SISC

Giornale delle Cefalee

PERIODICO SCIENTIFICO E DI INFORMAZIONE DELLA SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALEE

Anno XVI • N. 4 • Dicembre 2020

SOMMARIO

1 EDITORIALE
Un Natale in modalità NAD
Domenico Cassano

2 LE NUOVE TERAPIE PER L'EMICRANIA
Un anticorpo ci salverà?
Gianluca Coppola

3 #IORESTOACASA CON IL MAL DI TESTA
L'impatto del lockdown sul mal di testa di bambini e adolescenti italiani
Laura Papetti, Massimiliano Valeriani et al.

4 IL BAMBINO CON CEFALEA E IL NATALE
Le insidie nascoste delle festività natalizie
Marco Carotenuto

4 UNA PATOLOGIA INVALIDANTE PER LEGGE
La cefalea cronica è malattia sociale
Vincenzo Galatro

5 STORIE DI STRAORDINARIO DOLORE
Il caso della signora T.
Antonello D'Attoma

6 ORIZZONTI TERAPEUTICI
I gepanti: una nuova classe di farmaci per il trattamento dell'emicrania
Carlo Lisotto

9 NOVITÀ DALLA LETTERATURA 2020
Cefalee nella pandemia da Covid-19
Marco Trucco

10 NOVITÀ DAI CONGRESSI
Migraine Trust 2020 Virtual International Simposium
Carlo Lisotto

10 NEWS
Cambio ai vertici SISC

EDITORIALE

UN NATALE IN MODALITÀ NAD

di Domenico Cassano

Viviamo tempi all'insegna di una discontinuità che ha invaso ogni settore della nostra esistenza, non risparmiando neppure il Natale che sarà vissuto - ricorrendo all'orrendo lessico delle sigle - in modalità NAD (*Natale a distanza*). Ciò nonostante questa ricorrenza continua ad assumere profondi significati in ciascuno di noi, credente o laico che sia: evento testimoniale significativo ma anche momento privilegiato per l'insorgere di tensioni interiori e acute riflessioni che indulgono a una *ri-nascita* di uomini nuovi, rinnovati dalle fondamenta.

Il cambiamento non è mai indolore, anche se - sostiene un pensatore - ancor più dolorosa è la resistenza al cambiamento: una condizione che non risparmia nemmeno la nostra SISC che nel nuovo anno, insieme con l'*altra* società scientifica, dovrebbe intraprendere il laborioso iter verso una fusione tanto auspicata ma che tarda a venire.

Un aforisma scritto da Eraclito può essere considerato un perfetto vademecum su come tirar fuori il meglio di sé e rendere il vivere (e con esso il *con-vivere)* un'arte. L'arguto pensatore, anticipando di 2000 anni il famoso motto cartesiano, scrive: «*ogni giorno, quello che scegli, quello che pensi e quello che fai è ciò che diventi*».

Tre parole-chiave da analizzare brevemente:

1. *scegliere* (dal latino *ex-eligere*, scegliere da) indica la necessità di compiere un percorso valutativo, di pro e contro, di confronti aperti e stimolanti, che portino a elaborare decisioni il più ampiamente "inclusive", sì da poter dire "ho scelto bene", vale a dire "*nell'interesse comune*";
2. *pensare* (dal latino *pendere*, pesare con precisione, ponderare) nel senso di esaminare con cognizione, competenza e senso di equità: difficile *ponderare* un pensiero se ci si muove nella palude stagnante della preclusione;
3. *fare* diventa, in tal modo, un agire in sintonia col pensiero e le scelte che lo sottendono.

Tre modalità *dinamiche* dell'essere che non sono innate ma si affinano nel corso della vita se siamo sanamente autocritici e coraggiosi nel confronto, in grado di condurci, se applicate, verso quei luminosi orizzonti di Conoscenza che Platone definiva "sapienziale", vale a dire che ha come punto di arrivo "il bene in sé".

L'*altra* strada che porta al cambiamento - ben più tortuosa ma per questo più alta e sublime - ci viene indicata dal Natale, coi suoi i profondi significati: parafrasando l'antropologo Franco Salerno, questa ricorrenza rappresenta non solo l'attesa dell'Evento della Nascita ma anche il superamento di una Morte metaforica, nel senso che *si muore* rispetto a ciò che era prima e *si rinasce* rinnovati. Per realizzare ciò l'uomo deve superare le prove del Labirinto (le oscurità del Profano) per giungere alla Grotta, elemento centrale in ogni presepe, eletta a Ombelico (Centro) del Mondo *(omphalòs tes ghes)*, luogo di iniziazione al Mistero.

C'è un personaggio – tra i tanti che animano il tipico presepe napoletano – che riposa, disteso, "con gli occhi chiusi", come sottolinea Italo Sarcone: è Benino, il pastore dormiente (v. fig). Il suo sonno lo prepara al Viaggio verso la Conoscenza: l'Uomo nuovo nasce con il risveglio, sotto l'effetto della luce delle stelle, simbolo dell'Onniscienza divina. Quelle stesse stelle che in quella magica notte illuminano a giorno un mondo nuovo - come recita l'inno natalizio di S. Alfonso de' Liguori: "*Quanno nascette ninno a Bettalemme era notte e pareva miezojuorno. Mai le stelle, lustre e belle, se vedetteno accusì… Non c'erano nnemmice pe' la terra, la pecora pasceva co' lione*".

E il pastore incarna il prototipo dell'Uomo che ripercorre l'iter di Colui che è nato in una grotta, indi sepolto e da cui infine risorge, pronto ad affrontare la fatica dell'esistere su questa tragica, ma pur sempre splendida, Terra.

Buon Natale!

Fig. Il pastore Benino

LE NUOVE TERAPIE PER L'EMICRANIA
UN ANTICORPO CI SALVERÀ?

Gianluca Coppola
Sapienza Università di Roma – Polo Pontino, Latina

Secondo il Global Burden of Disease Study, l'emicrania è una delle quattro principali cause di disabilità a livello mondiale[1]. Tra le varie patologie dolorose, l'emicrania si distingue per essere una patologia cronica in natura, ma con una manifestazione episodica accessuale. Annualmente, solo l'1-3% della popolazione emicranica evolve da una forma episodica a una forma cronica di questa malattia[2], cioè, le cefalee si manifestano almeno 15 giorni al mese per almeno 3 mesi, con almeno 8 giorni di cefalea con evidenti caratteristiche emicraniche. L'alta frequenza iniziale di cefalea e l'uso eccessivo di farmaci sintomatici sono i principali fattori di rischio di cronicità dell'emicrania[3].

L'emicrania è attualmente considerata un disturbo cerebrale. Molti gruppi di ricerca indipendenti hanno osservato che il cervello dei pazienti con emicrania elabora in maniera anomala tutte le informazioni sensoriali[4]. Tuttavia, qualunque sia l'origine di queste anomalie funzionali cerebrali, perché l'emicrania si manifesti clinicamente è richiesta l'accensione del sistema trigemino centrale e periferico[5]. Un fenomeno elettrico corticale chiamato Cortical Spreading Depression (CSD), manifesta nell'emicrania con aura o silente nell'emicrania senza aura[6], un malfunzionamento dei sistemi di controllo del dolore discendenti dalla corteccia frontale[7] e dal tronco cerebrale[8,9], e anormale nel controllo talamico[10–12] - da soli o in combinazione - sembrano essere i principali fattori intercritici permissivi perchè inizi la cascata preictale di eventi che porta alla sensitizzazione sequenziale dei nocicettori trigeminovascolari di primo e/o secondo ordine con conseguente innesco di una sensitizzazione centrale transitoria (attacco di emicrania episodica) o persistente (nell'attacco senza fine dell'emicrania cronica)[5,13]. Il polipeptide che sembra giocare un ruolo principale in questo processo è il Calcitonin Gene Related Peptide, peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP)[14]. È interessante notare come recettori per il CGRP sono stati scoperti non solo a livello delle terminazioni periferiche trigeminali, ma anche a livello del nucleo trigeminale caudale e del grigio periacqueduttale. A supporto di questa visione dell'inizio di un attacco ci sono le evidenze di un aumento di concentrazione del CGRP nel sangue refluo giugulare o nel plasma durante un attacco di emicrania[15,16], l'evidenza che la concentrazione di CGRP nel plasma diminuisce parallelamente all'intensità della cefalea durante il trattamento con sumatriptan e che questa diminuzione di CGRP predice l'efficacia della terapia[17]. Proprio in virtù di queste evidenze scientifiche sul ruolo del CGRP nello scatenamento dell'attacco di emicrania, si è iniziato a sperimentare una nuova classe di farmaci antagonisti del CGRP, dapprima come terapia sintomatica dell'attacco, poi come terapia di profilassi. Sfortunatamente al momento i tentativi di messa in commercio di molecole anti-CGRP per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania sono falliti a causa degli effetti collaterali rilevati durante i trials clinici[14]. Diverso invece è stato l'approccio al trattamento di profilassi.

Grazie agli studi sul modello animale prima e a quelli sull'uomo dopo, sono disponibili gli anticorpi monoclonali anti-CGRP (mAbs). Queste terapie biologiche, insieme ai triptani, sono le uniche espressamente pensate e commercializzate sulla base di evidenze di fisiopatologia dell'emicrania. Al momento quattro molecole sono state commercializzate o sono in procinto di esserlo: l'erenumab (l'unica anti-recettore del CGRP), l'eptinezumab, il galcanezumab ed il fremanezumab (queste ultime contro la molecola del CGRP). L'efficacia clinica di queste molecole è molto promettente e con un basso numero di pazienti da trattare necessario per ottenere un esito clinico positivo (number needed to treat). Il primo di questi mAbs ad essere stato approvato negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration ed in Europa dall'EMA per il trattamento preventivo dell'emicrania negli adulti è stato l'erenumab (nome commerciale Aimovig®). Da dicembre 2018 è il primo anticorpo monoclonale indicato per la profilassi dell'emicrania disponibile anche in Italia in fascia C, tra i farmaci non negoziati (CNN). A seguire, più recentemente sono disponibili anche Fremanezumab (nome commerciale Agiovy®) e Galcanezumab (nome commerciale Emgality®). Al momento attuale, l'AIFA ha dato il via alla dispensazione gratuita delle tre molecole previa compilazione di un piano terapeutico. La loro dispensazione però è soggetta a delle restrizioni, come l'essere afflitti da un numero minimo di giorni con emicrania/mese negli ultimi 3 mesi, un certo livello di disabilità legato all'emicrania e la mancata risposta ad almeno 3 classi farmacologiche (+ tossina botulinica tipo A per la forma cronica).

Tutti i mAbs sono somministrati sottocute, con autoiniettori o con siringhe precaricate, ogni 4 settimane, ogni mese o, addirittura, ogni 3 mesi a seconda della molecola. I mAbs sono indicati per la profilassi dell'emicrania in adulti che hanno almeno quattro giorni di emicrania al mese, quindi indipendentemente dall'essere episodici o cronici. Il galcanezumab è l'unico che necessita di una dose di carico (240 mg), mentre l'erenumab è l'unico per viene venduto in 2 dosaggi (70 e 140mg). Negli studi di fase 2 e 3 sull'emicrania cronica ed episodica, tutti i mAbs sono associati ad una significativa riduzione dei giorni di emicrania mensile, ai giorni con disabilità mensili e del consumo di farmaci sintomatici per il trattamento dell'attacco di emicrania rispetto al placebo[18–23]. Gli effetti benefici sotto forma di riduzione dei giorni mensili con emicrania sono stati osservati anche a lungo termine (più di 12 mesi). Inoltre, questi effetti benefici sono stati riscontrati anche nei pazienti in cui multipli trattamenti preventivi sono risultati inefficaci o non tollerati[24]. In studi controllati verso placebo nella prevenzione dell'emicrania, gli eventi avversi riportati nel gruppo verum erano simili a quelli riportati nel gruppo placebo[25].

In sostanza, rispetto alle terapie farmacologiche consolidate per il trattamento preventivo dell'emicrania, i mAbs hanno diversi vantaggi. Hanno un'elevata specificità del bersaglio con un potenziale minimo di tossicità fuori bersaglio, sono degradati all'interno del sistema reticoloendoteliale, non si sottopongono al metabolismo epatico o alla clearance renale, e non competono per i siti di legame, di conseguenza, il potenziale di interazione con altri farmaci è minimo. Poiché sono molecole di grandi dimensioni, richiedono la somministrazione parenterale in quanto sono proteine che, se somministraste per via orale, sarebbero catabolizzate dai peptidi nel tratto gastrointestinale. A causa delle loro grandi dimensioni, non attraversano la barriera ematoencefalica in quantità apprezzabili e quindi gli effetti collaterali e la tossicità del sistema nervoso centrale dovrebbero essere minimi. Proprio per questo motivo si suppone che il sito di azione principale dei mAbs sia quello periferico e cioè le terminazioni sensitive del sistema trigemino-vascolare che si sfioccano sulle arteriole meningee[26]. L'effetto modulatorio esercitato a livello periferico potrebbe ripercuotersi positivamente a livello centrale[27]. La lunga emivita dei mAbs (3-6 settimane) comporta una somministrazione meno frequente (mensile o trimestrale) rispetto ai farmaci preventivi orali che richiedono invariabilmente un dosaggio giornaliero. A differenza dei farmaci preventivi assunti per via orale, i mAbs sono potenziali induttori di immunogenicità, potrebbero stimolare lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti ed indurre reazioni di ipersensibilità del sito di iniezione. Tuttavia, è bene sottolineare come questi mAbs sono stati appositamente progettati per ridurre al minimo l'attivazione del sistema immunitario.

Sono necessari studi ulteriori per comprendere meglio se questo tipo di trattamento possa indurre tachifilassi a lungo termine, se sono egualmente efficaci nell'emicrania con e senza aura, se sono in grado di modificare il decorso della malattia, se a lungo termine siano in grado di indurre anticorpi antifarmaco e se possano indurre una up-regolazione del recettore del CGRP.

Bibliografia

1. Feigin, V.L.; Nichols, E.; Alam, T.; Bannick, M.S.; Beghi, E.; Blake, N.; Culpepper, W.J.; Dorsey, E.R.; Elbaz, A.; Ellenbogen, R.G.; et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019, *18*, 459–480, doi:10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
2. Scher, A.I.; Stewart, W.F.; Ricci, J.A.; Lipton, R.B. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003, *106*, 81–89.
3. Katsarava, Z.; Schneeweiss, S.; Kurth, T.; Kroener, U.; Fritsche, G.; Eikermann, A.; Diener, H.-C.; Limmroth, V. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004, *62*, 788–790.
4. Coppola, G.; Parisi, V.; Di Renzo, A.; Pierelli, F. Cortical pain processing in migraine. *J. Neural Transm.* 2020, *127*, 551–566.
5. Burstein, R.; Yarnitsky, D.; Goor-Aryeh, I.; Ransil, B.J.; Bajwa, Z.H. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* 2000, *47*, 614–24.
6. Lambert, G.A.; Truong, L.; Zagami, A.S. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia* 2011, *31*, 1439–1451.
7. Lev, R.; Granovsky, Y.; Yarnitsky, D. Orbitofrontal disinhibition of pain in migraine with aura: an interictal EEG-mapping study. *Cephalalgia* 2010, *30*, 910–918.
8. Welch, K.M.A.; Nagesh, V.; Aurora, S.K.; Gelman, N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: Cause or the burden of illness? *Headache* 2001, *41*, 629–637, doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041007629.x.
9. Stankewitz, A.; Aderjan, D.; Eippert, F.; May, A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J. Neurosci.* 2011, *31*, 1937–1943.
10. Magon, S.; May, A.; Stankewitz, A.; Goadsby, P.J.; Tso, A.R.; Ashina, M.; Amin, F.M.; Seifert, C.L.; Chakravarty, M.M.; Müller, J.; et al. Morphological Abnormalities of Thalamic Subnuclei in Migraine: A Multicenter MRI Study at 3 Tesla. *J. Neurosci.* 2015, *35*, 13800–13806.
11. Coppola, G.; Tinelli, E.; Lepre, C.; Iacovelli, E.; Di Lorenzo, C.; Di Lorenzo, G.; Serrao, M.; Pauri, F.; Fiermonte, G.; Bianco, F.; et al. Dynamic changes in thalamic microstructure of migraine without aura patients: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Eur. J. Neurol.* 2014, *21*, 287-e13, doi:10.1111/ene.12296.
12. Porcaro, C.; Di Lorenzo, G.; Seri, S.; Pierelli, F.; Tecchio, F.; Coppola, G. Impaired brainstem and thalamic high-frequency oscillatory EEG activity in migraine between attacks. *Cephalalgia* 2017, *37*, 915–926, doi:10.1177/0333102416657146.
13. Burstein, R.; Jakubowski, M.; Garcia-Nicas, E.; Kainz, V.; Bajwa, Z.; Hargreaves, R.; Becerra, L.; Borsook, D. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann. Neurol.* 2010, *68*, 81–91, doi:10.1002/ana.21994.
14. Tepper, S.J. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache* 2018, *58*, 238–275.
15. Gallai, V.; Sarchielli, P.; Floridi, A.; Franceschini, M.; Codini, M.; Glioti, G.; Trequattrini, A.; Palumbo, R. Vasoactive Peptide Levels in The Plasma of Young Migraine Patients With and Without Aura Assessed Both Interictally and Ictally. *Cephalalgia* 1995, *15*, 384–390, doi:10.1046/j.1468-2982.1995.1505384.x.
16. Sarchielli, P.; Alberti, A.; Codini, M.; Floridi, A.; Gallai, V. Nitric Oxide Metabolites, Prostaglandins and Trigeminal Vasoactive Peptides in Internal Jugular Vein Blood During Spontaneous Migraine Attacks. *Cephalalgia* 2000, *20*, 907–918, doi:10.1046/j.1468-2982.2000.00146.x.
17. Juhasz, G.; Zsombok, T.; Jakab, B.; Nemeth, J.; Szolcsanyi, J.; Bagdy, G. Sumatriptan Causes Parallel Decrease in Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Concentration and Migraine Headache During Nitroglycerin Induced Migraine Attack. *Cephalalgia* **2005**, *25*, 179–183, doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00836.x.
18. Dodick, D.W.; Ashina, M.; Brandes, J.L.; Kudrow, D.; Lanteri-Minet, M.; Osipova, V.; Palmer, K.; Picard, H.; Mikol, D.D.; Lenz, R.A. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018, *38*, 1026–1037, doi:10.1177/0333102418759786.
19. Dodick, D.W.; Silberstein, S.D.; Bigal, M.E.; Yeung, P.P.; Goadsby, P.J.; Blankenbiller, T.; Grozinski-Wolff, M.; Yang, R.; Ma, Y.; Aycardi, E. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine. *JAMA* 2018, *319*, 1999, doi:10.1001/jama.2018.4853.
20. Skljarevski, V.; Oakes, T.M.; Zhang, Q.; Ferguson, M.B.; Martinez, J.; Camporeale, A.; Johnson, K.W.; Shan, Q.; Carter, J.; Schacht, A.; et al. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention. *JAMA Neurol.* 2018, *75*, 187, doi:10.1001/jamaneurol.2017.3859.

