



Giornale delle Cefalee

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

Anno XI • N. 1 • Febbraio 2015

SOMMARIO

1 Anticorpi Anti CGRP

3 News farmaci

2 Pillole di medicina alternativa

4 Comunicazioni

Anticorpi anti-CGRP

Pierangelo Geppetti e Eleonora Rossi

Centro Cefalee e Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

LY2951742 e ALD403, i due anticorpi monoclonali anti-CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) prodotti rispettivamente dalla Artea Therapeutics e dalla Alder Biopharmaceuticals, si avviano verso la fase III della sperimentazione clinica.

Data l'elevata prevalenza e la disabilità dell'emicrania, e la mancanza a tutt'oggi di terapie sviluppate in maniera specifica per la sua prevenzione, le aspettative nei confronti di questi nuovi farmaci biologici sono alte, sia nella classe medica che tra i pazienti.

Tuttavia, i risultati degli studi di fase II ci mostrano che a fronte di una dimostrata superiorità statistica rispetto a placebo nel ridurre i giorni di cefalea dei pazienti arruolati (affetti da emicrania episodica ad alta frequenza), il reale vantaggio clinico che ne deriva è discutibile.

Una condizione di emicrania con un'elevata frequenza di attacchi rappresenta il principale fattore di rischio per la progressione verso la forma più disabilitante - l'emicrania cronica - della malattia.

Pertanto, è indispensabile intervenire sulla sua evoluzione, e il meccanismo con cui agiscono le nuove molecole, il legame e l'inibizione del CGRP, potrebbe determinare una riduzione dei meccanismi di sensitizzazione periferica e centrale alla base della cronicizzazione.

Nei trials, entrambi gli anticorpi hanno raggiunto l'endpoint primario di efficacia, rappresentato dalla riduzione del numero di giorni di emicrania rispetto al valore basale: LY2951742 ha mostrato una riduzione di 1.2 giorni di cefalea rispetto a placebo alla 12a settimana di terapia ($p=0.0030$), mentre per ALD403 è risultata una riduzione di 1 giorno di cefalea rispetto a placebo dopo 8 settimane dal trattamento ($p=0.0306$).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, non ci sono state differenze nell'incidenza di effetti collaterali tra i due farmaci e placebo, e la maggior parte degli eventi avversi riportati sono stati di entità lieve/moderata e transitori.

Un ulteriore aspetto interessante anche da un punto di vista fisiopatologico è l'elevato tasso di risposta riportato dai pazienti e valutato in analisi post-hoc come endpoint secondario.

Da notare che il 16% dei pazienti trattati con ALD403 e il 32% di quelli trattati con LY2951742 ha riportato alla fine del periodo di trattamento

un tasso di risposta del 100%, evento non riscontrato nel gruppo trattato con placebo.

Ciò potrebbe indicare che almeno per un sottogruppo di pazienti emicranici, il CGRP svolge un ruolo cruciale nella patogenesi del disordine. Oltre alla potenziale minore tossicità rispetto alle terapie standard, correlabile all'elevata specificità del bersaglio farmacologico, la terapia con gli anticorpi monoclonali presenta anche il vantaggio della modalità di somministrazione. LY2951742 è somministrabile tramite iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane, mentre per ALD403 è stata riutilizzata negli studi di fase II la singola somministrazione endovenosa dopo che negli studi sui volontari sani questa dose aveva mostrato la soppressione completa per almeno 3 mesi della risposta al CGRP a livello periferico.

Queste caratteristiche potrebbe determinare una maggiore adesione alla terapia e una maggiore compliance da parte dei pazienti.

Il dato che balza agli occhi è sicuramente l'entità della riduzione della cefalea che comportano questi farmaci, solo lievemente superiore rispetto al placebo.

Anche se questo dato è in linea con i risultati dei trials effettuati con gli altri trattamenti preventivi dell'emicrania, sarà interessante capire nelle fasi successive della sperimentazione se con un follow up a più lungo termine (> 24 sett.), oltre alla conferma del profilo di sicurezza di questi farmaci, si potrà osservare un ulteriore e persistente riduzione dei giorni di cefalea, il che collocherebbe i nuovi farmaci biologici in una posizione di assoluta prima linea nel trattamento dell'emicrania episodica.



