) un gepante: atogepant.

1. ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP

a. Fremanezumab

Uno studio clinico ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di fremanezumab in 246 soggetti di età ≥ 60 anni con emicrania episodica (EM) o emicrania cronica (CM)

L'analisi ha incluso i dati di 3 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, di fase 3: lo studio HALO EM, lo studio HALO CM e lo studio FOCUS in partecipanti con EM o CM e precedente risposta inadeguata a 2-4 classi di farmaci per la prevenzione dell'emicrania.

I partecipanti a tutti gli studi sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere 12 settimane di trattamento sottocutaneo con fremanezumab trimestrale (mesi 1/2/3: EM/CM, 675 mg/placebo/placebo), fremanezumab mensile (mesi 1/2/3: EM, 225 mg/225 mg/225 mg; CM, 675 mg/225 mg/225 mg) o abbinato mensilmente al placebo.

Già dalla prima settimana, si sono osservate riduzioni significative dei giorni di emicrania con fremanezumab rispetto al placebo.

Riduzioni $\geq 50\%$ dei giorni mensili di emicrania rispetto al basale alla 12^a settimana erano significativamente maggiori nei soggetti che avevano assunto fremanezumab vs placebo.

Scarsi gli eventi avversi, simili nei gruppi fremanezumab e placebo.

In conclusione, il trattamento con fremanezumab è efficace e ben tollerato nell'arco di 12 settimane in soggetti di età ≥ 60 anni con EM o CM e pertanto appare particolarmente indicato nel trattamento preventivo dei soggetti anziani affetti da tali forme di emicrania^[10].

b. Eptinezumab

Gli studi clinici PROMISE-1 e PROMISE-2 hanno valutato efficacia e sicurezza di eptinezumab nel trattamento preventivo, rispettivamente, dell'emicrania episodica ed emicrania cronica.

Lo studio PROMISE-1, randomizzato controllato in doppio cieco in pazienti con emicrania episodica includeva soggetti adulti di età compresa tra 18 e 75 anni.

I risultati mostrano che eptinezumab a 100 mg e 300 mg ha ridotto significativamente la frequenza dell'emicrania ed è ben tollerato e sicuro^[11].

Il trial PROMISE-2 ha mostrato risultati analoghi nell'emicrania cronica. L'efficacia del farmaco è stata dimostrata anche in pazienti con doppia diagnosi di emicrania cronica e cefalea da overuse di farmaci (MOH)^[12].

La sicurezza è stata valutata in circa duemila pazienti con emicrania: gli eventi avversi più comuni sono stati nasofaringite e ipersensibilità non grave.

2. GEPANTI

a. Atogepant

Primo gepante concepito per la prevenzione dell'emicrania, piuttosto che per il trattamento dell'attacco acuto, come ubrogapant e rimegepant.

Atogepant ha ottenuto l'approvazione dalla FDA

per il trattamento preventivo dell'emicrania episodica. Si somministra per os una volta al giorno. I dati dello studio di fase III ADVANCE hanno mostrato una riduzione dal 50% al 100% dei giorni di emicrania mensili per un periodo di 12 settimane. Atogepant ha soddisfatto sia l'endpoint primario (riduzione statisticamente significativa dei giorni medi di emicrania mensile) sia gli endpoint secondari (almeno una riduzione del 50% dei giorni medi di emicrania mensile durante il periodo di trattamento di 12 settimane). Al momento dello studio, la maggioranza dei pazienti in ogni gruppo di dosaggio ha raggiunto gli endpoint.

È ben tollerato dai soggetti anziani. Cautela per quanto riguarda la co-somministrazione con altri farmaci metabolizzati nel fegato, analogamente agli altri gepanti^[13].

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Le nuove terapie per il trattamento sintomatico e preventivo dell'emicrania si presentano particolarmente vantaggiose anche nel soggetto anziano in termini di efficacia, sicurezza e tollerabilità. L'efficacia è stata mostrata anche in pazienti che non avevano risposto a diverse altre terapie.

Pressochè assenti le interazioni con altre categorie farmacologiche, dato il particolare metabolismo di queste molecole.

Inoltre, questi farmaci potrebbero essere somministrati in associazione con altri trattamenti, come la tossina onabotulinica A, con conseguente sinergismo in grado di determinare una maggiore riduzione della frequenza della cefalea e della disabilità correlata ai singoli trattamenti.