21. Tepper, S.; Ashina, M.; Reuter, U.; Brandes, J.L.; Doležil, D.; Silberstein, S.; Winner, P.; Leonardi, D.; Mikol, D.; Lenz, R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017, *16*, 425–434, doi:10.1016/S1474-4422(17)30083-2.
22. Silberstein, S.D.; Dodick, D.W.; Bigal, M.E.; Yeung, P.P.; Goadsby, P.J.; Blankenbiller, T.; Grozinski-Wolff, M.; Yang, R.; Ma, Y.; Aycardi, E. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017, *377*, 2113–2122, doi:10.1056/NEJMoa1709038.
23. Detke, H.C.; Goadsby, P.J.; Wang, S.; Friedman, D.I.; Selzler, K.J.; Aurora, S.K. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018, *91*, E2211–E2221, doi:10.1212/WNL.0000000000006640.
24. Reuter, U.; Goadsby, P.J.; Lanteri-Minet, M.; Wen, S.; Hours-Zesiger, P.; Ferrari, M.D.; Klatt, J. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018, *392*, 2280–2287, doi:10.1016/S0140-6736(18)32534-0.
25. Raffaelli, B.; Neeb, L.; Reuter, U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2019, *19*, 1307–1317.
26. Edvinsson, L. Role of cgrp in migraine. In *Handbook of Experimental Pharmacology*; Springer New York LLC, 2019; Vol. 255, pp. 121–130.
27. Ziegeler, C.; Mehnert, J.; Asmussen, K.; May, A. Central effects of erenumab in migraine patients: An event-related functional imaging study. *Neurology* 2020, *95*, e2794–e2802, doi:10.1212/WNL.0000000000010740.

#IORESTOACASA CON IL MAL DI TESTA
L'IMPATTO DEL LOCKDOWN SUL MAL DI TESTA DI BAMBINI E ADOLESCENTI ITALIANI

Laura Papetti, Massimiliano Valeriani et al.
Gruppo di Studio SICS sulle Cefalee pediatrice

Laura Papetti, MD, PhD; Pierfrancesco Alaimo Di Loro, StatD[2]; Samuela Tarantino, PsyD; Licia Grazzi[3], MD; Vincenzo Guidetti[4], MD, PhD; Pasquale Parisi[5], MD, PhD; Vincenzo Raieli[6], MD; Vittorio Sciruicchio[7], MD; Cristiano Termine[8], MD; Irene Toldo[9], MD; Elisabetta Tozzi[10], MD; Paola Verdecchia[4], MD; Marco Carotenuto, PhD[11]; Matteo Battisti[5], MD; Angela Celi[8], MD; Daniela D'Agnano[7], MD; Noemi Faedda[4], PsyD; Michela A N Ferilli[1], MD; Giovanni Grillo[6], MD; Giulia Natalucci[4], MD; Agnese Onofri, PsyD[10]; Maria Federica Pelizza[9], MD; Fabiana Ursitti[1], MD; Michelangelo Vasta[12], MD; Margherita Velardi[5], MD; Martina Balestri[13], MD; Federico Vigevano[13], MD; Massimiliano Valeriani[1,14], Md, Phd.

On behalf of the Italian Headache Society (SISC) specific interest group on pediatric headache

1. Centro per lo Studio e la Cura delle Cefalee in Età Evolutiva, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
2. Dipartimento di Scienze Statistiche, Università Sapienza di Roma.
3. Centro Cefalee, Dipartimento di Neuroalgologia, IRCCS Fondazione "Carlo Besta" Istituto Neurologico, Milano.
4. Dipartimento di Neuroscienze Umane, Visione di Neuropsichiatria Infantile, Università Sapienza di Roma.
5. Dipartimento NESMOS, Unità di neurologia Pediatrica, Università Sapienza di Roma. ,
6. Unità di Neuropsichiatria infantile- Ismep - ARNAS CIVICO -Palermo, Italy.
7. Centro di Epilessia ed EEG pediatrico. P.O: San Paolo ASL Bari, Italy.
8. U.O. Neuropsichiatria Infanzia e Adolescenza, Centro Cefalee per l'Età Evolutiva Ospedale del Ponte ASST dei Sette Laghi e Università Insubria - Varese
9. Centro Cefalee per l'età evolutiva, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi - Azienda Ospedaliera di Padova.
10. Dipartimento di Medicina clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente. Università degli Studi dell' Aquila.
11. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli.
12. Unità di Neuropsichiatroia Infantile, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università Tor Vergata, Roma.
13. Unità di Neurologia, Dipartimento di neuroscienzxe, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma.
14. Center for Sensory-Motor Interaction, Aalborg University, Aalborg, Denmark.

INTRODUZIONE

Il 10 marzo 2020 per fronteggiare l'emergenza legata alla pandemia COVID-19, il premier Giuseppe Conte ha annunciato misure di restrizione estese a tutto il territorio italiano. Secondo le nuove regole, riassunte nell'hashtag #iorestoacasa, le persone potevano uscire di casa solo per necessità comprovata (il cosiddetto lockdown). Esso ha avuto notevoli effetti sulla vita degli italiani, modificando lo stile di vita, creando sorgenti di stress (lavoro, economia, salute) e modificando l'attività lavorativa e le relazioni sociali dell'individuo.

Per quanto riguarda i bambini e gli adolescenti, tra i cambiamenti più importanti c'è stata la chiusura delle strutture scolastiche e l'avvio delle lezioni per via telematica da casa. Dal punto di vista dei pazienti con cefalea, le modifiche delle attività quotidiane hanno portato a cambiamenti nell'andamento della cefalea. Soprattutto per i bambini e gli adolescenti, lo stress emotivo, le situazioni familiari disfunzionali, le alterazioni del tono dell'umore e l'intensificarsi delle attività scolastiche rappresentano solo alcuni esempi dei fattori che possono influenzare l'andamento delle cefalee primarie, in particolar modo l'emicrania e la cefalea tensiva.

Il lockdown ha rappresentato una condizione unica ed estrema per poter analizzare l'effetto di diversi fattori ambientali e condizioni stressanti (interruzione della scuola ed emergenza COVID-19) sul mal di testa. Per questo motivo i principali centri cefalee pediatrici italiani hanno condotto uno studio realizzato tramite la sottomissione di un questionario online a pazienti seguiti presso gli stessi centri per cefalea.

MATERIALE E METODI

Lo studio è stato coordinato dai dott.ri Massimiliano Valeriani e Laura Papetti del centro cefalee dell'ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma. Il questionario è stato sottomesso online e composto da domande rivolte sia al paziente che ai suoi genitori nel periodo di tempo compreso tra il 27 marzo e il 20 aprile 2020, nel pieno del lockdown. Sono stati analizzati i questionari di 707 soggetti di età compresa tra i 6 e i 17 anni per capire se durante il lockdown si erano verificati cambiamenti nell'andamento della cefalea sia in termini di frequenza che intensità degli attacchi ma anche secondo il giudizio personale del soggetto. Il confronto è stato fatto con i due mesi precedenti il lockdown (gennaio e febbraio 2020).

RISULTATI E CONCLUSIONI

Dallo studio è emerso che il 46% dei soggetti considerava globalmente migliorato l'andamento generale della cefalea, il 39% invece lo considerava stabile e solo il 15% invece osservava un peggioramento. Il 38% e il 49% dei pazienti riferiva rispettivamente una riduzione e una stabilità dell'intensità dei singoli attacchi di mal di testa con una minoranza dei pazienti che hanno osservato un aumento dell'intensità degli attacchi. Infine per quanto riguarda la frequenza mensile degli attacchi questa è passata da una media di 7 attacchi al mese nei mesi di gennaio-febbraio 2020 a 5 attacchi al mese durante i primi due mesi di lockdown.

Un dato rilevante è che il miglioramento di questi parametri si osservava indipendentemente dall'area geografica di provenienza (nord, centro, sud Italia e isole). Dal questionario inoltre è emerso che solo una piccola percentuale del totale dei pazienti (11%) presentava ansia o depressione legati alla malattia da COVID19 (preoccupazioni del proprio stato di salute, possibilità di venire in contatto o contrarre la malattia).

Il miglioramento della cefalea ha mostrato una forte correlazione con la riduzione dell'ansia scolastica percepita dai bambini e dagli adolescenti con il passaggio della scuola per via telematica.

Circa il 50% dei soggetti testati riferiva di percepire una riduzione dell'impegno scolastico durante il lockdown e di questi il 61% ha avuto un miglioramento del mal di testa rispetto al 34% e al 5% dei soggetti stabili e peggiorati. Viceversa risposte significative per l'ansia scolastica erano molto più frequenti nel gruppo dei soggetti che presentavano un peggioramento della cefalea.

L'altro dato che è necessario considerare è che il miglioramento della cefalea ha interessato sia soggetti affetti da cefalea tensiva che emicranica e sia soggetti con forma episodica che cronica. I pazienti con cefalea cronica rappresentavano il 17% della popolazione in esame e riferivano una riduzione media della frequenza degli attacchi mensili di circa 9 attacchi in meno rispetto ai mesi prima del lockdown. Inoltre il 49% dei soggetti con cefalea cronica giudicavano personalmente migliorato l'andamento generale del mal di testa. Questo dato è di estrema importanza se si considera che soggetti con cefalea cronica sono quelli con maggiore tasso di fallimento delle terapie tradizionali e maggiore rischio di disabilità.

Altro punto fondamentale è stata la scoperta che il miglioramento della cefalea non si correlava con l'assunzione recente o concomitante durante il lockdown di una terapia farmacologica di profilassi, cosa che riguardava il 15% della popolazione in esame. La percentuale di soggetti migliorati era più alta nel gruppo senza trattamento farmacologico che nel gruppo dei pazienti in terapia (47% vs 37%).

Infine, nonostante dal questionario siano emerse significative variazioni del ritmo del sonno, dell'attività fisica e dello stile alimentare durante il lockdown rispetto ai mesi precedenti, questi fattori non hanno mostrato relazioni con la variazione della cefalea. Anche la maggiore esposizione a dispositivi elettronici durante il lockdown (computer, tablet, smartphone) non era correlato con l'andamento del mal di testa.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Tutti questi risultati suggeriscono che lo stile di vita dei bambini e degli adolescenti è un fattore determinante del decorso delle cefalee primarie. Questo dovrebbe essere preso in considerazione quando si propone qualsiasi trattamento per l'emicrania e la cefalea di tipo tensivo, lasciando che il paziente e i suoi genitori siano consapevoli che qualsiasi intervento sui fattori stressanti ha maggiori probabilità di efficacia rispetto ai farmaci attualmente disponibili.

IL BAMBINO CON CEFALEA E IL NATALE

LE INSIDIE NASCOSTE DELLE FESTIVITÀ NATALIZIE

Marco Carotenuto
Centro Cefalee per l'Età Evolutiva, Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Il Natale rappresenta da sempre un momento particolarmente felice per i bambini, tale che nessun Covid potrà mai intaccare .
L'atmosfera magica e le numerose festività che lo accompagnano, occasione di svago e riposo dagli impegni scolastici, rendono questo periodo tra i più attesi dell'anno.
Tuttavia le feste natalizie possono rivelarsi per il bambino affetto da cefalea, specialmente di tipo emicranico, particolarmente insidiose in quanto rappresentano la *summa* dei fattori *trigger* per l'attacco di emicrania.

I DISTURBI DEL SONNO

Numerosi studi hanno sottolineato la strettissima relazione tra cefalea e disturbi del sonno. È noto che il sonno può rappresentare un fattore scatenante l'attacco di emicrania o di cefalea a grappolo, ma soprattutto che il sonno del soggetto con emicrania è tendenzialmente disturbato da eventi parasonnici (quali sonnambulismo e sonniloquio), disturbi della transizione veglia/sonno (bruxismo e allucinazioni ipnagogiche), disturbi respiratori del sonno (russamento e apnee notturne). D'altro canto la cefalea tensiva rappresenta un fattore di rischio per l'eccessiva sonnolenza diurna, per le apnee notturne e per il bruxismo cui può essere strettamente legata.
Studi effettuati su popolazioni di piccoli pazienti emicranici hanno evidenziato che modificare le abitudini di sonno attraverso l'assunzione di un ritmo regolare e il rispetto dei propri ritmi circadiani può ridurre drasticamente la frequenza degli attacchi, mentre un sonno di durata ridotta o eccessivamente prolungata, rispetto alla norma, per il soggetto rappresenta un fattore scatenante l'attacco di cefalea.

IL RUOLO DEI FATTORI ALIMENTARI

Questo è un aspetto da non sottovalutare poichè, durante le feste natalizie, è tradizione mangiare smodatamente sia come quantità sia come associazioni di cibi.
Tempo addietro è stata offerta al pubblico la notizia che il cioccolato ha effetti benefici sull'emicrania; è invece opportuno ribadire che, pur riconoscendo un ruolo antinfiammatorio della sostanza cacao, i soggetti cefalalgici non devono abusarne.

LA CIOCCOLATA E LE SUE ORIGINI

La cioccolata, da sempre emblema della dolcezza, ha origini antichissime o almeno ne ha il suo ingrediente essenziale che è il cacao. La piantagione più antica risale all'impero Maya che lo introdusse nello Yucatan, sebbene furono gli Aztechi a renderlo un cibo divino, legando in maniera indissolubile il destino del cacao (e quindi dei suoi prodotti) al dio serpente piumato Quetzalcoatl, fondatore della stirpe e della cultura precolombiana. Una leggenda azteca narra di come una bellissima principessa, lasciata a guardia delle ricchezze del marito, venisse assediata da nemici che volevano derubarla. Una volta catturata, rifiutandosi di rivelare il nascondiglio delle favolose ricchezze, venne uccisa, ma dal suo sangue nacque la pianta del cacao, il cui frutto nasconde proprio il grande tesoro rappresentato dai semi (amari come le pene d'amore, forti ed eccitanti come la virtù e rossastri come il sangue versato dalla sposa). Fu quindi proprio il dio Quetzalcoatl, prima di scomparire dal Mondo, a donare ai mortali il cacao, con cui preparare una bevanda amara e piccante dalle straordinarie proprietà energetiche e afrodisiache: il cioccolato.
Tempo addietro era stata offerta alle cronache la notizia che il cioccolato avesse effetti benefici sull'emicrania, ma tutti noi sappiamo che non è affatto così. Pur riconoscendo un ruolo antinfiammatorio della sostanza cacao, sappiamo bene che i nostri pazienti non devono abusarne.
Il meccanismo patogenetico che lega il cioccolato all'emicrania trova una possibile spiegazione nel suo contenuto in caffeina e in feniletilamina, sostanze ad effetto vasocostrittore, ma soprattutto nella presenza dell'aminoacido tiramina che riduce i livelli di serotonina cerebrale, già alterati nell'emicranico. Altra deliziosa insidia è rappresentata da tutti gli ulteriori ingredienti che possono essere associati alla cioccolata per renderla ancora più buona: si pensi alle nocciole che sono dei potenti istamino-liberatori.
Insomma, per il Natale vale la raccomandazione di non abusare del cioccolato, soprattutto quello fondente, ad elevata percentuale di cacao. Se proprio non si riesce a farne a meno, preferite il cioccolato bianco…prima che vi venga un attacco di emicrania, vi sarà già venuta la nausea!

GLI ALTRI FATTORI SCATENANTI

I bambini con cefalea non devono, altresì, abusare di dolci. Nelle ore precedenti l'attacco emicranico, il soggetto può sperimentare il cosiddetto *craving* per i carboidrati, ovvero un desiderio quasi irrefrenabile di assumere in modo selettivo i carboidrati complessi, quasi fosse un modo per l'organismo di proteggersi dall'incipiente attacco. Tuttavia l'assunzione eccessiva di carboidrati può provocare un'alterazione notevole dell'assetto glucidico dell'organismo con modifica dell'omeostasi. Da considerare, infine, i fattori "geoclimatici", soprattutto in riferimento ai caloriferi ad elevata temperatura.

CONCLUDENDO

Quella che poteva apparire come un'innocente serata dedicata ai regali o ai giochi nasconde quindi una serie di pericolose insidie in quanto può costituire un concentrato di tutti i fattori potenzialmente scatenanti un attacco emicranico: l'eccessiva temperatura degli ambienti, l'assunzione di cibi ipercalorici in ore in cui l'organismo non può far altro che indirizzarli verso la *lipogenesi*, la variazione del ritmo circadiano e la riduzione delle ore di sonno. Non ultimo l'abuso di videogame che in questa festività vengono richiesti in regalo dalla gran parte dei bambini.
Almeno per una volta vogliamo essere indulgenti con i nostri pazienti, soprattutto quando molto piccoli: quindi, cari bambini, divertitevi pure, però ricordate che dal 2 gennaio si va a letto presto e si torna a mangiare come sempre.

Buon Natale a tutti!