Eleonora Rossi

Centro Cefalee e Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

Molto spesso i pazienti arrivano in ambulatorio chiedendo esplicitamente la nostra opinione in merito al ricorso alla medicina alternativa per la cura della cefalea.

Una delle terapie a cui si fa più spesso ricorso nel campo delle cefalee è senza dubbio l'agopuntura. Ma cosa possiamo rispondere ai nostri pazienti?

A Febbraio è stato pubblicato su *Headache* un articolo che ha messo insieme i dati provenienti dalla revisione Cochrane del 2009, dagli studi 'head to head' e da ampi studi prospettici, per elaborare alcune conclusioni cliniche relative all'uso dell'agopuntura nella terapia preventiva dell'emicrania.

Tuttavia, l'esiguo numero di studi che abbiamo al momento a disposizione, limita l'elaborazione di dati conclusivi sull'efficacia dell'agopuntura.

L'agopuntura è efficace per il trattamento del dolore cronico, e il riscontro di differenze significative tra trattamento "vero" e sham indicano che l'agopuntura è più efficace del placebo.

Tuttavia, queste differenze sono relativamente modeste, suggerendo che altri fattori, oltre agli effetti specificatamente legati al needling, contribuiscono in modo rilevante agli effetti terapeutici dell'agopuntura¹.

Tuttavia, un recente studio clinico randomizzato

multicentrico, metodologicamente ben eseguito, che ha incluso 480 pazienti, non ha dimostrato una superiorità convincente dell'agopuntura rispetto al trattamento sham nella profilassi dell'emicrania².

A complicare le cose, i dati provenienti da un'analisi effettuata da Meissner et al. su 79 studi clinici randomizzati sulla profilassi dell'emicrania; l'analisi ha concluso che l'agopuntura sham e la chirurgia simulata sono associate a tassi di risposta più elevati rispetto al placebo farmacologico somministrato per via orale³.

In definitiva, l'agopuntura è probabilmente almeno efficace quanto le terapie farmacologiche convenzionali per la prevenzione dell'emicrania, ed è un trattamento sicuro, con effetti di lunga durata, e che può essere considerato costo-efficace^{4,5}.

Tuttavia, l'agopuntura è un intervento complesso che dipende molto anche dal tipo di rapporto che s'instaura tra terapeuta e paziente⁶.

Per questo motivo, potremmo spiegare ai pazienti che vogliono approcciarsi a questo tipo di trattamento, che l'agopuntura può rappresentare, oltre che un'opzione terapeutica di prima linea laddove esistano controindicazioni alle terapie farmacologiche, soprattutto un valido trattamento integrativo per il raggiungimento di un maggiore stato di benessere.

REFERENZE

1. Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC et al. *Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. Arch Intern Med. 2012 Oct 22;172(19):1444-53.*
2. Li Y, Zheng H, Witt CM et al. *Acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. CMAJ. 2012 Mar 6;184(4):401-10.*
3. Meissner K, Fässler M, Rücker G et al. *Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. JAMA Intern Med. 2013 Nov 25;173(21):1941-51.*
4. Molsberger A. *The role of acupuncture in the treatment of migraine. CMAJ. 2012 Mar 6;184(4):391-2.*
5. Witt CM, Reinhold T, Jena S et al. *Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with headache. Cephalalgia. 2008 Apr;28(4):334-45.*
6. Schiapparelli P, Allais G, Rolando S et al. *Acupuncture in primary headache treatment. Neurol Sci. 2011 May;32 Suppl 1:S15-8.*

Journal Citation Reports 2013

Ecco di seguito i dati del Journal Citation Reports 2013 riguardo le principali riviste scientifiche che si occupano di cefalee.