In conclusione, questa nuova era sembra essere particolarmente promettente per quanto concerne la gestione terapeutica dell'emicrania nell'anziano per la disponibilità di svariate opzioni efficaci e sicure, a fronte dell'esistenza in precedenza di più limitate possibilità.

Maggiori sforzi vanno compiuti nei tempi a venire per eliminare alcuni ostacoli, in primis la limitata prescrivibilità: una maggiore disponibilità di questi farmaci anche nei pazienti più anziani non potrebbe che migliorare una qualità di vita costantemente messa a dura prova in un'età di per sé fragile.

Bibliografia

1. Olesen J, Diener H-C, M.D., Husstedt I W, Goadsby P J, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lynna M. Lesko L M for the BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group, Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist BIBN 4096 BS for the Acute Treatment of Migraine, *N Engl J Med* 2004;350:1104-10.
2. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*. 2019;381(2):142-9.
3. Croop R, Goadsby P J, Stock D A, Conway C M, Micaela Forshaw M, Stock E G, Coric V, Lipton R B, Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2019 August 31, 394 (10200): 737-745.
4. Croop R, Lipton R B, Kudrow D, Stock D A, Kamen L, Conway C M, Stock E G, Coric V, Goadsby P J, Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet*. 2021 Jan 2;397(10268):51-60.
5. Lipton R B, Dodick D W, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, Trugman J M, Effect of Ubrogepant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine, *The ACHIEVE II Randomized*

Clinical Trial, *JAMA*. 2019;322(19):1887-1898.

6. Cameron C, Kelly S, Hsieh S-C, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache*. 2015;55:221-35.
7. Vila-Pueyo M, Targeted 5-HT_{1F} Therapies for Migraine, *Neurotherapeutics* (2018) 15:291-303.
8. Tepper D, Lasmiditan for the acute treatment of migraine, *Headache* <https://doi.org/10.1111/head.13798>
9. Krege J H, Rizzoli P B, Liffick E, Doty E G, Dowsett S A, Wang J, Buchanan A S, Safety findings from Phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: Results from SAMURAI and SPARTAN, *Cephalalgia* 2019, Vol. 39(8) 957-966
10. Nahas S J, Naegel S, Cohen J M, Ning X, Janka L, Raminéz Campos V, Krasenbaum L J, Holle-Lee D, Kudrow D, Lampl C, Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. *The Journal of Headache and Pain*, vol. 22: 141 (2021)
11. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaefer BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40(3):241-54. <https://doi.org/10.1177/0145445520939100>
12. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Cady R, Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020 Mar 31;94(13):e1365-e1377. doi: 10.1212/WNL.0000000000008000
13. Ailani J, Lipton R B, Goadsby P J, Guo H, Miceli R, Severt L, Finnegan M, Trugman J M, for the ADVANCE Study Group, Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine, *N Engl J Med* 2021;385:695-706.

CEFALEE, NUOVI PERCORSI, TRAGUARDI E PROSPETTIVE UN REPORT DEL MEETING REGIONALE DELLA SEZIONE APULO-LUCANA

Maria Pia Prudeniano

Responsabile Centro Cefalee Clinica Neurologica "L. Amaducci". AOUC Policlinico - Bari. Coordinatore Sezione Regionale Apulo-Lucana SISC

Fine anno: è tempo di bilanci e quello della sezione SISC Puglia e Basilicata si chiude in attivo. Infatti nel corso del 2022, dopo l'inevitabile "letargo" causato dalla pandemia, l'attività formativa dei Soci è ripresa con un congresso in presenza che si è svolto in due giornate, la prima a Bari in data 8 luglio c.a. e la seconda ad Acquaviva, il 21 ottobre c. a., entrambe sedi di due centri cefalee con una lunga storia e molto attivi clinicamente e scientificamente.

L'esigenza di aggiornamento in tema di cefalee nasce dal crescente interesse che esse suscitano nel mondo clinico e scientifico, dovuto in gran parte alla loro vasta diffusione nella popolazione generale, alla conseguente necessità degli operatori sanitari di confrontarsi con esse, ma anche alle novità in campo patogenetico e terapeutico che le hanno riportato alla ribalta.