UNA PATOLOGIA INVALIDANTE PER LEGGE

LA CEFALEA CRONICA È MALATTIA SOCIALE

Vincenzo Galatro
Avvocato, specialista in Neurobioetica, Diritto sanitario, Psicologia Legale e della Salute

Numerosi sono i personaggi e le celebrità che hanno sofferto di emicrania: possiamo citare, tra i tanti, Fryderyk Chopin, Giacomo Leopardi, Virginia Woolf, Vincent Van Gogh, Sigmund Freud, Elvis Presley, Elizabeth Taylor e Giulio Andreotti.
Per l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) tale patologia è collocata ai primi posti tra le malattie invalidanti. Non si tratta di quei mal di testa passeggeri, che capitano a tutti e ogni tanto rendono le nostre giornate "storte", più pesanti e faticose, ma qui parliamo di un disturbo – quello della cefalea primaria cronica – da sopportare in maniera continua e prolungata nel tempo, senza l'individuazione di una causa manifesta.
Il Censis ha presentato un libro indagine, dal titolo "Vivere con l'emicrania", da cui emerge chiaramente l'impatto della malattia sull'esistenza di chi ne soffre; inoltre, il libro sottolinea il ritardo nel ricorso al medico e nell'ottenimento della diagnosi, a cui talvolta neanche si arriva.
Eppure, questa malattia che colpisce soprattutto le donne risulta molto invalidante, con un impatto su tutti gli aspetti della vita e della quotidianità perché chi soffre di emicrania produce meno sul lavoro, in famiglia e nello svago. Un'esistenza dolorosa, spesso sottovalutata; una vita vissuta a metà.
Le persone affette vanno molto spesso a lavorare con ridotte capacità di concentrazione e per spegnere un attacco normalmente ricorrono ad analgesici o a farmaci specifici, quali i triptani; gli anticorpi monoclonali anti-CGRP rappresentano una nuova classe utile per il trattamento preventivo dell'emicrania cronica. I trattamenti vanno scelti con cura e in modo oculato dal medico, ma possiamo affermare che oggi è possibile trattare e curare efficacemente questa patologia, piuttosto frequente e complessa.
Con la legge 14 luglio 2020, n. 81, rubricata "Disposizioni per il riconoscimento della cefalea primaria cronica come malattia sociale" si registra un importante risultato, il raggiungimento di un obiettivo storico per tutti i pazienti "emicranici": si apre una nuova stagione di effettivo riconoscimento di una condizione di forte disagio, in passato non sempre presa nella giusta considerazione.
Ora in Italia la cefalea cronica è riconosciuta come una "malattia sociale", invalidante. È questo che ha stabilito la legge n. 81/2020, approvata definitivamente dal Senato l'8 luglio scorso, con 235 voti favorevoli, 2 contrari e nessuna astensione, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 188 del 28 luglio 2020, in vigore dal 12 agosto 2020.
«L'Italia diventa così il primo Paese in Europa - ha dichiarato

la deputata leghista Arianna Lazzarini, prima firmataria della proposta di legge approvata definitivamente dal Senato - ad adottare un provvedimento come questo. Un primo punto di partenza e di attenzione verso i circa sette milioni di italiani che ne soffrono, con una prevalenza netta di donne e nella fascia tra i 20 e i 50 anni». É «una malattia invisibile - ha ricordato Lazzarini - che oggi esce finalmente dal cono d'ombra in cui è sempre stata. Non parliamo del semplice "mal di testa" passeggero, ma di una malattia cronica e invalidante vera e propria, molto più diffusa di quanto si possa immaginare, che purtroppo ha già portato alcuni pazienti a compiere anche gesti estremi».
La nuova legge stabilisce che la cefalea primaria cronica deve essere accertata da almeno un anno in un paziente, mediante la diagnosi di uno specialista del settore, inserito in un centro accreditato per la diagnosi e la cura delle cefalee.
In particolare, si deve attestare l'effetto invalidante della malattia, che viene riconosciuta come malattia sociale (per esempio, la cefalea deve influire in maniera negativa e severa sulle attività quotidiane di chi ne soffre).
In Italia si calcola che la cefalea, nelle sue forme primarie (emicrania, cefalea tensiva e cefalea a grappolo), colpisca in media circa il 12% degli individui, dunque circa 7-8 milioni di persone, in prevalenza donne.
Le forme di cefalea invalidanti, riconosciute dalla legge, sono sei:

1. l'emicrania cronica e ad alta frequenza;
2. la cefalea cronica quotidiana con o senza uso eccessivo di farmaci analgesici;
3. la cefalea a grappolo cronica;
4. l'emicrania parossistica cronica;
5. la cefalea nevralgiforme unilaterale di breve durata con arrossamento oculare e lacrimazione;
6. l'emicrania continua.

Possiamo dire che la prima pietra è stata posta, ma a dare attuazione alla legge sarà un decreto del ministro della Salute, previa intesa sancita in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, da adottare entro centottanta giorni dalla data di entrata in vigore della legge. Saranno individuati progetti per sperimentare metodi innovativi di presa in carico delle persone affette da cefalea; saranno anche stabiliti i criteri e le modalità per l'attuazione dei progetti da parte delle regioni. Le due relazioni tecniche depositate dal Governo alla Camera nel corso dell'esame hanno attestato che l'assistenza sanitaria per i soggetti affetti da cefalea è già svolta dall'attuale rete dei servizi e strutture del Servizio Sanitario Nazionale.
Il fatto che il legislatore abbia finalmente riconosciuto la cefalea cronica come "malattia sociale" rappresenta un importante passo in avanti per dare maggiore attenzione a una condizione che, lungi dal "semplice mal di testa" può diventare invalidante per chi ne soffra e per offrire un adeguato quadro normativo di riferimento e iniziare così a colmare le lacune legislative del passato.
Ai malati bisogna infatti garantire una risposta positiva e attenta, in grado di fornire una tutela sociale e assicurativa al pari di tutte le altre patologie riconosciute.
Con questa legge, la patologia ha un riconoscimento a livello nazionale, un passaggio obbligato per una diagnosi corretta, attraverso il coinvolgimento dei centri specializzati che stanno sorgendo un po' dappertutto nel nostro territorio. Il passo successivo dovrà essere l'inserimento di questa patologia nei livelli essenziali di assistenza (LEA), perché il Servizio Sanitario Nazionale sia in grado di garantire su tutto il territorio nazionale diagnosi precoci efficaci, cure e attività di prevenzione e di sensibilizzazione.
La stagione delle cure delle cefalee è già iniziata da tempo e le terapie oggi a disposizione sono piuttosto efficaci. Con questa nuova legge, che configura a pieno titolo la cefalea cronica come una malattia sociale e invalidante, inizia anche una nuova stagione di riconoscimento normativo, di garanzie e di tutele.

STORIE DI STRAORDINARIO DOLORE
IL CASO DELLA SIGNORA T.

Antonello D'Attoma
Ambulatorio per le cefalee DSS 14, Putignano, ASL BA

Quando è entrata per la prima volta in ambulatorio, mi sembrava che la conoscessi da una vita - tante erano state le chiamate e i messaggi (persino sui social) che avevano preceduto quell'incontro: chi soffre da una vita di emicrania non può avere la pazienza di aspettare due settimane per un appuntamento. Di fronte alle richieste pressanti di aiuto ho fatto in modo, tramite il CUP, di anticipare il più possibile quell'incontro, visto che le avevo tentate tutte: per tamponare la situazione avevo perfino contattato il suo medico di famiglia.
Mi ero fatto l'idea, visto quell'atteggiamento insistente, che si trattasse di una paziente molto particolare. Vederla quindi quella prima volta entrare in ambulatorio, per certi versi, mi incuriosiva. Di pazienti con cefalea cronica, di elevata intensità, fortemente disabilitante ne abbiamo visti tanti nel corso della nostra attività, ma il suo modo di fare e la stessa descrizione che mi aveva fatto il suo medico curante mi avevano indotto a pensare che si trattasse essenzialmente di una paziente con caratteristiche più che altro psichiatriche e mi ero mentalmente preparato a dire alla cara signora che non ero certamente io lo specialista di cui aveva bisogno.
La stessa idea di una preponderante comorbidità psichiatrica non era cambiata in me per tutto il tempo della visita, per quanto quella paziente soffrisse di una chiara forma di emicrania cronica refrattaria, con overuse di farmaci di ogni tipo, dagli antidolorifici ai tranquillanti (prevalentemente questi ultimi). Completo la descrizione della signora T. indicando la sua età: appena 50 anni, anche se ne dimostrava molti di più. Forse anche per tale motivo mi trattenni dal proporre ulteriori consulenze psichiatriche e avviai un percorso, condiviso anche col medico curante, di disassuefazione, di "educazione sanitaria" associata a una nuova profilassi e tante raccomandazioni.
Pochi giorni dopo, telefoni e social ripresero ad impazzire: non posso nascondere che quando vedevo quel numero iniziavo a provare senso di disagio anch' io; notavo però, che malgrado tutto, ella cercava di seguire alla lettera le mie indicazioni per cui l'ho voluta rivedere dopo circa 40 giorni, per verificare direttamente la sua condizione. Purtroppo la situazione era cambiata di poco e niente: crisi quotidiane e consumo di farmaci sempre eccessivo. Però in quella faccia invecchiata e sofferta intravedevo un segnale importante, che non sempre tutti i pazienti non responders mostrano: mi aveva fatto capire che, seppur in minima percentuale, qualcosina era cambiato pur rimanendo sempre la stessa nevrotica, disperata, iper-divoratrice di farmaci.
Ho spinto come potevo i dosaggi, ho provato a cambiare i farmaci di profilassi, ma quasi nessun miglioramento; e quindi non era cambiata la modalità di insistenza telefonica, anche se in quelle conversazioni piene di dolore e sofferenza non mancavano mai piccolissime note di fiducia, del tipo: "ieri è stato molto più leggero del solito, ma oggi….". Avevo preso contatti con altri Centri - cosa non semplice, ahimè! - , per avviarla al trattamento con tossina botulinica e nel frattempo, visti gli scarsi risultati, avevo ripensato all'idea che un approccio psicologico potesse fornire qualche aiuto a gestire l'enorme quota di stress di quella donna, per quanto convinto che la causa principale di tutto fosse solo la sua emicrania.
Il percorso di T., fra cure e colloqui, in attesa della tossina, era durato circa 3 mesi, senza rilevanti cambiamenti nella sua storia di dolore. Poi, avendo avuto nel frattempo la possibilità di utilizzare per alcuni pazienti la terapia con i nuovi farmaci anti-CGRP le ho proposto questo tipo di trattamento che lei ovviamente ha accettato con entusiasmo. Pertanto è ritornata in ambulatorio per eseguire la prima fiala: sempre la solita, invecchiata e sofferente, un po' ossessiva ma con la speranza negli occhi di un piccolo miracolo.
Dopo qualche giorno ho rivisto quel numero sul mio telefonino e ho avuto paura di sentire la sua solita disperazione. Mi sbagliavo: a distanza di circa una settimana da quella puntura, la signora T. mi comunicava che, incredibilmente, iniziava a stare meglio. È tornata dopo 28 giorni e l'espressione del suo volto era notevolmente cambiata, iniziando ad assumere le sembianze di un volto disteso, sereno: "Dottore che vi devo dire, è un miracolo!" – replicò! "Ho avuto una decina di crisi forti, ma nei giorni a seguire il dolore è diventato molto più sopportabile!".
Nei mesi successivi abbiamo raddoppiato il dosaggio: T. è tornata a vivere, a sorridere, a ringraziare il cielo perché, pur avendo ancora svariate crisi, riesce quasi sempre a gestirle bene e il mal di testa non è più il suo nemico terribile. E lei non è più una "esaurita nevrotica": è addirittura ringiovanita e il suo volto è più disteso, nonostante i tanti problemi personali. Mi continua a chiamare ma senza stress; quando vedo il suo numero ora sorrido anch'io.
Ho voluto raccontare una storia come tante altre, dove al centro ci sono i nostri pazienti con le loro sofferenze ma anche il loro approccio alle nostre cure, alle terapie che i medici devono proporre e i malati ricevere: la ricetta è - nel suo significato etimologico - davvero la cura ricevuta, una cura che a volte il paziente accetta con diffidenza. Ciò comporta, non raramente, il rischio di terapie mal eseguite o precocemente interrotte per la comparsa di effetti collaterali o addirittura anche solo per la paura di averne. D'altronde chi cura il mal di testa conosce bene il percorso complicato che impone la scelta di un farmaco. Ogni paziente ha la sua storia, questo è scontato; ma quello che abbiamo potuto verificare nei nostri ambulatori per la cura delle cefalee è che, dopo l'introduzione delle terapie con anticorpi monoclonali anti-CGRP, vi è stato un cambiamento radicale di approccio dei nostri pazienti ai trattamenti: se esiste una forma di ansia o tensione legata alla terapia questa è rappresentata dal timore di non avere disponibile il farmaco allo scadere dell'effetto farmacologico, dopo 28 giorni - un atteggiamento che vede coinvolti sia i responders che coloro che hanno ottenuto risultati meno clamorosi.
E per chi fa il nostro lavoro, non è cosa da poco!

Buon Natale a tutti!

In particolare a quelle persone come la signora T., che sanno trovare la forza per lottare e non perdono mai la fiducia in un cambiamento.

ORIZZONTI TERAPEUTICI

I GEPANTI: UNA NUOVA CLASSE DI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA

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

Il campo della ricerca che ha fornito a partire già dalla metà degli anni '80 del secolo scorso i risultati più significativi, da considerarsi tout court basilari per l'attuale radicale evoluzione del trattamento dell'emicrania, riguarda il CGRP, neuropeptide composto da 37 aminoacidi. Tale sostanza è implicata nella fisiopatologia dell'emicrania sia a livello centrale che periferico[1]. Il rilascio di CGRP dalle terminazioni delle fibre trigeminali nocicettive attivate provoca edema e vasodilatazione, determinando l'infiammazione neurogenica caratteristica del dolore emicranico. Il CGRP a tutt'oggi costituisce il *biomarker* di emicrania più significativo; sono stati riscontrati livelli elevati di tale sostanza nella vena giugulare esterna omolaterale alla sede del dolore e nella saliva durante le crisi di emicrania episodica e in fase intercritica nell'emicrania cronica[2]. La somministrazione di CGRP può scatenare crisi di cefalea, con caratteristiche di tipo emicranico in soggetti già affetti da tale disturbo (cefalea codificata al punto 8.1.7 nella Classificazione ICHD-3). Dopo tale scoperta di capitale importanza per la comprensione della fisiopatologia dell'emicrania, con implicazioni che si sono rivelate estremamente innovative in campo terapeutico, la ricerca si è inizialmente focalizzata sulla sintesi di sostanze antagoniste recettoriali del CGRP per il trattamento sintomatico dell'emicrania, come alternativa ai triptani, anche in virtù dell'assenza di effetti vascolari. Tali molecole sono state denominate gepanti; il primo composto studiato è stato il BIBN 4096 BS (olcegepant), la cui efficacia in infusione endovenosa è risultata significativamente superiore al placebo in un lavoro pubblicato nel 2004[3]. La ricerca tuttavia è stata abbandonata per la scarsa biodisponibilità di tale molecola per via orale. I *trials* clinici con un diverso antagonista CGRP per uso orale, telcagepant, sono iniziati nel 2008[4]. La molecola, alla dose di 300 mg, è risultata parimenti efficace ma meglio tollerata rispetto a zolmitriptan 5 mg. Tuttavia, nei mesi precedenti la sua possibile immissione in commercio, prevista nel 2011, è stata segnalata una significativa epatotossicità (con incremento degli enzimi epatici ALT, AST e GGT) in pazienti che avevano assunto il farmaco in attacchi ripetuti e ravvicinati. Il composto è stato pertanto ritirato quando sembrava ormai pronto per l'utilizzo nella pratica clinica. Uno studio "postumo" ha confermato l'ottima tollerabilità cardiovascolare di telcagepant, che non ha provocato alcun evento avverso in pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica[5]. Nel 2011 sono stati pubblicati due studi clinici con due nuovi antagonisti recettoriali del CGRP. Nel primo studio, condotto con la sostanza BI44370TA, è stata riportata con la dose di 400 mg una percentuale di *pain-free* a 2 ore statisticamente superiore al placebo[6]. Di questo composto, inaspettatamente, non è più stata fornita alcuna comunicazione, verosimilmente per il riscontro di epatotossicità Nel secondo studio, che ha utilizzato l'antagonista CGRP MK-3207, è stata dimostrata una significativa superiorità in termini di *pain-free* a 2 ore rispetto al placebo[7], ma sono emersi precocemente gli stessi effetti epatotossici di telcagepant, per cui lo sviluppo di tale molecola è stato abbandonato. Dato il fallimento di tali studi a causa della tossicità epatica, ma in considerazione del ruolo cruciale svolto dal CGRP nella fisiopatologia dell'emicrania, la ricerca si è successivamente indirizzata verso molecole del tutto diverse per la prevenzione dell'emicrania. A partire dal 2014 sono stati pubblicati i primi studi sugli anticorpi monoclonali anti-CGRP e anti-complesso recettoriale del CGRP, che hanno attualmente rivoluzionato la terapia di profilassi, in considerazione della loro grande efficacia e ottima tollerabilità. Nel medesimo anno, tuttavia, è ripresa anche la ricerca sui gepanti, denominati di seconda generazione, nel tentativo di trovare nuove molecole con assenza o minima epatotossicità[10]. A tale fine è stato utilizzato, per valutare la possibile sofferenza epatica, un nuovo sistema tossicologico quantitativo, denominato DILIsym, che valuta l'entità dello stress ossidativo, la funzione mitocondriale e l'omeostasi dei sali biliari. È stato pubblicato uno studio di fase II-b, condotto su 885 pazienti, con una nuova piccola molecola a basso peso molecolare, BMS-927711. Il *trial* randomizzato, in doppio cieco, controllato verso sumatriptan 100 mg e placebo, ha evidenziato una percentuale di *pain-free* a 2 ore significativamente superiore al placebo per i dosaggi di 75 mg, 150 mg e 300 mg e sovrapponibile a quella ottenuta con sumatriptan 100 mg[8] La tollerabilità e stata ottima, senza alcun *dropout* dal *trial*; non è stata riscontrata significativa epatotossicità. Gli studi sono pertanto proseguiti e tale composto nei *trials* successivi è stato denominato rimegepant. Nel 2016 è stato pubblicato uno studio con un nuovo gepante, ubrogepant (MK-1602). Tale sostanza, alla dose di 100 mg, è risultata significativamente superiore al placebo in termini di *pain-free* a 2 ore, con ottima tollerabilità e buona sicurezza, in particolare a livello epatico[9]. A partire dal 2018 sono stati avviati altri *trials* con un ulteriore gepante orale, atogepant, studiato tuttavia per la terapia preventiva dell'emicrania episodica[11,12]. È infine in fase di studio un gepante di terza generazione, vazegepant, prodotto dall'Azienda Bioheaven, testato in acuto per via orale, nasale e sottocutanea[13].