TITOLO	ISSN	TOTAL CITIES	IMPACT FACTOR	5 YEAR IMPACT FACTOR
ANN NEUROL	036-5134	33670	11.910	11.353
CEPHALALGIA	0333-1024	8417	4.121	3.822
CURR OPIN NEUROL	1350-7540	5005	5.729	5.365
CURR PAIN HEADACHE R	1531-3433	1155	2.256	1.941
EUR J INTER MED	0953-6205	2148	2.300	2.125
EUR J NEUROL	1351-5101	7473	3.852	3.765
HEADACHE	0017-8748	6595	3.189	2.964
J HEADACHE PAIN	1129-2369	1492	3.281	2.753
J NEUROL	0340-5354	11074	3.841	3.598
LANCET NEUROL	1474-4422	17534	21.823	24.075
NEUROLOGY	0028-3878	76845	8.303	8.375
NEUROL SCI	1590-1874	2824	1.495	1.406
PAIN	0304-3959	30887	5.836	6.341

Singola dose orale di ibuprofene più codeina per il trattamento del dolore acuto post-operatorio e dell'emicrania

Recentemente è stato pubblicato un aggiornamento di una revisione originale della Cochrane, la cui prima versione è stata pubblicata nel 2013, che ha valutato l'utilizzo di una singola dose orale di ibuprofene associato a codeina per il trattamento del dolore post-operatorio e dell'emicrania nell'adulto.

Il background della revisione è rappresentato dal concetto che le combinazioni di diversi analgesici possano fornire efficacia aggiuntiva nel trattamento del dolore acuto e nell'emicrania.

Dal momento che in alcuni paesi del mondo la combinazione di ibuprofene e codeina risulta ampiamente disponibile in commercio anche senza obbligo di prescrizione (quando la codeina è a basso dosaggio), l'obiettivo della revisione è stato quello di valutarne l'efficacia analgesica ed il profilo di sicurezza, soprattutto in relazione al potenziale uso improprio che può essere fatto dei medicinali senza obbligo di prescrizione (Over-The-Counter).

Di conseguenza, è stata condotta questa analisi della letteratura per valutare l'efficacia analgesica e gli effetti avversi di una singola dose orale di ibuprofene più codeina per il trattamento del dolore postoperatorio acuto da moderato a grave e dell'attacco emicranico, utilizzando metodi che hanno permesso il confronto con altri analgesici valutati in studi standardizzati eseguiti con metodologia quasi identica.

Gli autori hanno utilizzato il registro centrale Cochrane degli studi controllati (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, il Database Oxford Pain Relief, ClinicalTrials.gov e la lista degli articoli di riferimento.

La data della pubblicazione più recente considerata è il 1 dicembre 2014.

Sono stati inclusi nell'analisi i trial randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo o con comparator attivo, che hanno valutato una singola dose di ibuprofene orale più codeina per il trattamento del dolore acuto postoperatorio negli adulti. Due revisori indipendenti hanno esaminato i trial da includere nella revisione, hanno valutato il rischio di bias e hanno estratto i dati.

È stata utilizzata l'area sotto la curva di riduzione del dolore rispetto al tempo per ricavare la percentuale di partecipanti a cui erano stati prescritti ibuprofene più codeina, placebo, o la stessa dose di ibuprofene da solo che riportava almeno il 50% di sollievo da dolore in sei ore.

Le analisi sono state previste per diverse dosi di ibuprofene e codeina ma, per quanto riguarda la codeina, sono stati accuratamente fissati i criteri di dosaggio: dosi basse (< 10 mg), medie (10 - 20 mg) ed alte (> 20 mg).

Gli autori hanno precisato che dal momento della pubblicazione dell'ultima versione di questa recensione non sono stati trovati nuovi studi.

Sono stati inclusi nell'analisi sei studi per un totale di 1342 partecipanti, che hanno assunto diverse dosi di ibuprofene e codeina.

Non sono emersi dati conclusivi relativi alle combinazioni contenenti il basso ed il medio dosaggio di codeina; la maggior parte dei dati disponibili è relativa all'utilizzo della codeina ad alto dosaggio (25.6 - 60 mg).