Non solo neurologi, ma anche psichiatri, internisti, urgentisti, generalisti, pediatri e altre figure professionali in ambito sanitario come psicologi, infermieri e tecnici di neurofisiopatologia, hanno potuto addentrarsi nel mondo delle cefalee i cui quadri clinici sono notoriamente molteplici e vanno da forme episodiche a forme croniche, da semplici sintomi di patologie ben definite a forme primarie, con vari livelli di gravità, complessità e impatto sulla vita individuale, lavorativa e sociale.

Per garantire che tutti i pazienti possano accedere alle cure più appropriate alle loro esigenze, indipendentemente dal posto in cui vivono o che si rivolgano a un centro territoriale, ospedaliero o universitario, occorre implementare i percorsi diagnostico-terapeutici, standardizzare i processi di

cura, garantire l'aggiornamento di tutti gli operatori sanitari coinvolti e consentire lo scambio di esperienze fra gli esperti del settore.

E sono stati proprio questi gli obiettivi dei lavori delle due giornate in cui sono stati affrontati alcuni aspetti cruciali nella gestione del paziente con cefalea.

I Soci SISC apulo-lucani, giovani e meno giovani, hanno partecipato attivamente come relatori o moderatori alle diverse sessioni delle due giornate, caratterizzate dalla presentazione di casi clinici interattivi con televoto e dall'intervento di numerosi illustri esperti nazionali che verranno di seguito citati.

Contrariamente a ogni previsione, la prima giornata, 8 luglio c.a., è stata segnata da una pioggia insistente che ha imperversato su Villa Romanazzi Carducci, sede del congresso e che tuttavia non ne ha impedito lo svolgimento.

Dopo l'apertura dei lavori, effettuata dalla prof.ssa Maria Trojano, Presidente del Congresso (Bari), è intervenuto il prof. Paolo Calabresi, Presidente SISC (Roma) collegatosi in remoto per un indirizzo di saluto.

La lettura introduttiva della prof.ssa Cristina Tassorelli ha dipinto con rapide e decise pennellate il quadro delle cefalee, accompagnando l'uditorio con leggiadria dal passato al futuro, attraverso il presente, spaziando dall'epidemiologia, alla genetica, al burden individuale e sociale, alla classificazione, alla clinica e alla terapia.

La prima sessione della mattinata è stata dedicata al patient journey, sia nell'urgenza che nella cronicità, con il coinvolgimento di Ospedale e Territo-

rio ed è stata seguita da due eccellenti letture, la prima sulla risonanza magnetica, dalla ricerca alla clinica, tenuta dal prof. Antonio Russo (Napoli) presentato dal prof. Gioacchino Tedeschi (Napoli).

La lettura del prof. Giorgio Zanchin (Padova) è invece stata dedicata al monitoraggio clinico-terapeutico e all'importanza di ausili diagnostici come il diario e i test di qualità di vita.

La seconda sessione è stata incentrata sulla terapia sintomatica e preventiva dell'emicrania ed è culminata nella lettura della prof.ssa Simona Sacco (L'Aquila) che ha sapientemente illustrato ai partecipanti i criteri di scelta delle terapie di terza linea: tossina botulinica e anticorpi monoclonali.

I lavori pomeridiani si sono aperti con una sessione sulle cefalee in età evolutiva che ha visto la partecipazione in qualità di relatore del prof. Massimiliano Valeriani (Roma).

La lettura del prof. Pierangelo Geppetti (Firenze) ha centrato l'attenzione sulle nuove opzioni terapeutiche che si stanno affacciando all'orizzonte di emicrania e cefalea a grappolo.

I lavori della giornata sono stati chiusi da una riuscitissima tavola rotonda gestita interamente da soci SISC apulo-lucani e caratterizzata da multidisciplinarietà e interattività, in cui sono stati affrontati temi di grande interesse come la disabilità del paziente con emicrania, la prescrizione e somministrazione di tossina botulinica e anticorpi monoclonali, la neuromodulazione, la dietoterapia e l'agopuntura. La seconda giornata congressuale si è svolta presso l'Ospedale Miulli di Acquaviva, in un soleggiato 21 ottobre c.a. .

I lavori sono stati aperti dalla dott.ssa Maria Pia Prudenzeno (Bari) e dalla dott.ssa Annamaria Miccoli (Acquaviva).