UBROGEPANT

Sono stati condotti con tale gepante 3 grandi *trials* su ampia casistica, che hanno dimostrato la sua efficacia significativamente superiore al placebo. Il primo studio randomizzato e controllato, *dose-finding* di fase II-b, è stato condotto nel 2016 su 640 pazienti affetti da emicrania, testando le dosi del farmaco d 1, 10, 25, 50 e 100 mg verso placebo[9]. Una differenza significativa in termini di *pain-free* a 2 ore in confronto a placebo è stato riscontrato solo con la dose di 100 mg (25.5% vs 8,9%, $P < 0.001$). La scomparsa del dolore a 2 ore con la dose di 25 mg si è verificata in 21.4% ($P < 0.013$) e in 21.0% dei casi con 50 mg ($P = 0{,}02$). Negli studi ACHIEVE I e ACHIEVE II, pubblicati nel 2019, sono state ulteriormente studiate le dosi di 25, 50 e 100 mg in pazienti con emicrania episodica. Sono stati arruolati soggetti di età 18-75 anni con una storia di emicrania da almeno un anno; sono stati esclusi pazienti con emicrania cronica, ipertensione arteriosa e importanti fattori di rischio vascolare, mentre sono stati inclusi soggetti con moderato rischio cardiovascolare[10,11]. I due obiettivi primari in entrambi gli studi sono stati la scomparsa del dolore a 2 ore e la risoluzione del sintomo emicranico più fastidioso (*most bothersome symptom*, MBS), tra nausea, fotofobia e fonofobia. Obiettivi secondari sono stati *pain-relief* a 2 ore, *sustained pain-free* 2-24 ore e *sustained pain relief* 2-24 ore. In tutti i pazienti sono stati valutati la risposta ai triptani e al trattamento preventivo, se assunti in precedenza. È stato raccomandato l'uso del farmaco in fase precoce (*early treatment*), prima che il dolore diventi di intensità severa. I pazienti potevano assumere un farmaco *rescue* in caso di persistenza del dolore a 2 ore, potendo scegliere il farmaco in studio (ubrogepant o placebo, con nuova randomizzazione a placebo o ubrogepant alla stessa dose) o un farmaco diverso. La seconda randomizzazione prevedeva la riassunzione di placebo nei pazienti che avevano già assunto placebo come prima dose. Lo studio ACHIEVE I è stato condotto su 1436 pazienti randomizzati 1:1:1 a ubrogepant 50 mg, ubrogepant 100 mg, o placebo[14]. Nel gruppo ubrogepant 50 mg, in 81 pazienti su 423 (19.2%) il dolore è scomparso a 2 ore, a fronte di 54 su 456 (11.8%) trattati con placebo ($P = 0.002$). Con la dose di 100 mg la risposta *pain-free* a 2 ore è stata riscontrata in 95 casi su 448 (21.2%) ed è risultata statisticamente significativa ($P < 0.001$). Nei pazienti che avevano assunto ubrogepant, la scomparsa dell'MBS è avvenuta in 38.6% di casi con 50 mg e 37.7% con 100 mg, in confronto a 27.8% nel gruppo placebo ($P = 0.002$ per entrambe le dosi). Con le due diverse dosi i pazienti hanno ottenuto *pain-relief* a 2 ore e *sustained pain-relief* 2-24 ore in modo significativo verso placebo ($P = 0.0002$). La risposta *sustained pain-free* 2-24 ore è invece stata ottenuta solo con la dose di 100 mg (15.4% vs placebo 8.6%, $P = 0.004$). Ubrogepant 100 mg non è risultato superiore al placebo per quanto concerne la scomparsa di fotofobia. L'assunzione del farmaco *rescue* entro 24 ore si è verificata nel 54.6% dei casi trattati con 50 mg e in 54.0% con 100 mg. Nei soggetti trattati con placebo la percentuale è risultata significativamente superiore, 72.4%, $P < 0.001$ vs entrambe le dosi di ubrogepant). I *nonresponders* sono risultati 51.5% (207/402) nel gruppo placebo, 52.3% (179/342) nel gruppo ubrogepant 50 mg e pertanto 53.3% (353/448) hanno assunto la seconda dose di farmaco in studio. Nel gruppo ubrogepant 50 mg, per la seconda dose 72 soggetti sono stati randomizzati a placebo e 107 a ubrogepant 50 mg. La scomparsa del dolore a 2 ore è stata superiore nei pazienti che hanno assunto ubrogepant 50 mg (32.1%) rispetto a placebo come seconda dose (19.2%), differenza tuttavia non significativa ($P = 0.08$). Nel gruppo *nonresponder* a100 mg, 100 soggetti hanno assunto placebo e 88 sono stati randomizzati alla seconda dose di ubrogepant 100 mg. Come per la dose di 50 mg, non è stata riscontrata una differenza significativa rispetto al placebo: *pain-free* a 2 ore con ubrogepant 100 mg 26.5% verso placebo 24.1%, $P = 0.78$. Nello studio ACHIEVE II i pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ubrogepant 25 mg, ubrogepant 50 mg e placebo. Lo studio ha incluso per l'analisi di efficacia 1355 soggetti[15]. La scomparsa del dolore a 2 ore è stata ottenuta sia con la dose di 25 mg (20.7%, $P = 0.03$) che con quella di 50 mg (21.8%, $P = 0.01$), in confronto a placebo (14.3%). Solo con ubrogepant 50 mg (38.9%) si è verificata invece la scomparsa di MBS a 2 ore, rispetto a placebo (27.4%, $P = 0.01$). Come nel *trial* ACHIEVE I con ubrogepant 50 mg sono risultate significativamente aumentate verso placebo le risposte *pain-relief* a 2 ore ($P = 0.01$), *sustained pain-relief* 2-24 ore ($P = 0.01$) e *sustained pain-free*, mentre la riduzione della nausea a 2 ore non è risultata significativa ($P = 0.95$). Ubrogepant 25 mg non è stato confrontato con placebo in questi obiettivi secondari, a causa della non significativa scomparsa di MBS a 2 ore ($P = 0.07$). L'impiego del farmaco *rescue* è risultato pressoché sovrapponibile allo studio ACHIEVE I. Nel gruppo placebo 312 pazienti (68.4%) ne hanno fatto uso in modo significativamente superiore in confronto con il gruppo ubrogepant 25 mg (59.1%, $P = 0.005$) e 50 mg (53.0%, $P = 0.0001$). Tra i *nonresponders*, hanno assunto la seconda dose del farmaco in studio 51.7% (202/391) dei soggetti nel gruppo placebo, 52.2% (180/345) nel gruppo ubrogepant 25 mg e 49.3% (179/363) nel gruppo ubrogepant 50 mg. Una significativa risposta *pain-free* a 2 ore è stata ottenuta nei soggetti che hanno assunto come seconda dose ubrogepant 50 mg (36.1%, in confronto a placebo 19.0%, $P = 0.04$), mentre con ubrogepant 25 mg la differenza non è stata significativa (30.0% verso placebo 22.7%, $P = 0.3$). Un'analisi combinata che ha incluso gli studi ACHIEVE I e ACHIEVE II ha potuto

meglio valutare la risposta in 1144 pazienti che hanno assunto la seconda dose del farmaco non avendo risposto alla prima o in caso di recidiva della cefalea[16]. L'analisi ha evidenziato una significativa risposta *pain-free* a 2 ore nei soggetti che hanno assunto come seconda dose ubrogepant 50 mg (34%, 53/156), in confronto ai soggetti randomizzati a placebo dopo aver assunto la prima dose di ubrogepant 50 mg (19%, 25/131, $P = 0.0057$). Le differenze non sono invece risultate significative con le dosi di 25 mg e di 100 mg. In considerazione della epatotossicità associata all'impiego dei gepanti di prima generazione, è stato condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato 1:1 a ubrogepant o placebo, per valutare sicurezza e tollerabilità del composto, focalizzato in particolare sulla funzionalità epatica[17]. Sono stati studiati 516 soggetti sani, di età 18-50 anni. I 256 soggetti trattati con il farmaco hanno assunto alternativamente ubrogepant alla dose di 100 mg al dì per 2 giorni consecutivi, seguiti da 2 giorni di placebo, per 8 settimane. È stato osservato in 7 casi un aumento delle transaminasi, 5 nel gruppo placebo e 2 nei soggetti trattati con ubrogepant. Tale screzio epatitico è stato transitorio è si è risolto spontaneamente, senza sintomatologia clinica, confermando in tal modo la sicurezza di impiego di tale molecola a livello epatico. Alcuni dei pazienti arruolati negli studi ACHIEVE I e II sono stati studiati in un *trial* in aperto di estensione per 52 settimane per valutare la sicurezza a lungo termine di ubrogepant[18]. I 1230 soggetti sono stati randomizzati 1:1:1 a ubrogepant 50 mg, ubrogepant 100 mg o consueta terapia sintomatica. Nel corso dello studio sono state trattate 21.454 crisi di emicrania con 31.968 dosi di ubrogepant. Gli eventi avversi più comuni sono risultati nausea, sonnolenza, xerostomia e naso-faringite; non è stata riscontrata epatotossicità. In una metanalisi sui *trials* finora condotti (19), tali effetti collaterali sono stati riscontrati più frequentemente con ubrogepant 100 mg (16.3% vs 9.4% con 50 mg and 12.8% con placebo). Nel corso del 62nd Virtual Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, tenutosi in giugno 2020, sono stati presentati come *abstracts* ulteriori dati clinici. In una sottoanalisi dello studio di estensione in aperto di 52 settimane è stata valutata l'efficacia a lungo termine di ubrogepant. La scomparsa del dolore a 2 ore è stata ottenuta nel 23% delle crisi trattate con la dose di 50 mg e nel 25% con 100 mg. Una seconda dose di farmaco è stata assunta nel 36% degli attacchi con 50 mg e nel 34% con 100 mg. Un farmaco *rescue* si è reso necessario nel 13% delle crisi trattate con 50 mg e nel 12% con 100 mg. In una ulteriore sottoanalisi del medesimo studio è stata valutata la risposta al gepante quando il dolore è lieve, rispetto a quando è moderato/severo, come in studi precedenti condotti con i triptani. La risposta è stata valutata come scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore. L'efficacia è risultata superiore quando l'assunzione del farmaco è avvenuta in fase lieve, rispetto alla fase di dolore moderato/severo. *Pain-free* a 2 ore per ubrogepant 50 mg in 39% vs 19%, $P < 0.0001$ e 43% vs 21%, $P < 0.0001$ per ubrogepant 100 mg. Con entrambe le dosi assenza di fotofobia in 55% vs 34% dei casi, $P < 0.0001$. Assenza di fonofobia in 64% vs 42% con ubrogepant 50 mg, $P < 0.0001$ e 70% vs 45% con 100 mg, $P < 0.0001$. Assenza di nausea in 83% vs 67% con 50 mg, $P < 0.0001$ e 82% vs 45% con 100 mg, $P < 0.0001$. Analogamente ai triptani, l'assunzione quando il dolore è lieve sembra offrire ai pazienti un evidente beneficio clinico, rispetto a quando il dolore è lieve/moderato. Sono stati infine valutati in uno studio in aperto 40 pazienti in trattamento preventivo con erenumab e galcanezumab, a cui è stato somministrato in acuto ubrogepant 100 mg. Non sono state riscontrate differenze per quanto concerne tollerabilità e sicurezza del farmaco tra i pazienti senza prevenzione e quelli in profilassi con anticorpi monoclonali anti-CGRP. Alla luce dei risultati dei *trials* condotti, ubrogepant è stato il primo gepante approvato dall'FDA in data 23/12/2019 con nome commerciale Ubrelvy (Allergan, ora acquisita da AbbVie), disponibile in compresse da 50 e 100 mg[20].

RIMEGEPANT

Rimegepant è il secondo gepante approvato dall'FDA per il trattamento sintomatico dell'emicrania. L'approvazione è avvenuta in data 27/02/2020, con nome commerciale Nurtec ODT (Biohaven), disponibile in compresse orosolubili da 75 mg[21]. In realtà nella maggioranza dei *trials* registrativi è stata utilizzata la formulazione tradizionale in compresse. Il primo studio, randomizzato e controllato *dose-finding* di fase 2-b, è stato condotto nel 2014, testando le dosi di 10, 25, 75, 150, 300 e 600 mg (8). Sono stati arruolati 799 pazienti con una storia di almeno un anno di emicrania, con risposta positiva ai triptani; le diverse dosi del farmaco sono state comparate con placebo e sumatriptan 100 mg. I pazienti nel gruppo rimegepant 75 mg (31.4%, $P < 0.001$), rimegepant 150 mg (32.9%, $P < 0.001$) e rimegepant 300 mg (29.7%, $P = 0.002$) sono risultati *pain-free* a 2 ore in modo significativamente superiore al placebo (15.3%), con una risposta comparabile a quella ottenuta con sumatriptan 100 mg (35%). Tra le dosi testate, la più efficace è risultata quella di 75 mg. Degli 85 pazienti trattati con tale dose, 28.2% hanno presentato la scomparsa del dolore, nausea, fotofobia e fonofobia a 2 ore in confronto a placebo 11.8%, $P < 0.001$. Le dosi di 150 e 300 mg si sono rivelate meno tollerate, con elevata incidenza di eventi avversi, in particolare nausea, vomito e vertigini. In base a questo studio pilota, nei *trials* successivi è stata impiegata la dose di 75 mg. Sono stati condotti con medesimo disegno due *trials* randomizzati e controllati di fase III, gli studi 301 e 302. Sono stati esclusi i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare. Gli obiettivi primari in entrambi i *trials* sono stati *pain-free* e scomparsa di MBS a 2 ore. È stato concesso ai pazienti l'utilizzo solo della prima dose del farmaco in studio; l'uso di un farmaco *rescue* dopo le prime 2 ore dall'assunzione del farmaco in studio veniva considerato un fallimento terapeutico. Lo studio 301 ha incluso 1162 pazienti (22), sottoposti al trattamento di un singolo attacco di emicrania. Entrambi gli obiettivi primari sono stati raggiunti: scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore, rispettivamente 19.6% e 37.6% nel gruppo rimegepant compresse 75 mg in confronto a placebo, rispettivamente 12.0% ($P < 0.001$) e 25.2% ($P < 0.001$). L'uso di un farmaco *rescue* entro 24 ore dall'assunzione del farmaco in studio è risultato inferiore nel gruppo rimegepant (21%) rispetto al gruppo placebo (37%). Nello studio 302 sono stati randomizzati 1186 pazienti, 594 sono stati trattati con rimegepant e 592 con placebo[23]. I risultati sono risultati pressoché sovrapponibili allo studio 301: scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore con rimegepant rispettivamente in 19.2% e 36.6% rispettivamente, rispetto a placebo 14.2% ($P = 0.0298$) e 27.7% ($P = 0.0016$). Tra gli obiettivi secondari, il parametro *sustained pain-free* 2-24 ore è risultato significativamente superiore nel gruppo trattato con il farmaco (12.3% vs 7.1%). L'assunzione di un farmaco *rescue* a 24 ore si è verificata più frequentemente nei soggetti trattati con placebo (31.8%), rispetto ai pazienti che assunto rimegepant (20.4%, $P < 0.0001$). Non è stata evidenziata epatotossicità; gli eventi avversi più frequenti sono risultati nausea e infezione delle vie urinarie, riscontrati in meno del 2% dei casi. Un terzo studio con analogo disegno è stato condotto utilizzando rimegepant compresse orosolubili (studio 303). Sono stati randomizzati 1466 pazienti, di cui 732 sono stati assegnati al farmaco e 734 a placebo; hanno concluso lo studio 1351 soggetti, di cui 669 hanno assunto il farmaco e 682 placebo[24]. Sono stati raggiunti gli obiettivi primari (identici agli studi 301 e 302) e secondari (*sustained pain relief* e *sustained pain-free* 2-24 ore e 2-48 ore) in modo statisticamente significativo. Solo la scomparsa della nausea a 2 ore, nel confronto tra i due gruppi, non è risultata significativa. I risultati degli studi condotti con le compresse tradizionali sono stati confermati anche nello studio con le compresse orodispersibili. Le percentuali di scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore sono risultate significativamente superiori nel gruppo trattato con rimegepant 75 mg, rispettivamente 21.2% vs 10.9%, $P < 0.0001$ e 35.1% vs 26.8%, $P = 0.0009$. Già a 60 minuti il sollievo dal dolore (*pain relief*) è apparso significativamente superiore nel gruppo trattato (36.8% vs 31.2% nel gruppo placebo, $P < 0.05$). La rapidità di azione delle compresse orosolubili appare superiore rispetto alle compresse tradizionali, di almeno 30 minuti valutando la risposta *pain relief* a 2 ore. L'obiettivo secondario *sustained pain-free* a 48 ore è stato significativamente maggiore nei soggetti che hanno assunto il farmaco (13.5% vs 5.4%). L'impiego di una sostanza *rescue* a 24 ore è avvenuto meno frequentemente nei soggetti che hanno assunto il farmaco (14.2% vs 29.2%, differenza di rischio =15.0%, 95% CI = 10.7-19.3). Come nello studio 302 non è stata notata alcuna epatotossicità e l'occorrenza di effetti collaterali (nausea, infezione delle vie urinarie) è apparsa sovrapponibile al gruppo placebo. Un ulteriore studio ha valutato complessivamente i risultati dei 3 *trials* effettuati, focalizzato specificamente sulla scomparsa della nausea a 2 ore[25]. Tale obiettivo è stato raggiunto (rimegepant 75 mg 48.8% vs placebo 43.5%, $P = 0.0128$), analizzando i 3507 pazienti che hanno partecipato ai 3 studi. È stato effettuato uno studio in aperto a lungo termine a 52 settimane (studio 201, NCT03266588) per valutare la sicurezza a lungo termine di rimegepant 75 mg in 1789 pazienti con emicrania episodica a frequenza 2-14 giorni al mese[26]. Un sottogruppo di 283 pazienti con frequenza di crisi 4-14 al mese è stato trattato con rimegepant a giorni alterni per 12 settimane; sono state assunte complessivamente 11.239 dosi del farmaco. Non è stato osservato alcun evento avverso, in particolare epatotossicità. Nel 43% dei soggetti trattati è stata segnalata la riduzione di ≥50% dei giorni mensili di emicrania (MMD). Anche alla luce di tali dati, è in corso uno studio randomizzato e controllato di fase 3 con rimegepant 75 mg a giorni alterni nel trattamento preventivo dell'emicrania (studio NCT03732638). Dati preliminari forniti dall'Azienda produttrice (Biohaven Pharmaceuticals) riportano una riduzione dei giorni mensili di emicrania (MMD), che rappresenta l'obiettivo primario del *trial*. La riduzione è stata di 4.5 giorni nei 348 pazienti trattati con il farmaco, rispetto a 3.7 giorni nei 347 soggetti che hanno assunto placebo, $P = 0.0176$. In una sottoanalisi dello studio 201 sono state valutate la tollerabilità e la sicurezza di rimegepant in pazienti con 2-8 attacchi di emicrania al mese già in trattamento di profilassi con anticorpi monoclonali anti-CGRP (27). I soggetti in terapia con anticorpi erano 13 (11 donne e 2 uomini), 7 con erenumab, 4 con fremanezumab e 2 con galcanezumab. Rimegepant è stato assunto al bisogno, fino a una dose al dì, per un periodo di 12 settimane; in totale sono state assunte 224 dosi, con una media di 7.8 dosi al mese. Pur nella esigua casistica, la tollerabilità e la sicurezza di rimegepant in pazienti in trattamento concomitante con anticorpi sono risultate favorevoli. Solo due pazienti hanno riferito una lieve nasofaringite, non è stata riscontrata epatotossicità. Nel corso del 62nd Virtual Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, tenutosi in giugno 2020, sono stati presentati come *abstracts* ulteriori dati clinici. In una sottoanalisi degli studi 301 e 302 l'efficacia di rimegepant è stata valutata in pazienti che stavano assumendo triptani o che avevano sospeso tali farmaci per insoddisfacente risposta (Lipton RB). La percentuale di soggetti che avevano interrotto l'uso di triptani era 34.2% nel gruppo di trattamento e 36.2% nel gruppo placebo. I pazienti che invece assumevano ancora triptani erano 29.2% nel gruppo trattato e 31.8% nel gruppo placebo. Nei soggetti che avevano sospeso i triptani, la scomparsa di dolore e di MBS a 2 ore è risultata significativamente superiore vs placebo, rispettivamente 20.6 vs 11.8% e 38,0% vs 23.5%, $P < 0.0001$. Nei pazienti ancora in trattamento con triptani la risposta è stata ancora superiore: *pain-free* e scomparsa di MBS a 2 ore vs placebo, rispettivamente 21.2 vs 8.6% ($P < 0.00001$) e 38.2% vs 21.8% ($P < 0.00001$). Nello studio 201, rimegepant ha migliorato i punteggi della scala emicrania-specifica relativa alla qualità di vita vs placebo, $P < .00001$ (Harris L), nonché ha ridotto significativamente l'assenteismo dal lavoro e la perdita di