La combinazione di ibuprofene 400 mg più alte dosi di codeina determina un sollievo da dolore di almeno il 50% in un'elevata percentuale di pazienti (range 62 % - 73 % rispetto al 4 % - 38 % con placebo); tuttavia, la dose effettiva della codeina non sembra influenzare notevolmente i benefici complessivi della combinazione.



L'NNT è risultato 2.2 (IC 95% 1,8-2,6), che è uno dei migliori ottenuti dai dati comparabili in un panoramica degli studi di dolore acuto (Moore 2011a).

Per quanto riguarda la sicurezza, non è stata osservata differenza tra la combinazione ed il placebo nella segnalazione di eventi avversi.

La limitazione principale di questa revisione è il piccolo numero di studi (sebbene di elevata qualità metodologica) e di partecipanti, soprattutto per alcune combinazioni.

Tuttavia, i risultati generali sono in accordo con quelli noti per ibuprofene e codeina (Derry 2009; Derry 2010) e per i farmaci combinati nel dolore acuto (Moore 2011b; Moore 2012).

Il numero limitato di studi e di partecipanti non ha permesso una valutazione ragionevole degli eventi avversi comuni o rari, anche se entrambi i farmaci sono già stati ampiamente studiati.

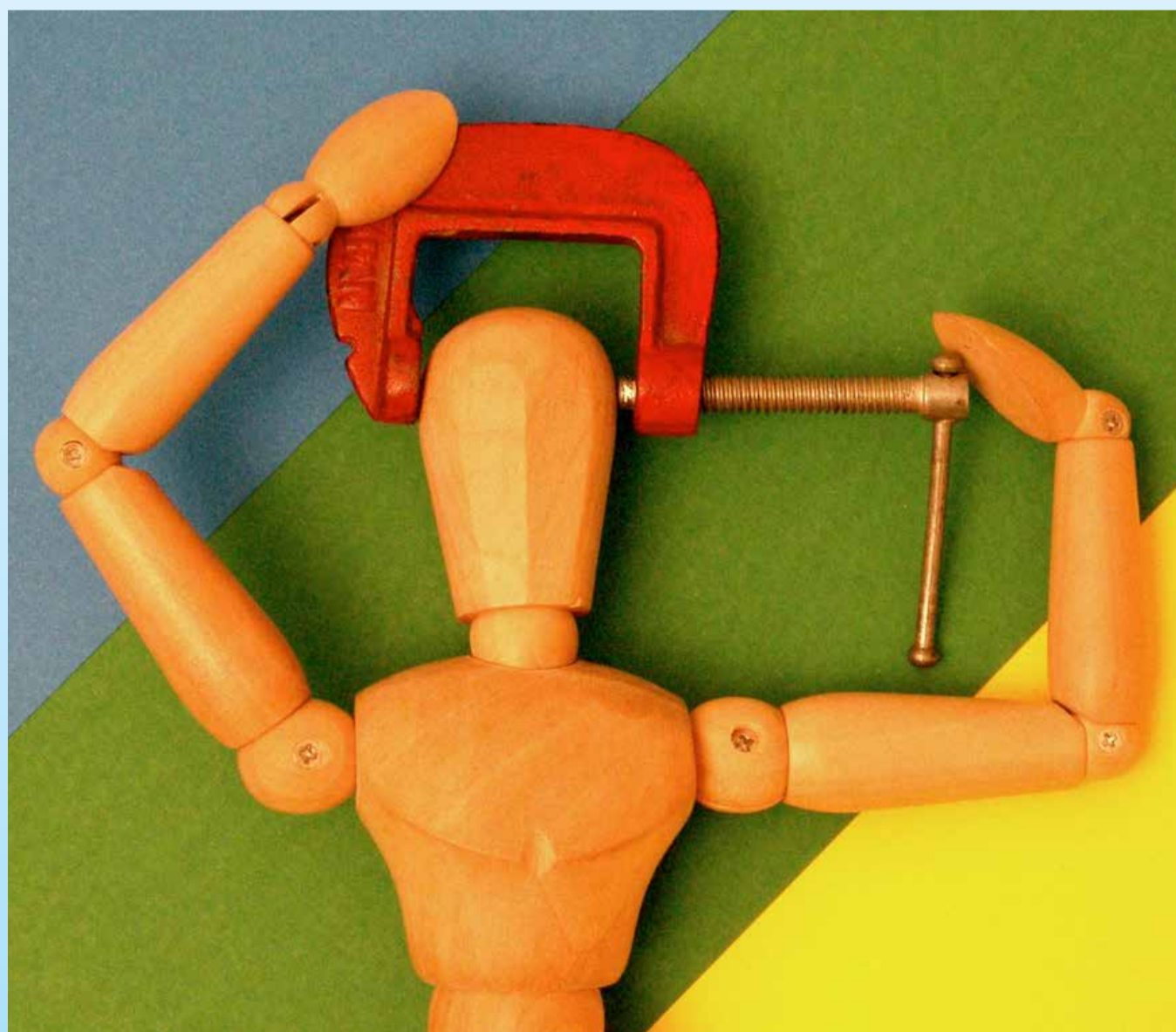
Gravi comorbidità, e principalmente emorragia gastrointestinale e sviluppo di dipendenza da oppioidi, sono state riportate con l'utilizzo di questa combinazione analgesica (Frei 2010).