L'entusiasmante lettura introduttiva sulle novità in tema di genetica ed epigenetica dell'emicrania tenuta dal prof. Innocenzo Rainero (Torino) è stata seguita da una sessione interamente dedicata all'efficacia e tollerabilità a lungo termine e nella real life della terapia con anticorpi monoclonali e tossina botulinica moderata dal prof. Franco Granella, Presidente Eletto SISC (Parma).

Subito dopo ha fatto seguito un'altra interessantissima lettura sul ruolo dell'infiammazione nella patogenesi dell'emicrania, svolta dalla prof.ssa Paola Sarchielli (Perugia) intervenuta grazie a un collegamento in remoto.

Il tema della comorbidità dell'emicrania con depressione sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico è stato svolto e presentato in maniera chiara e dettagliata dal dott. Domenico Cassano (Nocera Inf.). Purtroppo per problemi tecnici e instabilità del col-

legamento internet, non è stato possibile ascoltare la lettura del prof. Filippo Brighina (Palermo) su neurostimolazione e neuromodulazione che avrebbe dovuto chiudere i lavori della mattinata.

I lavori pomeridiani sono iniziati con una sessione dedicata a dieta e alimentazione. Una menzione particolare va al prof. Cherubino Di Lorenzo (Roma) che ha illustrato dettagliatamente i principi della dieta chetogenica, gli studi clinici e di real life.

Non poteva mancare una lettura sulla cefalea a grappolo e le cefalee autonomico-trigeminali, che condividono con l'emicrania alcune basi anatomiche e fisiopatogenetiche, tutti temi brillantemente affrontati dal prof. Gianluca Coppola (Roma).

L'opportunità di far precedere la terapia preventiva da una fase di disassuefazione in pazienti con eccessivo uso di sintomatici è un aspetto da sempre molto dibattuto, sia dal punto di vista scientifico che clinico e pertanto è stato oggetto di un ruscitissimo "pro e contro" che ha visto come protagoniste due figure di grande spessore nel mondo delle cefalee,

la dott.ssa Grazia Sances (Pavia) e la dott.ssa Anna Ambrosini (Pozzilli), collegatasi in remoto.

Come nella prima giornata di luglio, è stato dato ampio spazio alla partecipazione di tutti i presenti, grazie ai casi clinici interattivi e alla discussione plenaria.

L'evento formativo SISC, a cui sono stati assegnati 14 crediti ECM, ha riscosso grande successo registrando più di 100 iscritti ed è stata anche l'occasione per festeggiare l'elezione nel Consiglio Direttivo Nazionale SISC di ben tre soci della Sezione: la prof.ssa Marina de Tommaso in qualità di Presidente Eletto, il dott. Vittorio Scirucchio in qualità di Consigliere e il dott. Antonello D'Attoma in qualità di Proboviro. La Sezione Regionale SISC Apulo-Lucana conta inoltre sulla vivace attività della dott.ssa Giovanna Trevisi (Campi), segretario regionale SISC, recentemente eletta anche Consigliere Nazionale AINAT. Un ringraziamento particolare va alla dott.ssa Maria Elena Roca (Bari) per il fondamentale contributo all'organizzazione dell'evento.

ANTROPOLOGIA • IL VANGELO IN DIALETTO

MITI E RITI DEL PRESEPE PARTENOPEO. SAN GREGORIO ARMENO E I SUOI TESORI D'ARTE. IN SAN LORENZO, UN BOCCACCIO APPENA VENTENNE INCONTRO FIAMMETTA

Domenico Cassano

Per i partenopei, allestire il Presepe non rappresenta una semplice consuetudine natalizia. È qualcosa di più: un rituale - un *motus animi* - che si tramanda da generazioni. Tale tradizione affonda le sue radici nel Medioevo ma raggiunge la massima espressione a cavallo tra Seicento e Settecento, allorquando, sotto l'influsso dell'imperante stile barocco, il presepe va arricchendosi di scenografie sempre più sfarzose, popolate da pastori dalla fattura sempre più pregiata (corpo di legno, viso di argilla e occhi di cristallo), adornati da stoffe preziose, tipicamente provenienti da San Leucio (fig. 1).

Non c'è famiglia che non lo allestisca così come non c'è museo al mondo né collezione privata che non lo annoverino tra le loro raccolte. Tra i tanti, citiamo quello esposto al Palacio Real di Madrid noto come la *Betlemme del Principe*, appartenuto a Carlo III di Borbone, re delle Due Sicilie, poi salito al trono di Spagna nel 1759 e trasferito in dono a suo figlio Carlo IV che a sua volta lo arricchisce di oltre seimila nuovi esemplari.