produttività, $P < 0.0001$ (L'Italien GJ) e il punteggio MIDAS nel periodo 12-52 settimane, $P < 0.0001$ (L'Italien GJ). Il farmaco si è rivelato sicuro anche nei soggetti a rischio cardiovascolare, per i quali sono controindicati i triptani (Hutchinson S). Nello studio 201, inoltre, sono stati valutati la preferenza vs i farmaci precedentemente assunti e il parametro PGIC (*Patient Global Impression of Change*) vs *baseline* (Turner IM). La preferenza per rimegepant vs i precedenti sintomatici (triptani inclusi) è stata espressa da 79% dei pazienti alla settimana 24 e da 80% alla settimana 52. Nella scala PGIC, un cambiamento in senso migliorativo è stato riferito da 89% dei pazienti alla settimana 24 e da 91% alla settimana 52. È stata effettuata infine una *network* metanalisi degli studi randomizzati e in doppio cieco finora effettuati con i ditani e gepanti, specificamente rimegepant 75 mg vs ubrogepant 50 e 100 mg e vs lasmiditan 50, 100 e 200 mg (Johnston KM). Per tutti i farmaci il parametro *sustained pain-free* 2-24 ore vs placebo è risultato significativamente superiore, pur con alcune differenze tra le 3 molecole. In dettaglio, *sustained pain-free* 2-24 ore + 10.4% per rimegepant vs lasmiditan 50 mg, + 9,3% vs 100 mg e + 8.4% vs ubrogepant 50 mg. Nessuna differenza invece vs lasmiditan 200 mg e ubrogepant 100 mg. Per quanto concerne l'incidenza di eventi avversi, in particolare vertigini e sonnolenza, rimegepant è risultato più tollerato rispetto a lasmitidan: −11.5% vs 100 mg e –13.6% vs 200 mg.

VAZEGEPANT

Un ulteriore gepante di terza generazione, vazegepant, sintetizzato dall'Azienda Bioheaven, è in corso di studio e sarà disponibile anche in una formulazione in spray nasale. È stato effettuato uno studio randomizzato e controllato, *dose-finding*, di fase II-III (BHV3500–201), non ancora pubblicato, utilizzando la formulazione in spray nasale. Dati preliminari forniti dall'Azienda indicano che sono state testate dosi da 5 a 20 mg; l'efficacia è stata determinata valutando i medesimi obiettivi primari e secondari stabiliti negli altri *trials* condotti con i gepanti. Le dosi di 10 mg e di 20 mg sono risultate significativamente più efficaci rispetto al gruppo placebo, in particolare *pain-free* a 2 ore con 10 mg 22.5%, $P = 0.0113$ e con 20 mg 23.1%, $P = 0.0055$ vs 15.5% con placebo). Come per le compresse orosolubili di rimegepant, anche per la formulazione in spray nasale è stata notata una rapida efficacia, già evidente a 60 minuti dall'assunzione; non sono ancora disponibili i dati sulla risposta *sustained pain-free* 2-48 ore. Gli eventi avversi sono quelli prevedibili con l'impiego di uno spray nasale: disgeusia in 16% dei casi (4% con placebo) e *discomfort* nasale in 5% (0.2% con placebo).

ATOGEPANT

Questo gepante, prodotto dall'Azienda Farmeceutica AbbVie, è stato studiato in 834 pazienti in prevenzione dell'emicrania episodica a frequenza 4-14 giorni al mese da almeno un anno in un *trial* di fase 2b/3 randomizzato e in doppio cieco (28). Sono stati sottoposti a *screening* 1772 pazienti di età 18-75 anni, di cui randomizzati 834; di questi soggetti 232 (28%) avevano assunto in precedenza un trattamento di profilassi. Sono state testate varie dosi del farmaco in 825 soggetti: 186 sono stati trattati con placebo, 93 con atogepant 10 mg al dì, 183 con 30 mg al dì, 186 con 60 mg al dì, 86 con 30 mg x 2 al dì e 91 con 60 mg x 2 al dì. L'obiettivo primario è consistito nella riduzione di MMD a 12 settimane; sono state valutate anche la tollerabilità e la sicurezza. È stata notata una significativa riduzione di MMD vs placebo con tutte le dosi impiegate: atogepant 10 mg al dì −4.0 ($P = 0.024$), 30 mg al dì −3·8 ($P = 0.039$), 60 mg al dì −3·6 ($P = 0.039$), 30 mg x 2 al dì −4·2 ($P = 0.0034$) e 60 mg x 2 al dì −4.1 ($P = 0.0031$), placebo −2·9. Gli eventi avversi più comuni sono stati: nausea (variabile da 5% con 10 mg a 12% con 60 mg al dì vs 5% con placebo) e astenia (variabile da 1% con 10 mg a 10% con 60 mg x 2 al dì vs 3% con placebo). In generale, effetti collaterali sono stati riportati in 18% dei casi con 10 mg, fino a 26% con 60 mg x 2 al dì verso 16% con placebo. L'interruzione del trattamento per eventi avversi si è verificata nel 5% dei pazienti trattati con il farmaco verso 3% con placebo. È stato recentemente ultimato (il 19 giugno 2020, in piena fase di pandemia da Covid-19) un ulteriore *trial* (NCT03777059, denominato studio *Advance*) di fase 3, condotto in 910 pazienti con emicrania episodica (4-14 attacchi al mese), impiegando le dosi di 10 mg, 30 mg e 60 mg al dì, per un periodo di studio di 12 settimane. Il lavoro non è ancora stato pubblicato, ma i dati sono stati comunicati a fine luglio 2020 in una conferenza stampa dell'Azienda AbbVie. L'obiettivo primario di riduzione di MMD è stato raggiunto con tutte e 3 le dosi, mentre con le dosi di 30 mg e 60 mg al dì sono stati raggiunti anche i 6 obiettivi secondari (4 con la dose di 10 mg). La riduzione di MMD è risultata di 3.69, 3.86 e 4.20, rispettivamente con le dosi di 10 mg, 30 mg e 60 mg, verso placebo 2.48 ($P < 0.0001$ con tutte e 3 le dosi). Il più rilevante tra gli obiettivi secondari è consistito nella riduzione di ≥50% di MMD. Tale obiettivo è stato raggiunto nel 55.6%, 58.7% e 60.8% dei casi, rispettivamente con le dosi di 10 mg, 30 mg e 60 mg e nel 29.0% dei soggetti nel gruppo placebo ($P < 0.0001$ per tutte e 3 le dosi). I più comuni eventi avversi sono risultati stipsi (6.9-7.7% tra le 3 dosi vs 0.5% nel gruppo placebo), nausea (4.4-6.1% vs 1.8% con placebo) e infezione delle vie aeree superiori (3.9-5.7% vs 4.5% placebo). Tali effetti collaterali sono risultati di entità lieve e non hanno determinato in alcun caso l'interruzione dello studio, ovvero non vi sono stati *dropout*s; non è stata evidenziata epatotossicità. Nel corso del 62nd Virtual Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, tenutosi in giugno 2020, è stato presentato un *abstract* sulla sicurezza del farmaco. In tale studio, randomizzato e in doppio cieco, sono stati trattati per 28 giorni 34 soggetti sani volontari (23 con atogepant 170 mg/die e 11 con placebo); non è stata riscontrata epatotossicità (Min K). Il farmaco è in attesa dell'approvazione FDA.

In conclusione, stiamo assistendo a una autentica rivoluzione, ad una nuova era nel trattamento di profilassi e sintomatico dell'emicrania, grazie rispettivamente agli anticorpi monoclonali anti-CGRP e in futuro ad atogepant e ai gepanti. Finora, in tutti gli studi condotti, questi ultimi farmaci, antagonisti orali del recettore per il CGRP, si sono rivelati efficaci e ben tollerati. È prevedibile che tali nuovi composti potranno rappresentare una valida alternativa ai triptani, specie nei pazienti *nonresponder*, o che presentino controindicazioni all'uso di tali farmaci per intolleranza o rischio cardiovascolare. In futuro si renderanno molto opportuni *trials* randomizzati e controllati comparativi diretti verso i triptani su ampia casistica, nonché ulteriori studi di sicurezza a lungo termine, in particolare di tipo cardiovascolare. Sarà interessante inoltre valutare il rischio di insorgenza di cefalea da uso eccessivo di farmaci, specie in confronto con i triptani. Saranno inevitabili anche studi di farmaco-economia, in considerazione degli elevati costi dei gepanti che, anche per tale motivo, costituiranno il trattamento di seconda scelta per il trattamento di crisi emicraniche di intensità moderata/severa. Gli attuali costi in USA ammontano a 896.80 $ per 10 compresse di Ubrelvy e a 897 $ per 8 compresse orosolubili di Nurtec ODT. Anche il costo del nuovo ditano, agonista selettivo serotoninergico 5-HT_{1F}, Lasmiditan (Reyvow, Eli Lilly) appare rilevante, ammontando a 640 $ per 8 compresse. Finora l'EMA ha valutato lasmiditan in agosto 2019 per un possibile uso in età pediatrica con la formulazione in compresse orosolubili, ma da allora non sono stati rilasciati altri comunicati. I gepanti al momento attuale non sono ancora stati valutati dall'EMA e non è possibile prevedere i tempi di una loro possibile approvazione in Europa e in Italia.

Bibliografia

1. McCulloch J, Uddman R, Kingman TA, Edvinsson L. Calcitonin gene related peptide: functional role in cerebrovascular regulation. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:5731-5.
2. Edvinsson L. The journey to establish CGRP as a migraine target: a retrospective view. Headache 2015;55:1249-55.
3. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. N Engl J Med 2004;350:1104–10.
4. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. Lancet 2008;372:2115-23.
5. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines C, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. Neurology 2014;83:958-66.
6. Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. Cephalalgia 2011;31:573–84.
7. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, Goadsby PJ, Ge YJ, Bachman R, Taraborelli D, Fan X, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 2011;31:712–22.
8. 8. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. Cephalalgia 2014;34:114–25.
9. 9. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, Assaid C, Aurora SK, Michelson D. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. Cephalalgia 2016;36:887–98.
10. 10. Smith B, Rowe J, Watkins PB, Ashina M, Woodhead JL, Sistare FD, Goadasby PJ. Mechanistic investigations support liver safety of ubrogepant. Toxicol Sci 2020; 177:84-93,
11. Holland PR, Goadsby PJ. Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy. Neurotherapeutics 2018;15:304-12.
12. Moreno-Ajona D, Pérez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? Curr Opin Neurol 2020;33:309-15.
13. Joyner KR, Morgan KW. Novel therapies in acute migraine management: small-molecule calcitonin gene-receptor antagonists and serotonin 1F receptor agonist. Ann Pharmacother 2020 Sep 29: online ahead of print. doi: 10.1177/1060028020963574.
14. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, Szegedi A. Ubrogepant for the treatment of migraine. N Engl J Med. 2019;381:2230-41.
15. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, Trugman JM. 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;322:1887-98.
16. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Halker Singh RB, Shewale AR, Zhao S, Trugman JM, Yu SY, Viswanathan HN. Ubrogepant, an acute treatment for migraine, improved patient-reported functional disability and satisfaction in 2 single-attack phase 3 randomized trials, ACHIEVE I and II. Headache 2020;60:686-700.
17. Goadsby PJ, Tepper SJ, Watkins PB, Ayele G, Miceli R, Butler M, Severt L, Finnegan M, Szegedi A, Trugman JM, Jakate A. Safety and tolerability of ubrogepant following intermittent, high-frequency dosing: randomized, placebo-controlled trial in healthy adults. Cephalalgia 2019;39:1753-61.
18. Ailani J, Lipton RB, Hutchinson S, Knievel K, Lu K, Butler M, Yu SY, Finnegan M, Severt L, Trugman JM. Long-term safety evaluation of ubrogepant for the acute treatment of migraine: phase 3, randomized, 52-week extension trial. Headache 2020;60:141-52.
19. Yang Y, Chen M, Sun Y, Gao B, Chen Z, Wang Z. Safety and efficacy of ubrogepant for the acute treatment of episodic migraine: a meta-analysis of randomized clinical trials. CNS Drugs 2020;34:463-71.
20. Scott LJ. Ubrogepant: first approval. Drugs 2020;80:323-8.
21. Scott LJ. Rimegepant: first approval. Drugs 2020;80:741-6.
22. Lipton RB, Conway CM, Stock EG, Stock D, Morris BA, McCormack T, Frost M, Gentile K, Coric V, Croop R. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg, an oral CGRP receptor antagonist, for the acute treatment of migraine: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, study 301 [abstract no. PS123LB plus poster]. Headache 2018;58:1336-7.
23. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. N Engl J Med. 2019;381:142-9.
24. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. 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;394:737-45.
25. Croop R, Coric V, Stock EG, Stock, DA, Conway CM, Dubowchik GM, Jensen CM, Frost M, Gentile K, Morris BA, McCormack TJ, Thiry AC, Forshaw M, Lipton RB. Rimegepant 75 mg demonstrates superiority to placebo on nausea freedom: results from a post hoc pooled analysis of 3 phase 3 trials in the acute treatment of migraine [abstract no. P41 plus poster]. Headache 2019;59 Suppl 1:51-2.
26. Lipton RB, Berman G, Kudrow D, Mullin K, Thiry AC, Lovegren M, Coric V, Croop R. Long-term, open-label safety study of rimegepant 75 mg for the treatment of migraine (study 201): interim analysis of safety and exploratory efficacy [abstract no. P235 plus poster]. Headache 2019;59 Suppl 1:175.
27. Berman G, Croop R, Kudrow D, Halverson P, Lovegren M, Thiry AC, Conway CM, Coric V, Lipton RB. Safety of rimegepant, an oral CGRP receptor antagonist, plus CGRP monoclonal antibodies for migraine. Headache 2020 Aug 16: online ahead of print. doi: 10.1111/head.13930.
28. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, Szegedi A. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. Lancet Neurol 2020;19:727-37.

NOVITÀ DALLA LETTERATURA 2020
CEFALEE NELLA PANDEMIA DA COVID-19

Marco Trucco
Centro Cefalee, S. C. Neurologia – Ospedale S. Corona – Pietra Ligure (SV)
Past-Coordinatore Sezione Regionale SISC Nord-Ovest

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**" ad articoli dedicati alla diagnosi e terapia delle cefalee nell'epoca della pandemia da COVID-19.

Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, Martínez-Pías E, Talavera B, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Simón-Campo P, de Lera M, Chavarría-Miranda A, López-Sanz C, Gutiérrez-Sanchez M, Martínez-Velasco E, Pedraza M, Sierra Á, Gómez-Vicente B, Arenillas JF, Guerrero ÁL. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. J Headache Pain 2020;21:94. doi: 10.1186/s10194-020-01165-8

Questo studio retrospettivo di coorte su tutti i pazienti ospedalizzati tra l'8 marzo e l'11 aprile 2020 con infezione da SARS-Cov-2 è stato condotto allo scopo di analizzare i sintomi e alterazioni di laboratorio nei pazienti affetti da cefalea e il tasso di mortalità intraospedaliera di tali pazienti.

L'osservazione è stata condotta su tutti i pazienti affetti da COVID-19, consecutivamente ospedalizzati presso il Centro di riferimento tra 8 marzo e 11 aprile 2020, in numero di 576, età media 67.2 aa., 56.7% M, 43.3% F; di questi, 137 (23.7%) lamentavano cefalea (una percentuale superiore a quella di precedenti osservazioni).

Il sintomo cefalea è stato associato ad una serie di variabili mediante analisi di regressione multivariata, ed un'associazione significativa è stata riscontrata con: sesso femminile, anosmia, artralgie/mialgie e febbre, mentre è stata rilevata un'associazione negativa con età, punteggio alla scala di Rankin e, tra gli esami di laboratorio all'ingresso, incremento della PCR, conta alterata della piastrine, linfopenia e incremento del D-Dimero. La cefalea (in analisi di regressione univariata) è risultata associata con un minore rischio di mortalità.