I pazienti valutati nella revisione avevano assunto dosi giornaliere da 435 a 602 mg di codeina fosfato e da 6800 a 9400 mg di ibuprofene.

La maggior parte non aveva una precedente storia di abuso di sostanze.

Tuttavia, la natura di questa revisione, e soprattutto la valutazione dell'efficacia di una singola dose, non consente di poter valutare direttamente gli eventuali problemi di abuso che potrebbero insorgere con l'utilizzo di un prodotto di combinazione contenente codeina.

Conclusioni degli autori ed implicazioni per la pratica clinica. In conclusione, nonostante siano ancora pochi i dati di letteratura disponibili, la combinazione di ibuprofene 400 mg più codeina 25,6 - 60 mg in singola dose per il trattamento del dolore acuto post-operatorio e per l'emicrania dimostra una buona efficacia analgesica ed un profilo di sicurezza comparabile a quello dei due farmaci analgesici assunti singolarmente.



The Enrico Greppi Award • 17th edition

The Italian Society for the Study of Headaches (SISC) announces the competition of the Enrico Greppi Award 2015 – 17th Edition.

The award will be granted to the best unpublished original paper dealing with clinical, epidemiological, genetic, pathophysiological or therapeutic aspects of headache.

The prize amounts to € 10,000 and is open to researchers of all nationalities.

The papers must be submitted in accordance with the editorial instructions of The Journal of Headache and Pain.

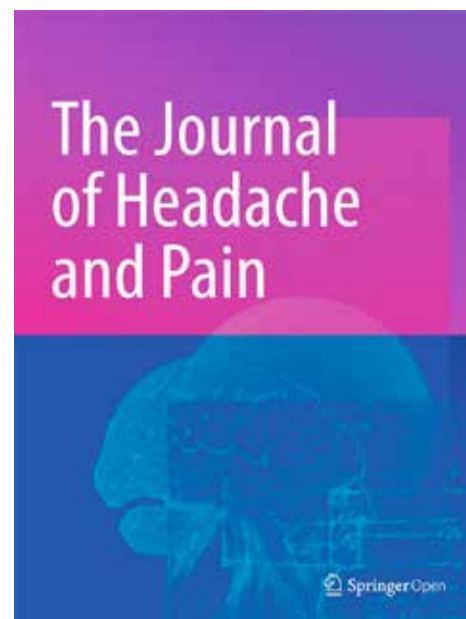
The winning article will be published ex officio in The Journal of Headache and Pain within three months of the Award presentation.

The remaining papers are considered as submitted to The Journal of Headache and Pain and may be published after undergoing the peer – review process.

The 2015 Award is endorsed by the European Pain Federation (EFIC®) and the European Headache Federation (EHF).