Fig. 1, Particolare di un presepe napoletano del '700

UN UNICUM AL MONDO

Cosa rende il presepe partenopeo unico al mondo? La sua dimensione fiabesca, la capacità di averlo trasformato da oggetto esclusivamente religioso a un "teatrino della devozione" dove sacro e profano mirabilmente si fondono. Così la Buona Novella si attualizza e il Vangelo da storia universale diventa arte e tradizione locale: parafrasando gli scrittori Niola e Moro, "il Vangelo in dialetto". La grotta di Betlemme coi suoi tradizionali protago-

nisti viene trasferita nel ventre di Napoli e inserita in uno scenario vesuviano traboccante di vita: taverne popolate da osti e avventori, botteghe con artigiani al lavoro, la fruttivendola col banco colmo di primizie, il pizzaiolo intento a infornare la pizza, il fabbro, il macellaio, l'acquaiolo.

Non mancano poi i personaggi tipici, mutuati dalla cultura popolare, che trovano posto accanto ai più tradizionali re magi, allo zampognaro e al ciaramellaro: Benino, il pastore che dorme in attesa della nascita del bambino, il dio del vino Ciccì Bacco, retaggio delle antiche divinità pagane, i due compari, zì Vincenzo e zì Pascale, personificazione rispettivamente del Carnevale e della Morte, la zingara, la meretrice, la giovane vergine Stefania, Ruscellio il pescatore, lo scrivano affamato Razzullo e il barbiere matto Sarchiapone.

E, ancora, personaggi cari alla tradizione partenopea, come Pulcinella, San Gennaro, gli amati Totò ed Eduardo De Filippo, Sophia Loren con Massimo Troisi, Maradona con Pino Daniele affiancati a volti dell'attualità destinati a durare lo spazio di qualche Natale: da Papa Francesco alla regina Elisabetta, dai Maneskin al premier Giorgia Meloni.

Un aspetto sottolineato anche da papa Bergoglio nella sua Lettera Apostolica *Admirabile Signum* sul significato e valore del presepe: le statuine anche se non sembrano avere alcuna relazione con i racconti evangelici rappresentano un *mondo nuovo*, inaugurato dalla nascita del Bambino, in cui c'è spazio per tutto ciò che è umano e che genera speranza di vita.

UNA PASSEGGIATA LUNGO LA STRADA DEI PRESEPI

Chi voglia vivere una piacevole, quanto unica, esperienza alla scoperta degli aspetti più tipici della napoletanità può visitare in queste festività natalizie via San Gregorio Armeno (fig. 2), meglio nota come la strada dei presepi.

Nell'antica architettura urbanistica di Napoli, via San Gregorio Armeno era il cardine (stradina orientata in senso nord-sud) che collegava, intersecandoli perpendicolarmente, il decumano maggiore (coincidente oggi con via dei Tribunali), con il decumano inferiore (l'attuale Spaccanapoli), secondo uno schema urbanistico a scacchiera, di derivazio-

ne greca, ancora oggi perfettamente visibile nel centro storico di Napoli.

Dopo l'oscura parentesi della pandemia, sono finalmente riaperte le storiche botteghe artigiane pullulanti di pastori di argilla e di tutto l'occorrente per allestire un presepe: un incantevole mix di suoni e colori che, unito alla bellezza dei luoghi, crea un'atmosfera altamente suggestiva, laddove la solennità del Natale si fonde con la profana laicità della tradizione popolare.



Fig. 2, Uno scorcio di via San Gregorio Armeno

I TESORI D'ARTE

A pochi passi da San Gregorio Armeno sono ubicati alcuni tesori di inestimabile valore, dal punto di vista storico-artistico.