Il quadro clinico dei pazienti affetti da Covid-19 con cefalea era in media diverso da quelli senza cefalea, che avevano in media una malattia di base di maggiore gravità e si erano presentati più precocemente all'osservazione. I pazienti con cefalea, oltre ad essere in media più giovani e meno disabilitati, presentavano minore frequenza di patologie associate quali ipertensione arteriosa, fumo, disturbi cardiaci e disturbi neurologici cronici. Gli Autori non danno una spiegazione di questi rilievi, ma segnalano che possono sicuramente aver influenzato il dato di minore mortalità della malattia virale nei soggetti con cefalea.

I sintomi cefalea, mialgie e febbre sono comuni a varie malattie virali e possono essere correlati ad attivazione macrofagica e linfocitaria, secrezione di interferoni e di citochine, fattori che come è noto possono tuttavia causare un peggioramento del Covid-19 fino a trombosi arteriosa, polmonite interstiziale e disfunzione multi-organo fino all'exitus. Tuttavia i dati di laboratorio indicativi di incrementata attivazione infiammatoria e secrezione citochinica risultavano meno rappresentati nei pazienti con cefalea, e anche ciò può spiegare la minore mortalità in questi soggetti.

Il lavoro presenta importanti bias tra cui la provenienza dei pazienti da un unico Centro, tutti ospedalizzati (pertanto i risultati potrebbero non essere applicabili a soggetti osservati in altre condizioni); l'osservazione di tipo retrospettivo potrebbe aver condizionato la corretta raccolta dei dati; non sono state indagate le caratteristiche del sintomo né la presenza di cefalea pregressa; non sono presenti dati di neuroimaging. Tali lacune sono comuni ad altri studi condotti in corso della pandemia, in parte dovute alla necessità di fornire dati con rapidità in una situazione di estrema urgenza. Il pregio dello studio è quello di fornire dati di associazione della cefalea in Covid-19 con altri sintomi e soprattutto di carattere prognostico, mentre le ipotesi patogenetiche del disturbo sono unicamente accennate.

Toptan T, Aktan Ç, Basarı A, Bolay H. Case series of headache characteristics in COVID-19: headache can be an isolated symptom. Headache 2020. doi: 10.1111/head.13940

In questo studio vengono analizzate e descritte le caratteristiche cliniche della cefalea in 13 pazienti affetti da Covid-19 accertata mediante test RT-PCR *(Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction)* in cui la cefalea era riferita come il sintomo principale, in assenza di segni di deficit neurologico e di possibile meningo-encefalite, con iniziale osservazione presso un Centro Cefalee.

Anche questo lavoro prende spunto dalla carenza di dati sistematici sulle caratteristiche della cefalea nei pazienti affetti da Covid-19, nonché del rilievo negli stessi pazienti di eventuali cefalee preesistenti.

Dei 13 pazienti, di età media 40.2 ± 11 aa., 9/13 F, 5 erano affetti da emicrania e 1 da cefalea tensiva episodica infrequente. La cefalea di nuova insorgenza presentava alcuni sintomi compatibili con emicrania (di lunga durata: 24-72 ore in 9/13 casi, in 4/13 da 4 a 14 giorni; pulsante/gravativa, esacerbata dall'attività fisica di routine e movimenti del capo, di intensità moderata/severa, talvolta disabilitante: 4-10 alla VAS, con foto/fonofobia, in alcuni casi nausea e/o osmofobia), a localizzazione fronto-temporale bilaterale e/o diffusa, ad esordio acuto, per lo più resistente agli analgesici. Nel 70% dei pazienti la cefalea si risolse completamente senza recidive.

Tra i sintomi legati all'infezione da Covid-19 precedenti la cefalea furono riferiti: febbre (6/13), tosse (3/13), diarrea (4/13), faringodinia (2/13), anosmia (2/13), dispnea (2/13). In 3 casi la cefalea era l'unico sintomo.

Gli Autori non correlano la presenza di cefalea alla severità dell'infezione ma puntualizzano la frequente associazione con perdita dell'appetito e calo ponderale. Le prevalenti caratteristiche di tipo emicranico fanno ipotizzare un'attivazione del sistema trigemino-vascolare con rilascio di CGRP e della citochina pro-infiammatoria IL-6 direttamente da parte del virus SARS-CoV-2.

Con i limiti di uno studio osservazionale condotto su uno scarso numero di pazienti, il lavoro puntualizza alcune caratteristiche della cefalea nel corso di Covid-19, segnalando la frequente analogie con i sintomi dell'emicrania e la possibilità che la cefalea risulti un sintomo isolato della malattia. Ciò può condurre a indagini precoci sull'infezione ed eventuale isolamento dei pazienti che presentano cefalea a rapido esordio compatibile con i sintomi descritti.

Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, Salazard JP, Pereira B, Dallel R, Aumeran C, Beytout J, Jacomet C, Laurichesse H, Lesens O, Mrozek N, Vidal M, Moisset X. High prevalence of headaches during Covid-19 infection: a retrospective cohort study. Headache 2020. doi: 10.1111/head.13923

L'articolo ha l'obiettivo di documentare la prevalenza della cefalea di nuova insorgenza in pazienti affetti da Covid-19, sia in fase acuta sia ad 1 mese dalla guarigione, partendo dall'ipotesi che la prevalenza del 12-15%, segnalata in precedenti ricerche condotte in Cina, sia sottostimata, a causa della carenza di studi specificamente dedicati a tale sintomo. Gli Autori hanno inoltre valutato la possibile associazione della cefalea con altri sintomi neurosensoriali quali anosmia e ageusia, tipici della malattia.

Sono stati inclusi nell'osservazione 139 pazienti (62.6% donne, età media 48.5 anni) con infezione da Covid-19, diagnosticata mediante test di laboratorio e/o TC Torace, e sottoposti ad intervista telefonica 1 mese dopo la guarigione.

Di questi pazienti, 82 (59.0%) presentarono cefalea di nuova insorgenza durante la fase acuta dell'infezione da Covid-19 e in 5 (3.6%) era ancora presente 1 mese dopo la remissione dei sintomi legati al Covid-19 (febbre e dispnea). I sintomi anosmia e ageusia furono riscontrati rispettivamente nel 60.4% e nel 58.3% dei pazienti in fase acuta e nel 14.4% e 11.5% a un mese.

La comparsa di cefalea non risultava associata alla severità della malattia, né associata in modo statisticamente significativo all'anosmia/ageusia, tranne che nei pochi pazienti con sintomi persistenti.

Gli Autori non sono in grado di ricondurre con certezza la comparsa della cefalea all'infezione. Il suo scatenamento viene ipotizzato in base all'incremento delle citochine proinfiammatorie circolanti, o, in alternativa, che lo stress da lockdown possa avere slatentizzato cefalee di tipo tensivo.

Gravi limitazioni dello studio (peraltro segnalate in Discussione), oltre alla retrospettività che può aver falsato la percentuale dei pazienti affetti dai sintomi in esame, sono la mancanza di dati sistematici sulle caratteristiche della cefalea, né è stata indagata la presenza di eventuali cefalee primarie preesistenti o di altre patologie concomitanti. Inoltre non vengono riportati dati di neuroimaging.

L'interesse fondamentale del lavoro, sia pure in presenza di importanti bias, è di aver segnalato una prevalenza di cefalea in pazienti francesi affetti da Covid-19 notevolmente più alta di quanto rilevato in Asia (peraltro mediante osservazioni non sistematiche), e questo in accordo ad almeno un'altra casistica raccolta in Europa.

Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. Headache 2020;60:1422-1426. doi: 10.1111/head.13841

L'Autore prende spunto dalla propria esperienza personale come paziente affetto da Covid-19 (M, 51 aa., senza precedenti clinici né cefalea in anamnesi), per descrivere la cefalea in corso di tale patologia. Dalla breve rassegna della letteratura presa in esame (tutti lavori di Autori cinesi), emerge che al momento della redazione dell'articolo (aprile 2020) erano stati inclusi in studi clinici più di 41.000 casi di Covid-19, con una prevalenza di cefalea molto variabile, in media pari al 12% (inferiore a quella segnalata nel precedente lavoro citato e già considerata sottostimata), senza caratterizzazione clinica sistematica del sintomo.

La prima cefalea che l'Autore descrive in se stesso (oltre a tosse, febbre, astenia, anosmia, disgeusia, vertigini soggettive), è un dolore diffuso, di intensità moderata, correlato alla febbre e responsivo al paracetamolo, codificata come 9.2.2.1 secondo ICHD-3 *(Acute headache attributed to systemic viral infection)*. In seguito, ma sempre nella fase acuta della malattia, è comparsa una cefalea associata alla tosse, in sede posteriore, ad accessi di breve durata, codificata come 4.1 *(Primary cough headache)*,. In fase di miglioramento viene descritta una cefalea bilaterale, a carattere gravativo, di intensità lieve, associata a tensione dolente dei muscoli cervicali,

stress dovuto ad ansia per l'evoluzione della malattia ed insonnia, compatibile con una diagnosi di *Tension-type headache,* codificata al punto 2 della ICHD-3. L'autore ipotizza anche una *Headache attributed to heteroforia* (codice A11.3.5), scatenata da sforzi visivi sostenuti.
In una successiva fase, caratterizzata da aggravamento dei sintomi (febbre a 38°C, tosse, dispnea da sforzo, astenia, estremità fredde, tachicardia, alterazione dello stato di coscienza, ipossiemia), attribuito al *cytokine storm,* viene diagnosticata una polmonite bilaterale da Covid-19, con presenza di un'ulteriore cefalea diffusa, continua, di intensità moderata, con rigidità nucale e fotofobia, aggravata dall'attività fisica di routine e dai movimenti del capo, che l'autore non codifica secondo i criteri ICHD-3 (ma ipotizza una 10.1 *Headache attributed to hypoxia and/or hypercapnia)*, oltre alla ricomparsa della cefalea da tosse. Un'ipotesi patogenetica alternativa potrebbe essere quella di una reazione infiammatoria meningea asettica, codificabile come 7.3.3 *(Headache attributed to other non-infectious inflammatory intractranial disease)*. L'Autore riferisce progressiva ma piena guarigione dopo trattamento con idrossiclorochina, azitromicina e inizialmente O_2-terapia.
L'interesse del presente lavoro risiede nell'auto-osservazione del sintomo cefalea nelle varie fasi della malattia, da parte di un esperto che ne propone una diagnosi sistematica secondo i criteri ICHD-3, peraltro non riuscendo a caratterizzare tutti i tipi di cefalea accusati. Trattasi di un articolo redatto nel corso della prima fase della pandemia, che contiene il tipico invito ad estendere le osservazioni su un sintomo fino ad allora insufficientemente studiato. L'ovvio limite è la descrizione di un caso isolato.

Cebrián J, Gonzalez-Martínez A, García-Blanco MJ, Celdrán-Vivancos D, López Palacios E, Reig-Roselló G, Casado-Fernándex L, Vivancos J, Gago-Veiga AB. Headache and impaired consciousness level associated with SARS-CoV-2 in CSF. Neurology 2020;95:266-268. doi: 10.1212/WNL.0000000000010213
Tra le manifestazioni cliniche del virus SARS-CoV-2 un posto di rilievo spetta senz'altro ai sintomi di tipo neurologico, quali cefalea e disturbi della coscienza, nonché neuropatie infiammatorie acute, lesioni vascolari acute o encefaliti, indicanti uno spiccato neurotropismo del virus. Nell'articolo in esame gli Autori riportano l'osservazione di una donna di 74 anni presentatasi con intensa cefalea e fotofobia (precedute da sintomi visivi simil-aura emicranica ma di durata di circa 10 ore), stato confusionale e sintomi gastrointestinali quali diarrea, nausea e vomito ma non febbre, sintomi respiratori, anosmia o ipogeusia. Non segni di irritazione meningea, deficit di lato o alterazioni della motilità oculare. Rx e TC toraciche negative. La ricerca del virus SARS-CoV-2 mediante tampone nasofaringeo e nel liquor risultò positiva, in assenza di segni di infiammazione liquorale. Una RM encefalo con DWI evidenziò un'area ischemica recente parieto-occipitale dx.
Il case report rappresenta un'interessante conferma del neurotropismo del coronavirus, indagato mediante esame del liquor in una paziente con cefalea e compromissione della coscienza, ma senza segni di neuroinfiammazione. La cefalea e il disturbo di coscienza non possono essere quindi attribuiti ad un'encefalite ma ad invasione del parenchima encefalico, verosimilmente per una via alternativa all'apparato respiratorio.

García-Azorín D, Trigo J, Talavera B, Martínez-Pías E, Sierra Á, Porta-Etessam J, Arenillas JF, Guerrero ÁL. Frequency and type of Red Flags in patients with Covid-19 and headache: a series of 104 hospitalized patients. Headache 2020. doi: 10.1111/head.13927

**Parodi IC, Poeta MG, Assini A, Schirinzi E, Del Sette P. Impact of quarantine due to COVID infection on migraine: a survey in Genova, Italy. Neurol Sci 2020;41:2025-2027.
doi: 10.1007/s10072-020-04543-x**

Ma M, Fang J, Li C, Bao J, Zhang Y, Chen N, Guo J, He L. The status and high risk factors of severe psychological distress in migraine patients during nCOV-2019 outbreak in Soutwest China: a cross-sectional study. J Headache Pain 2020;21:100. doi: 10.1186/s10194-020-01168-5

Porta-Etessam J, Matías-Guiu JA, González-García N, Gómez Iglesias P, Santos-Bueso E, Arriola-Villalobos P, García-Azorín D, Matías-Guiu J. Spectrum of headaches associated with SARS-CoV-2 infection: study of healthcare professionals. Headache 2020. doi: 10.1111/head.13902

NOVITÀ DAI CONGRESSI
MIGRAINE TRUST 2020 VIRTUAL INTERNATIONAL SIMPOSIUM

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

Nell'annus horribilis della pandemia, come già avvenuto per tutti i Congressi Internazionali e Nazionali, si è svolto in modalità virtuale, dal 3 al 9 ottobre 2020 il Migraine Trust 2020 Virtual International Symposium, la cui sede residenziale è sempre stata Londra fin dalla fondazione nell'anno 1965. Contemporaneamente, si è tenuto dal 4 al 9 ottobre, il Virtual 145th Annual Meeting of the American Neurological Association, in cui sono presentati alcuni *abtracts* sulle cefalee. Da non scordare che il 72° Annual Meeting of the American Academy of Neurology, già in programma a Toronto dal 25 aprile al 1° maggio 2020, è stato cancellato per la pandemia. In questo articolo vengono presentati i risultati dei numerosi *abstracts*, presentati al Migraine Trust, focalizzati sulle grandi novità nell'ambito della terapia anti-emicranica, sia sintomatica che preventiva, concernenti in particolare **ditani e anticorpi monoclonali anti-CGRP**. Per quanto riguarda i gepanti, si rimanda all'articolo monografico pubblicato sul n. 4/2020 del Giornale. È stato avviato nel 2018 lo studio OVERCOME (*The **O**bservational Survey of the **E**pidemiology, **T**reatment and **C**are **o**f **M**igraine*), volto a valutare la corretta gestione dei pazienti emicranici e l'appropriatezza del loro trattamento (G Pohl). Il recente *American Headache Society* (AHS) *Consensus Statement* (pubblicato su Headache nel 2019) ha ritenuto idonei ai nuovi trattamenti sintomatici (ditani e gepanti) quei soggetti che hanno sospeso almeno due triptani per inefficacia, intolleranza o controindicazioni. Uno degli obiettivi dello studio è consistito nell'identificare e quantificare tale popolazione. I primi dati disponibili ottenuti *web-based* dopo un anno di studio (2018) si riferiscono a 21143 soggetti emicranici. I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi; A) mancata risposta ad almeno due triptani, B) insoddisfacente beneficio del triptano attualmente assunto, dopo il fallimento terapeutico di almeno un altro triptano e C) controindicazioni all'uso di triptani. Tra i pazienti intervistati, 12299 (58.2%) riferivano 0-3 attacchi al mese, mentre in 8844 (41.8%) le crisi mensili si verificavano ≥4 volte al mese. Valutando globalmente i 3 gruppi, sono risultati eleggibili al trattamento con i nuovi farmaci il 21.1% dei soggetti con frequenza di crisi 0-3 al mese e il 27.7% con ≥4 attacchi mensili. Tra i pazienti del gruppo A, 30.4% continuavano comunque ad assumere triptani, mentre nel gruppo B la percentuale era ancora più elevata (39.3%). Tra i soggetti eleggibili, la consultazione di più specialisti è avvenuta in 57.7% dei casi e l'accesso in Pronto Soccorso in 23.0% dei pazienti con 0-3 crisi mensili e rispettivamente in 75.0% e 30.3% in caso di ≥4 attacchi al mese. In conclusione la percentuale di pazienti eleggibili alle nuove terapie sintomatiche ammonta a circa il 25%, in base all'AHS *Consensus Statement*. Tra i **ditani**, la molecola finora sviluppata è il **lasmiditan**, agonista selettivo del recettore serotoninergico 5-HT_{1F}, privo di effetti di tipo vascolare. Tale farmaco è stato approvato dall'FDA nel 2019 con nome commerciale Reyvow (Eli Lilly) ed è disponibile in cpr da 50 mg e da 100 mg. Finora l'EMA ha valutato lasmiditan in agosto 2019 per un possibile uso in età pediatrica con la formulazione in compresse orosolubili, ma da allora non sono stati rilasciati altri comunicati. Sono stati presentati i risultati dello studio di fase 3 CENTURION, randomizzato e in doppio cieco, multicentrico (Europa 76%, Nord America 12% e Asia 12%), condotto in 1471 pazienti emicranici, per valutare la costanza di efficacia (*consistency*) del farmaco in multipli attacchi, fino a 4 crisi preferibilmente consecutive (M Ashina). I soggetti, affetti da emicrania episodica (EM), sono stati randomizzati 1:1:1 a lasmiditan 200 mg (N = 486), lasmiditan 100 mg (N = 485) e placebo (N = 501). L'obiettivo primario è consistito nella scomparsa del dolore a 2 ore sia per il primo attacco, che nelle successive ≥2/3 crisi. L'obiettivo *pain-free* a 2 ore in ≥2/3 attacchi è stato raggiunto nel 20.1% dei casi con lasmitidan 200 mg e in 11% con lasmiditan 100 mg, verso placebo 4% (P <0.001 per entrambe le dosi). La risposta al ditano è risultata significativa anche nel sottogruppo di pazienti che avevano assunto triptani, sospesi per inefficacia, intolleranza o controindicazioni. I più frequenti eventi avversi hanno compreso vertigini, parestesie, astenia, nausea, sedazione, debolezza muscolare. Tali effetti collaterali sono stati segnalati soprattutto dopo il trattamento del primo attacco. I pazienti reclutati nei due studi randomizzati in doppio cieco SPARTAN e SAMURAI sono stati arruolati nello studio prospettico in aperto di fase 3 GLADIATOR (NCT02565186). Sono stati valutati 1981 soggetti, che hanno trattato 17878 attacchi di emicrania (MF Peres). I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a lasmiditan 100 mg e lasmiditan 200 mg. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia in caso di dolore lieve (1.6% dei casi), moderato (65.1%) e severo (33.3%). L'efficacia è stata misurata in termini di *pain-free* (PF), del sintomo più fastidioso (MBS, tra nausea, fotofobia e fonofobia) a 2 ore e di *sustained pain-free* (SPF) 2-24 ore. Il farmaco è stato assunto in media 1.3 ore dopo l'esordio della crisi. Le risposte maggiori sono state ottenute in fase *early*, quando il dolore è ancora lieve. La risposta PF a 2 ore con lasmiditan 100 mg è stata rilevata in 33.6% dei casi (dolore lieve), 29.7% (dolore moderato) e 17.9% (dolore severo). Con lasmitidan 200 mg la risposta è stata superiore, rispettivamente 54.8%, 36.2% e 19.4%. La scomparsa di MBS a 2 ore è stata ottenuta rispettivamente in 31.5%, 36.8% e 30.0% con lasmiditan 100 mg e in 43.8%, 40.5% e 29.4% con lasmiditan 200 mg. La risposta SPF è stata raggiunta rispettivamente in 19.5%, 19.1% e 10.5% con lasmiditan 100 mg e in 33.1%, 23.6% e 12.7% con lasmiditan 200 mg. Si conferma, pur con uno studio in aperto, come già ampiamente noto con l'utilizzo dei triptani, come l'assunzione precoce (*early treatment*) comporti un significativo beneficio, rispetto all'assunzione tardiva, quando il dolore è severo. Uno