The winner will be invited to present the paper at the 9th congress of the European Pain Federation EFIC®, to be held in Vienna on 2-5 September 2015.

Manuscripts should be submitted to The Journal of Headache and Pain at <http://www.thejournalofheadacheandpain.com/about/update/GreppiAward2015> no later than 31 May 2015.



Notizie dalle sezioni regionali

La sezione regionale Toscana ha provveduto al rinnovo delle cariche sociali per il prossimo biennio. Del nuovo consiglio fanno parte;

- Alessandro Panconesi (coordinatore - Empoli)
- Silvia Benemei (vice coordinatore - Firenze)

- Filippo Baldacci (segretario/tesoriere - Pisa)
- Pierangelo Geppetti (consigliere - Firenze)
- Simone Marabini (consigliere - Figline Valdarno)
- Roberto Marconi (consigliere - Grosseto)
- Angelo Nuti (consigliere - Viareggio)

- Cinzia Scalas (consigliere - Firenze)
 - Sara Gori (past coordinatore - Pisa)
 - Marcello Fanciullacci (delegato Sisc - Firenze).
- Al nuovo consiglio i migliori auguri di buon lavoro.

Congressi

9th Congress of the European Pain Federation EFIC Translating Evidence into practice 02/09/2015 - 05/09/2015

17th Congress of the International Headache Society 14/05/2015 - 17/05/2015

5th International Congress on Neuropathic Pain 14/05/2015 - 17/05/2015

Come pagare la quota sociale SISC

Scegli la soluzione più adatta a te per rinnovare la quota sociale SISC 2015

Il nuovo servizio di pagamento "on-line" disponibile sul sito www.sisc.it è sicuro, semplice e comodo.

È possibile utilizzare le carte di credito **American Express, Mastercard e Visa o il circuito Paypal.**

Entra nell'Area Riservata Soci sul sito con la tua password – clicca **Rinnovo Quota** e poi scegli il metodo

di pagamento: **Paypal o Carta di credito.** Una volta scelto il metodo di pagamento clicca Effettua il pagamento.

SE HAI SCELTO:

- **PayPal:** inserire la tua password, clicca Accedi e seguire le istruzioni.

- **Carta di credito:** inserire il numero della tua carta e i dati richiesti e cliccare Paga.

Ti ricordiamo che la quota associative SISC per il 2015 è di Euro 80 per i Soci Ordinari e Euro 40 per i Soci Junior (età inferiore a 35 anni).

È inoltre possibile rinnovare l'iscrizione alla International Headache Society (IHS) usufruendo, per l'anno 2015, della cifra promozionale di Euro 85 per l'Online-only membership (per ulteriori informazioni consultare il sito).

Si può infatti effettuare, in una unica soluzione, il rinnovo della quota SISC e della quota International Headache Society (IHS).

Per rinnovare la quota, hai a disposizione anche i seguenti modi:

- **BOLLETTINO POSTALE.** Intestazione: Società Italiana per lo Studio delle Cefalee conto corrente: 13354501.

- **BONIFICO:**
Poste Italiane SpA - Ufficio Postale Ag. 11
Via Carnesecchi, 25 - Firenze
Intestazione: Società Italiana per lo Studio delle Cefalee
IBAN: IT 08 S 07601 02800 000013354501
Monte dei Paschi di Siena, Ag. 2
Via Brunamonti, 47/a - Perugia
Intestazione: Società Italiana per lo Studio delle Cefalee
IBAN: IT 22 Y 01030 03002 000000764283.



Giornale delle Cefalee

ANNO XI • N. 1 MARZO 2015 • GIORNALE TRIMESTRALE.
Autorizzazione n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005

Direttore Responsabile: Francesco De Cesaris

Comitato di Redazione: • Pierangelo Geppetti • Silvia Benemei
• Eleonora Rossi • Chiara Lupi

Progetto Grafico: Media Enter

PER SOSTENERE LA RICERCA DELLA SOCIETÀ È POSSIBILE EFFETTUARE UNA DONAZIONE ONLINE www.sisc.it (clicca La Società – Raccolta Fondi).