Tra essi, citiamo il *Complesso monumentale di San Gregorio Armeno*, composto dalla chiesa e dal monastero. La *Chiesa di San Gennaro all'Olmo*, una delle più antiche: costruita verso la fine del VII secolo, ha osservato il rito Greco per numerosi secoli. Ivi fu battezzato il filosofo Gian Battista Vico. Di fronte a tale chiesa, sorge il *Palazzo di San Gennaro*, dove nacque il Santo protettore della Città. Nel cortile si legge la lapide a lui dedicata. In questo edificio, alla fine del Seicento, fu aperta dal francese Antonio Bulifon la più grande libreria della città, frequentata da molti intellettuali europei. Nell'adiacente piazza San Gaetano è ubicata la *Chiesa di San Lorenzo Maggiore* eretta a partire

dal 1270, laddove sorgeva un antico tempio paleocristiano, per volere di Carlo I d'Angiò, in stile gotico provenzale, con marmi e colonne di epoca greca e romana. Essa è profondamente legata alla cultura e all'aristocrazia napoletane, essendo la preferita di re e letterati.

Ivi, il 26 marzo 1334 un ventunenne Giovanni Boccaccio incontrò Fiammetta, identificata con Maria d'Aquino, figlia naturale di re Roberto d'Angiò - come lo scrittore stesso racconta nel *Filocolo*. Nell'edificio dell'annesso convento fu ospitato nel 1343 Francesco Petrarca, giunto in loco per essere incoronato "sommo poeta" dal colto re Roberto d'Angiò.

Il complesso di San Lorenzo è un esempio evidente della stratificazione urbanistica tipica di Napoli: sotto il convento sono visitabili i resti dell'antica città. Dal chiostro francescano si accede infatti all'area degli scavi che ha messo in luce importanti

resti dell'antica città greco-romana, fra cui un *macellum* (mercato alimentare), l'edificio sede dell'*aerarium* (tesoro pubblico) e l'acquedotto (fig. 3).

Nella chiesa di San Lorenzo Maggiore è possibile ammirare i bellissimi presepi in miniatura, realizzati nei gusci di noce.



Fig. 3, La Napoli sotterranea di San Lorenzo Maggiore

Parfrasando papa Bergoglio, se è vero che "Dio riesce sempre a stupire gli uomini", è altrettanto vero che talvolta sono gli stessi uomini a stupire Dio allorquando, nelle vesti di abili artigiani, regalano al mondo tanta bellezza e tante emozioni.

NEWS

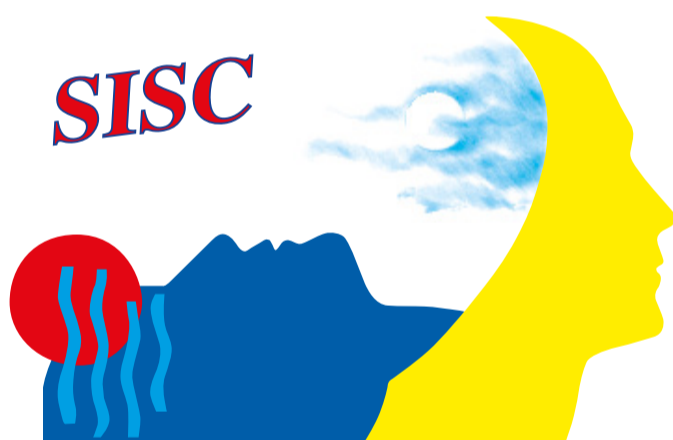
CAMBIO AI VERTICI

Nel corso del 36° Congresso nazionale della SISC, tenutosi a Palermo nell'ottobre u.s., si sono svolte le votazioni per eleggere le nuove cariche societarie. Prossimo Presidente Eletto, che presenzierà a partire dal 2025, è la prof.ssa Marina de Tommaso, che ha rivestito nella SISC diversi ruoli nel corso degli ultimi anni. Il nuovo Consiglio Direttivo per il biennio 2023-2024 risulta così composto: Presi-

dente *Franco Granella*; Presidente Eletto *Marina de Tommaso*; Segretario: *Anna Ambrosini*; Tesoriere: *Innocenzo Rainero*; Past President: *Paolo Calabresi*; Consiglieri: *Domenico Cassano, Antonio Russo, Simona Sacco, Grazia Sances, Vittorio Sciricchio, Irene Toldo*. Agli uscenti il vivo ringraziamento per il lavoro svolto, ai nuovi subentrati gli auguri di buon lavoro.

37° CONGRESSO NAZIONALE SISC

Si svolgerà a L'Aquila presso il Palazzo dell'Emiciclo dal 5 al 7 ottobre 2023 il prossimo Congresso Nazionale della nostra Società.



Giornale delle Cefalee

ANNO XVIII • N. 4 DICEMBRE • 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 (clicca La Società – Raccolta Fondi).