o più eventi avversi (in primis sedazione e astenia) sono stati segnalati in 16.8% di casi trattati con dolore lieve, in 14.3% con dolore moderato e in 10.2% con dolore severo. Nel medesimo studio prospettico a lungo termine a 12 mesi è stata confermata ad interim (in media a 288 giorni) la sicurezza cardio-vascolare del farmaco, già evidenziata nei due *trials* registrativi (A Buchanan). Lasmiditan è stato assunto in singola dose entro 4 ore dall'esordio del dolore, ma in alcuni pazienti una seconda dose è stata impiegata nell'intervallo 4-24 ore. Lo studio ha incluso anche soggetti con fattori di rischio cardiovascolare, in particolare cardiopatia ischemica, aritmie e ipertensione arteriosa non controllata. Non stati registrati eventi dovuti a vasocostrizione, in particolare nei soggetti con documentato rischio cardiovascolare. Solo in casi sporadici sono stati segnalati cardiopalmo, aumento della pressione arteriosa, tachicardia ma anche più raramente bradicardia. La sicurezza cardiovascolare appare particolarmente vantaggiosa nella popolazione anziana (A Buchanan). In una sottoanalisi degli studi SPARTAN e SAMURAI sono stati esaminati i pazienti di età ≥65 anni. Il farmaco è stato assunto da 132 soggetti, mentre 54 sono stati trattati con placebo entro 4 ore dall'esordio del dolore. L'osservazione clinica post-dose è perdurata per 48 ore. Non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza di eventi avversi di natura vascolare rispetto ai soggetti di età <65 anni.

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

1. Yang Y, Sun Y, Gao B, Wang Z, Chen Z, Wang Z. Lasmiditan for acute treatment of migraine in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. CNS Drugs 2020 Oct;34(10):1015-24. doi: 10.1007/s40263-020-00753-1.

2. Clemow DB, Baygani SK, Hauck PM, Hultman CB. Lasmiditan in patients with common migraine comorbidities: a post hoc efficacy and safety analysis of two phase 3 randomized clinical trials. Curr Med Res Opin 2020;Oct:1-16. doi: 10.1080/03007995.2020.1808780. Online ahead of print.

Nel corso del Congresso virtuale sono stati presentati numerosi studi sui MAB, analizzati in dettaglio più oltre. Nelle forme di emicrania cronica (CM) più refrattarie, alcuni pazienti sono stati sottoposti ad un trattamento preventivo combinato, onabotulinumtoxinA + MAB. È stato effettuato uno studio retrospettivo *real world* su 257 pazienti sottoposti a tale terapia di combinazione (AM Blumenfeld). I pazienti valutati erano stati trattati per almeno 2 cicli consecutivi con onabotulinumtoxinA e in combinazione in *add-on* con MAB (erenumab 78%, galcanezumab 16% e fremanezumab 6%) per almeno un mese, fino a 12 mesi. I pazienti hanno sospeso più frequentemente la terapia con MAB (23% dei casi) rispetto a onabotulinumtoxinA (3%) a causa di eventi avversi, stipsi in particolare (9%). La frequenza media di giorni di emicrania al mese (MMD) era 21.5 prima dell'inizio della terapia con onabotulinumtoxinA e 12.1 prima dell'introduzione in *add-on* di MAB. Dopo 6 mesi di terapia combinata, una diminuzione di MMD è stata riportata in 82% dei casi, una diminuzione di intensità delle crisi in 70% e un miglioramento della disabilità in 57%. Lo studio *real-world* OVERCOME (vedi sopra) ha valutato anche la gestione della terapia preventiva e in particolare quella con **anticorpi monoclonali anti-CGRP (MAB)**. Data l'introduzione recente dei MAB, i dati sono ancora preliminari (RE Shapiro). Tra i 20782 soggetti intervistati, 950 (4.6%) erano in trattamento in media da 3 mesi con un MAB (erenumab, fremanezumab, galcanezumab). La valutazione dell'efficacia è stata determinata con i questionari PGI-I *(Patient Global Impression of Improvement*) e MIDAS (*Migraine Disability Assessment*). Un chiaro miglioramento clinico, basato sulla valutazione dei questionari, è stato riferito dal 79.2% dei pazienti (95% CI 75.7-82.4%). Nello stesso studio è stato evidenziato tuttavia come nell'11.8% dei casi il MAB sia stato sostituito (*switched*) con un altro anticorpo e nel 38.8% la terapia sia stata sospesa (DC Buse). Sono stati individuati i 3 fattori più importanti per spiegare i suddetti dati. A) la terapia è stata iniziata per ricerca di maggiore efficacia (64.2%), vantaggio di assunzione e dosaggio (50.8%) e indicazioni fornite da altri pazienti o sanitari (45.7%). B) *switching* ad altro MAB per ricerca di maggiore efficacia (50.9%), problematiche economiche (48.2%) e indicazioni fornite da altri pazienti o sanitari (42.0%). C) sospensione per tollerabilità (40.1%), problematiche economiche (39.3%) e indicazioni fornite da altri pazienti o sanitari (33.2%). Gli *abstracts* che hanno studiato i singoli MAB sono stati numerosi. Non sono stati presentati lavori su eptinezumab, approvato dall'FDA il 21/02/2020 con nome commerciale Vyepti (Lundbeck), in quanto non ancora sottoposto a valutazione dall'EMA (non escluso un possibile utilizzo in età pediatrica). Per quanto concerne **erenumab**, è stato condotto uno studio retrospettivo *real-world*, con analisi di cartelle cliniche, in soggetti con emicrania cronica (CM) nei 5 maggiori Centri Cefalee in USA (E Faust). Sono stati presentati i risultati ad interim, relativi al periodo aprile-novembre 2019, valutando 469 pazienti con CM refrattaria (fallimento in media di 5 terapie preventive) in trattamento con erenumab da ≥3 mesi. In tali soggetti la storia di emicrania datava in media 9.2 anni. I pazienti erano stati trattati senza successo in particolare con antiepilettici (48%), tossina botulinica (47%) e antidepressivi (42%). Al bisogno venivano impiegati triptani (69%) e FANS (34%). Il numero medio di giorni di emicrania al mese (MMD) era 16.6, con durata media di 26.8 ore. La maggioranza (365; 78%) dei pazienti ha proseguito la terapia con erenumab nel *follow-up* di 7 mesi, nel 39% dei casi è stato sospeso ≥1 trattamento preventivo assunto già in precedenza al *baseline* e nel 31% è stata interrotta ≥1 terapia sintomatica. Mediamente la riduzione di MMD è risultata di 5.5 giorni, con riduzione di ≥50% di MMD in 39% dei casi. Anche la durata delle crisi si è ridotta in media di 6.0 ore. Sono stati presentati i dati ad interim a 2 anni dello studio di estensione in aperto (la cui durata prevista è di 3 anni), del *trial* randomizzato e in doppio cieco LIBERTY, condotto impiegando la dose di 140 mg in soggetti con emicrania episodica (EM) con storia di 2-4 precedenti fallimenti terapeutici (U Reuter), Sono state valutate efficacia (in particolare in termini di riduzione di ≥50%/, ≥75% e 100% di MMD) e sicurezza della terapia alla settimana 112. Il miglioramento clinico a 2 anni è risultato sovrapponibile a quello riscontrato ad 1 anno. In dettaglio, la riduzione di MMD è risultata di − 4.2 (±5.0) giorni a 2 anni, rispetto a − 3.7 (±4.1) a 52 settimane. Parallelamente, sono migliorate significativamente le scale di valutazione di disabilità/funzionalità HIT-6 e MPFID (*Migraine Physical Function Impact Diary*). Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati rinofaringite (33.9%), sintomatologia simil-influenzale (10.3%) e dolore lombare (6.6%). Sono stati presentati i risultati dello studio di estensione in aperto a 5 anni in pazienti con EM precedentemente arruolati nel *trial* randomizzato e in doppio cieco ARISE, durato 12 settimane (M Ashina). La dose inizialmente impiegata è stata di 70 mg e successivamente, dopo un emendamento di protocollo a ~2 anni, è stata aumentata a 140 mg al mese. Hanno partecipato allo studio 383 pazienti, di cui 250 hanno aumentato la dose a 140 mg; hanno concluso lo studio in aperto a 5 anni 216 soggetti (56.4% della popolazione iniziale). L'uscita dallo studio (*drop-out*) si è verificata principalmente per eventi avversi (5%) e inefficacia (3%). Prima dell'inizio (*baseline*) della fase di 12 settimane in doppio cieco il numero di MMD era 8.7 (±2.7). Si è verificata una riduzione di –5.0 (±4.0) MMD alla settimana 64 e di –5.3 (±3.9) alla settimana 268, con una riduzione media di MMD del 61.7% al termine della fase in aperto. La percentuale di riduzione di ≥50%, ≥75% e 100% di MMD si è verificata rispettivamente in 65.7%, 42.2% e 25.2% alla settimana 64 e 69.3%, 48.2% e 35.8% alla settimana 268. Parallelamente, si è ridotto il consumo di farmaci sintomatici. Al *baseline* ammontava a 6.2 (±2.8) giorni di assunzione al mese e si è ridotto a –3.5 (±3.3) alla settimana 64 e a –4.4 (±3.3) alla settimana 268. Gli eventi avversi a 5 anni non sono significativamente differiti rispetto a quelli riscontrati nella fase in doppio cieco. In una analisi post-hoc degli studi randomizzati e in doppio cieco STRIVE EM (NCT02456740) e CM (NCT02066415) è stata valutata la riduzione di MMD in diversi sottogruppi di pazienti (U Reuter). I sottogruppi comprendevano pazienti con: emicrania episodica (EM) a bassa frequenza (LFEM, 4-7 MMD), alta frequenza (HFEM, 8-14), emicrania cronica (CM) a bassa frequenza (LFCM, ≥15 giorni di cefalea al mese, di cui 8–14 MMD e CM ad alta frequenza (HFCM, ≥15 giorni di cefalea al mese, di cui >15 MMD). Sono state valutate la riduzione di MMD rispetto alla condizione basale e la percentuale di pazienti con riduzione di MMD di ≥50% nei mesi 4-6 per lo studio STRIVE e nelle settimane 9-12 per il *trial* CM. Con entrambe le dosi di erenumab si è ottenuta una significativa riduzione di MMD verso placebo in tutti in tutti i sottogruppi esaminati, così come la riduzione di ≥50% di MMD. Nel sottogruppo LFCM tale risposta è risultata lievemente superiore con la dose di 70 mg, mentre la dose di 140 mg ha determinato una risposta maggiore nei restanti gruppi LFEM, HFEM e HFCM. Un ulteriore *trial*, denominato EMPOwER (NCT03333109), con protocollo pressoché identico allo studio STRIVE, è stato condotto in Paesi che hanno partecipato marginalmente agli studi registrativi, in particolare Asia, Medio Oriente e America Latina (S-J Wang). Sono stati arruolati 900 pazienti, randomizzati 3:3:2 a placebo, erenumab 70 mg ed erenumab 140 mg. La riduzione di MMD alla settimana 12 è stata –3.1 con placebo, –4.2 (P = 0.002) e –4.8 (P <0.001) con erenumab, rispettivamenre 70 mg e 140 mg. La riduzione di ≥50% di MMD è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con erenumab 70 mg e 140 mg verso placebo (rispettivamente 53% e 64% vs 45%, P = 0.007 con 70 mg e <0.001 con 140 mg. I risultati pertanto appaiono pressoché sovrapponibili a quelli riscontrati nello studio STRIVE, condotto in USA e in Europa. Un ultimo studio *real world* ha valutato il consumo di farmaci sintomatici e il ricorso a strutture sanitarie in pazienti in trattamento con erenumab e con onabotulinumtoxinA (SJ Tepper). Sono state prese in esame due coorti di pazienti, una in terapia con erenumab (N = 3171), l'altra con onabotulinumtoxinA (N = 3100). L'analisi a 6 mesi ha evidenziato una diminuzione statisticamente significativa sia del consumo di farmaci in acuto che del ricorso a strutture sanitarie nel gruppo trattato con erenumab, rispetto a quello sottoposto a terapia con onabotulinumtoxinA.

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

1. Robblee J, Devick KL, Mendez N, Potter J, Slonaker J, Starling AJ. Real-world patient experience with erenumab for the preventive treatment of migraine. Headache 2020;Oct;60(9):2014-25. doi: 10.1111/head.13951.

2. Broessner G, Reuter U, Bonner JH, Dodick DW, Hallström Y, Picard H, Zhang F, Lenz RA, Klatt J, Mikol DD. The spectrum of response to erenumab in patients with episodic migraine and subgroup analysis of patients achieving 50%,75%, and 100% response. Headache 2020 Oct;60(9):2026-40. doi: 10.1111/head.13929.

Per quanto riguarda **galcanezumab**, dopo la pubblicazione nel 2020 su Lancet Neurology del *trial* CONQUER, sono stati presentati ulteriori studi clinici e sottoanalisi di tale studio. Il *trial* randomizzato e in doppio cieco CONQUER è stato condotto in pazienti di età 18-75 anni con EM e CM che non avevano risposto negli ultimi 10 anni a 2-4 trattamenti di profilassi per inefficacia o intolleranza. La durata dello studio è stata di 12 settimane, con la possibilità di proseguire il trattamento per altri 3 mesi in aperto. Sono stati trattati con galcanezumab (GMB) 120 mg al mese (dose iniziale di carico di 240 mg) 232 pazienti, mentre il gruppo placebo ha incluso 230 soggetti. Nella fase in aperto i soggetti del gruppo

placebo sono stati trattati con GMB 120 mg al mese, con dose iniziale di carico di 240 mg. In una sottoanalisi di tale studio è stato analizzato il consumo di farmaci sintomatici (J Ford). Al *baseline* il consumo di farmaci sintomatici si verificava in media in 12.3 (±6.0) giorni al mese, il 44.8% dei pazienti presentava uso eccessivo di farmaci. La riduzione del consumo di farmaci in acuto nella fase in doppio cieco è risultata significativamente maggiore nei soggetti trattati con GMB, in media da –3.9 a –4.5 giorni/mese (*P*< 0.001 verso placebo). Durante i 3 mesi in aperto la riduzione si è ulteriormente incrementata, in media da –4.7 a –5.3 giorni/mese; una riduzione simile si è verificata anche nel gruppo precedentemente sottoposto a placebo. In un'altra sottoanalisi dello studio CONQUER (KA Day) è stata analizzata la conversione da CM a EM e da HFEM o a LFEM o VLFEM (*very-low frequency EM*). I pazienti con CM presentano ≥15 giorni di cefalea/mese, di cui ≥8 MMD, quelli con EM <8 MMD e <15 giorni di cefalea/mese. Per HFEM si intende una frequenza di MMD da 8 a <15, con <15 giorni di cefalea/mese; sono definiti LFEM i pazienti con frequenza di MMD da 4 a <8 e VLFEM con <4 MMD. Al *baseline* 193 pazienti presentavano CM (placebo = 98; GMB = 95) e 198 HFEM (placebo = 96, GMB = 102). La conversione da CM a EM dopo 12 settimane è risultata significativamente superiore nel gruppo trattato con il farmaco: 35.8% vs 12.4% (*P* <0.001). Risultati analoghi si sono verificati anche negli altri gruppi: da HFEM a LFEM 39.9% vs 20.5%, da HFEM a VLFEM: 9.8% vs 0%. In un'ulteriore sottoanalisi è stato valutato il peso (*burden*, inteso come ridotta funzionalità e disabilità) in fase intercritica (H Detke). Il *burden* in tale fase viene calcolato in un periodo di 4 settimane con la scala MIBS-4 (*Migraine Interictal Burden Scale-4*). Il punteggio 0 indica assenza di *burden*, se il punteggio è 1-2 il *burden* è lieve, se è 3-4 viene considerato moderato, mentre è ritenuto severo se il punteggio è 5-12. Al *baseline* il punteggio MIBS-4 era 5.5, mentre al termine dello studio nei pazienti trattati con GMB si è ridotto di 1.8 punti e nel gruppo placebo di 0.8 (*P*< 0.0001). Negli studi con tutti i MAB sono stati descritti casi in cui la frequenza di MMD sembra aumentare verso il termine del mese di trattamento. Tale fenomeno di *wearing off* appare più frequente in soggetti con CM e HFEM. È stata effettuata (J Ailani) una analisi post hoc dei 4 studi randomizzati in doppio cieco finora condotti con GMB (EVOLVE 1 e 2, durati 6 mesi e REGAIN E CONQUER, durati 3 mesi). In questo studio è stato considerato *wearing off* l'aumento di ≥2 giorni di emicrania alla settimana nei 7 giorni precedenti la successiva assunzione del trattamento per almeno 2 mesi, nella seconda fase (mesi 4-6) degli studi EVOLVE 1 e 2. Nei *trials* REGAIN e CONQUER, l'aumento di ≥2 giorni di emicrania al mese nei 7 giorni precedenti l'assunzione della dose successiva nei mesi 2-3 di trattamento. Lo *wearing off* si è effettivamente verificato in una piccola percentuale di casi, ≤7% in HFEM e ≤9% in CM. Non è stata evidenziata alcuna differenza di incidenza di *wearing off* tra i soggetti trattati con GMB 120 mg e 240 mg, nè tra GMB e placebo (*P* >0,05 in entrambi i casi).

Nel corso del secondo semestre del 2020 sono stati pubblicati finora i seguenti principali lavori su galcanezumab:

1. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich 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 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet Neurol 2020;Oct;19(10):814-825. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30279-9.

2. Ailani J, Andrews JS, Rettiganti M, Nicholson RA. Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials). J Headache Pain. 2020;Oct 17;21(1):123. doi: 10.1186/s10194-020-01190-7.

Finora per tutti i MAB (eccetto che per eptinezumab) sono stati inizialmente condotti gli studi per dimostrare l'efficacia del farmaco verso placebo, sia in pazienti con EM che con CM e successivamente sono stati effettuati gli studi di efficacia nei soggetti che non avevano risposto a 2-4 precedenti trattamenti di profilassi (LIBERTY in EM per erenumab, CONQUER in EM e CM per galcanezumab e FOCUS in EM e CM per fremanezumab). Gli studi più recenti presentati nell'ambito dei Congressi tenutisi nel 2019 e virtualmente nel 2020 si sono principalmente focalizzati su tali *trials*. Anche per **fremanezumab** sono state effettuate numerose sottoanalisi dello studio FOCUS. In tale studio sono stati trattati con fremanezumab 838 pazienti (61%, N = 509 con CM e 39%, N = 329 con EM), che non avevano risposto fino a 4 trattamenti preventivi con classi diverse di farmaci. Degli 838 pazienti randomizzati, 807 hanno concluso la fase in doppio cieco condotta per 12 settimane e sono stati valutati in un periodo di estensione in aperto per ulteriori 12 settimane, completato da 772 soggetti. Nella fase in doppio cieco i pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a fremanezumab trimestrale (mese 1: 675 mg; mesi 2 and 3: placebo), fremanezumab mensile (mese 1: 225 mg in EM, 675 mg in CM; mesi 2 e 3: 225 mg) e placebo. Nella fase di estensione *open-label* tutti i pazienti sono stati trattati con la dose mensile di 225 mg. In una sottoanalisi sono state valutate efficacia e tollerabilità del farmaco nella fase in aperto (M Ashina). Si è verificata una significativa riduzione di MMD rispetto al *baseline* nei 3 gruppi trattati, rispettivamente –4.7 (±5.41) nel gruppo che era stato trattato con placebo, –5.1 (±4.71) con fremanezumab trimestrale e –5.5 (±4.96) con fremanezumab mensile. Parallelamente, la riduzione di ≥50% di MMD si è verificata rispettivamente in 38%, 45% e 46% dei casi. Non sono registrati eventi avversi di rilievo, risultati sovrapponibili tra i soggetti trattati con il farmaco e con placebo, sia nella fase in doppio cieco che in quella in aperto, per un totale di 6 mesi di osservazione. È stata valutata anche la qualità di vita nei 6 mesi di trattamento, 3 in doppio cieco e 3 in aperto (DC Buse). Sono state misurate diverse scale rispetto al *baseline*, in particolare: *Migraine-Specific Quality Of Life* (MSQOL), *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI), *Patient Global Impression of Change* (PGIC) e *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9). In tutti i test il miglioramento, già notato nella fase in doppio cieco, è stato mantenuto nella fase in aperto. I punteggi della scala PGIC sono aumentati (quindi miglioramento della soddisfazione) con il prolungamento del trattamento nel 69% dei casi del gruppo placebo nella fase in doppio cieco, nel 77% nel gruppo fremanezumab trimestrale e nel 75% fremanezumab mensile. Uno dei fattori che incide maggiormente sulla qualità di vita dei pazienti emicranici e che può ridurre l'efficacia della terapia è rappresentato dalla concomitanza di depressione. È stata effettuata una analisi post hoc in pazienti in comorbidità con depressione moderata/severa degli studi FOCUS nella fase di doppio cieco e HALO CM nella fase di prolungamento in aperto a 52 settimane, in cui i pazienti sono stati trattati con fremanezumab mensile 225 mg (dose iniziale di 675 mg) o trimestrale 675 mg (DC Buse). È stato utilizzato lo strumento di valutazione *Patient Health Questionnaire* (PHQ)-9, in cui al *baseline* i pazienti presentavano un punteggio ≥10; è stata determinata in tali soggetti anche la riduzione di MMD. Nello studio FOCUS, 154 degli 838 pazienti randomizzati presentavano depressione moderata/severa, mentre nel prolungamento dello studio HALO CM il numero ammontava a 219 su 1103. Nel primo studio la riduzione di MMD è stata significativa nel gruppo trattato con il farmaco (–3.2 con fremanezumab trimestrale e –3.9 con la dose mensile, verso –0,2 con placebo, *P* <0.01). Parallelamente, è diminuito anche il punteggio PHQ-9, ma non in modo statisticamente significativo (–6.7 con fremanezumab trimestrale e –7.8 con la dose mensile, verso –4.9 con placebo, *P* = 0.3357 e 0.0943 rispettivamente). Nel secondo studio, la riduzione a 52 settimane di MMD è stata –7.2 e – 8.6, rispettivamente con la dose trimestrale e quella mensile e il decremento del punteggio PHQ-9 è risultato –10.3 e –10.5. In una ulteriore sottoanalisi (J Gladstone) sono stati esaminati i pazienti in cui è avvenuto lo *switch* dalla dose di 675 mg trimestrale (fase in doppio cieco) a quella mensile (fase in aperto) di 225 mg (N = 271) e i soggetti che hanno mantenuto la dose mensile di 225 nella fase in aperto (N = 272). La risposta nei 3 mesi in aperto è risultata sovrapponibile tra i due gruppi (con o senza *switch*). In dettaglio, diminuzione di MMD rispetto al *baseline* rispettivamente di –5.1 e –5.5, di giorni/mese di assunzione di farmaci sintomatici di –4.9 e –4.8 e percentuale di diminuzione ≥50% di MMD rispettivamente di 45% e 46%. Inoltre diminuzione dei punteggi HIT-6 rispettivamente di –8.4 e –8.3 e MIDAS di –29.9 e –33.9. In una ulteriore sottoanalisi sono stati valutati due gruppi nell'ambito dei soggetti che avevano riportato una risposta inadeguata a ≥2 precedenti terapie preventive: il primo ha compreso i soggetti con ≥1 risposta inadeguata per mancanza di efficacia, il secondo ha esaminato quei pazienti con ≥1 risposta inadeguata per scarsa tollerabilità (AJ Nagy). Nel primo gruppo (N = 741) sono stati confermati i dati di efficacia significativamente superiore rispetto al placebo, valutando la riduzione di MMD e la percentuale di soggetti con ≥50% di riduzione di MMD (*P*< 0.0001). Nel secondo gruppo (N = 448), ≤1% dei soggetti ha riportato eventi avversi tali da determinare l'interruzione dello studio (principali: eritema nel sito di iniezione, rinofaringite e insonnia), senza differenza rispetto al gruppo placebo. Nei pazienti con ≥1 risposta inadeguata per mancanza di efficacia è stata notata una risposta rapida al trattamento, già significativa dopo la prima dose al primo mese (AJ Starling). Rispetto al *baseline*, alla settimana 4 il numero di MMD è risultato –3.5 sia con fremanezumab mensile che trimestrale (*P*< 0.0001 rispetto a placebo), così come è stata significativamente superiore la percentuale di pazienti con ≥50% di riduzione di MMD. In un'ultima sottoanalisi sono stati analizzati i pazienti con la peggiore risposta alle precedenti terapie preventive, con ≥3 fallimenti terapeutici (G Lambru). Tra gli 838 pazienti randomizzati, l'inefficacia di ≥3 pregressi trattamenti di profilassi è stata riscontrata in 127 casi con EM e 293 con CM. Nel gruppo EM sono stati evidenziati: riduzione di MMD – 4.0 (±0.86) con la dose trimestrale e –4.0 (±0.82) con quella mensile, *P* <0.0001 verso placebo; riduzione di giorni/mese di assunzione di farmaci sintomatici –3.8 (±0.77) con fremenezumab trimestrale e –3.9 (±0.73) con la dose mensile, *P* <0.0001 verso placebo; riduzione del punteggio MIDAS –18.8 (±4.66) con la dose trimestrale e –18.6 (±4.43) con fremanezumab mensile, *P*<0.0001 verso placebo. Nel gruppo CM: riduzione di MMD – 3.0 (±0.65) con la dose trimestrale e –3,1 (±0.63) con quella mensile, *P* <0.0001 verso placebo; riduzione di giorni/mese di assunzione di farmaci sintomatici –3.2 (±0.59) con fremenezumab trimestrale e –3.4 (±0.58) con la dose mensile, *P* <0.0001 verso placebo; riduzione del punteggio HIT-6 –2-2 (±0.83) con la dose trimestrale e –3.3 (±0.83) con fremanezumab mensile, *P* <0.01 verso placebo. In un diverso studio è stato determinato l'impatto di fremanezumab sulla disabilità, calcolata mediante gli strumenti MIDAS e HIT-6, esaminando i 3 studi randomizzati in doppio cieco finora condotti, HALO EM, HALO CM e FOCUS (AJ Nagy). Il questionario MIDAS è stato utilizzato negli studi HALO EM e FOCUS, mentre lo HIT-6 negli studi HALO CM e FOCUS. In base al *consensus statement* dell'*American Headache Society*, un miglioramento significativo della disabilità viene definito per il MIDAS come una riduzione di ≥5 punti se il punteggio basale è 11-20 o come una riduzione di ≥30% se il punteggio *baseline* è >20, mentre per lo HIT-6 come una riduzione di ≥5 punti. Nei pazienti con punteggio basale MIDAS 11-20, la riduzione di ≥5 punti si è verificata nel 71% dei casi con fremanezumab trimestrale e 70% con la dose mensile, verso 49% con placebo (*P* <0.01 per entrambe

le dosi). Nei soggetti con un punteggio *baseline* >20, la riduzione del punteggio di ≥30% è stata riscontrata nel 69% dei casi con la dose trimestrale e nel 70% con fremanezumab mensile, verso 58% con placebo (*P* <0.001 per entrambe le dosi). Infine, il decremento di ≥5 punti nel test HIT-6 si è verificato nel 53% dei casi con la dose trimestrale e nel 55% con la somministrazione mensile, verso 39% con placebo (*P* <0.0001 per entrambe le dosi). Sono state infine effettuate due analisi aggregate sulla sicurezza cardiovascolare di fremanezumab, valutando complessivamente i 3 studi randomizzati in doppio cieco finora condotti (vedi sopra). Nella prima sono stati analizzati due sottogruppi di pazienti con EM e CM: soggetti che assumevano farmaci ad azione sul sistema cardiocircolatorio (in particolare ACE-inibitori, sartani e beta-bloccanti) e soggetti con uso di triptani al *baseline* (G Coppola). Tra i 2842 pazienti esaminati, 280 stavano assumendo farmaci ad azione cardiovascolare e 1123 impiegavano triptani. Nel primo sottogruppo eventi avversi cardiovascolari si sono verificati in <1% nel gruppo placebo, 0% con fremanezumab trimestrale, 2% con la dose mensile in soggetti con CM e 0% con EM. Disturbi vascolari rispettivamente in 0%, 1%, 6% e 0%. Nei pazienti con uso di triptani si sono verificati eventi cardiovascolari nel 2% dei casi nel gruppo placebo e in 3% nei soggetti trattati con fremanezumab. L'unico disturbo con incidenza >1 nei gruppi placebo e fremanezumab è stato l'aumento della pressione arteriosa, in 2 casi con placebo, 2 casi con fremanezumab trimestrale, 1 caso con la dose mensile in CM e nessun caso in EM. Il secondo studio ha valutato soggetti con EM e CM, che hanno partecipato ai 3 suddetti studi, con anamnesi positiva per patologie cardiovascolari o con presenza di fattori di rischio in condizioni basali (SJ Nahas). Per quanto concerne i soggetti con pregressi disturbi cardiovascolari (fremanezumab = 325, placebo = 153), eventi avversi di tipo vascolare si sono verificati con bassa incidenza (3-6%), simile tra i gruppi trattati. L'evento più frequente è stato ipertensione arteriosa (0-2%), in modo non dissimile da quanto riscontrato nei soggetti con anamnesi negativa (fremanezumab = 1572, placebo = 792), in cui gli eventi vascolari si sono verificati con bassa incidenza (1-2%), ipertensione arteriosa in 0.2-0.6%. Tra i i 2842 pazienti valutati, 1350 non avevano fattori di rischio cardiovascolare, 1492 ≥1 fattore, 499 ≥2 fattori, 183 ≥3 fattori e 55 ≥4 fattori, con anamnesi positiva per patologie vascolari nel 66% dei casi. Gli eventi cardiovascolari si sono verificati in 0-2% dei soggetti con ≥2 o ≥3 fattori, mentre nessun evento è stato segnalato nei soggetti con ≥4 fattori di rischio.

Nel corso del secondo semestre del 2020 sono stati pubblicati finora i seguenti principali lavori su fremazenumab:

1. Blumenfeld AM, Stevanovic DM, Ortega M, Cohen JM, Seminerio MG, Yang R, Jiang B, Tepper ST. No "Wearing-Off Effect" Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study. Headache 2020; Oct 2. doi: 10.1111/head.13994. Online ahead of print.

2. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R, Dodick DW- Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. Neurology 2020; Sep 10. doi: 10.1212/WNL.0000000000010600. Online ahead of print.

NEWS
CAMBIO AI VERTICI SISC

Nel corso del 34° Congresso nazionale della SISC, si sono svolte in data 24 settembre u.s. le votazioni in forma virtuale, causa pandemia da COVID-19, per eleggere le nuove cariche societarie. Prossimo Presidente eletto, che presenzierà a partire dal 2023, è il dott. Franco Granella, che ha rivestito nella SISC diversi ruoli nel corso degli ultimi anni. Il nuovo Consiglio Direttivo si insedierà il 1° gennaio 2021 e sarà guidato dal prof. Paolo Calabresi che subentra al prof. Pierangelo Geppetti. Agli uscenti il vivo ringraziamento per il lavoro svolto, ai nuovi gli auguri di buon lavoro.

SISC
Giornale delle Cefalee

ANNO XVI • 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: Media Enter

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

In memoria di EMILIO STERNIERI

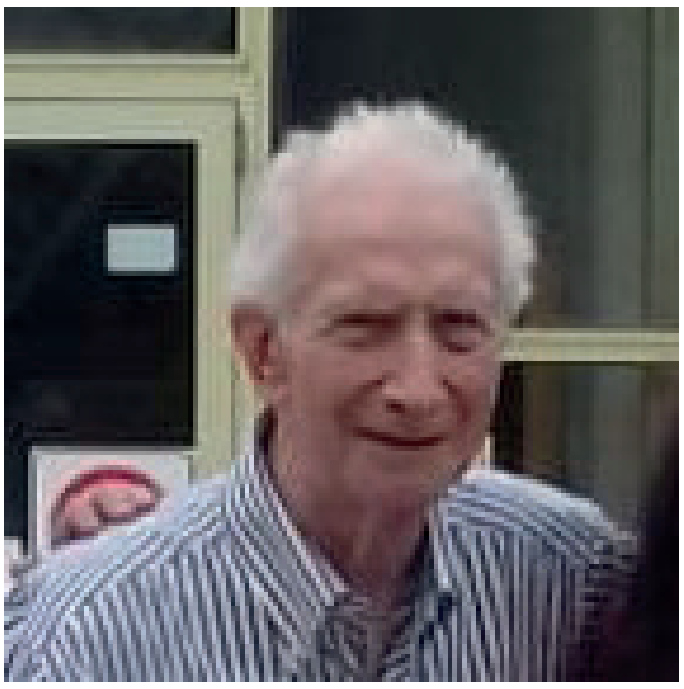

Foto del prof. Emilio Sternieri

Il giorno 28/10/2020 all'età di 90 anni è venuto a mancare il prof. Emilio Sternieri, fondatore e Direttore del Centro Cefalee, istituito nel 1992 all'interno del Piano sanitario Regionale dell'Emilia Romagna.

Ricordo i primi incontri nelle aule di Farmacologia - io allora studente, lui tra i giovani professori, lontano dalla figura tradizionale del cattedratico, con il suo atteggiamento scanzonato e l'inseparabile pipa in bocca.

Dopo aver ottenuto nel 1973 la cattedra di Farmacologia Clinica, egli aveva avviato all'interno dell'Istituto di Farmacologia di Modena una sintesi didattica e di ricerca comprendente scienze di base e cliniche, come era stato auspicato sin dall'inizio del XX secolo. L'attività clinica venne perfezionata dalla convenzione del 1978 tra Università di Modena e Istituti Ospedalieri di Modena che prevedeva una parte prevalentemente legata all'ambito tossicologico; per questo nel 1992 venne riconosciuto al Servizio di Tossicologia e Farmacologia Clinica il compito di effettuare "Prestazioni di diagnosi e cura delle Cefalee".

Da allora è iniziata l' attività del centro Cefalee con un'attenzione particolare verso i pazienti con overuse di farmaci. Il prof Sternieri ha avviato, forte anche dell'esperienza maturata nel trattamento delle tossicodipendenze, una lunga battaglia contro lo stigma di considerare *"drogati"* questi pazienti, battendosi contro l'uso del termine 'abuso' che conduceva direttamente a una valutazione di giudizio, procedimento sbagliato sia in ambito scientifico che clinico.

Questo suo impegno è proseguito anche dopo il pensionamento e voglio qui ricordare, a mo' d'esempio, che a 85 anni ha pubblicato una rassegna su questo argomento*: Medication overuse and chronic migraine: a critical review according to clinical pharmacology. Ferrari A, Baraldi C, Sternieri E. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015 Jul;11(7):1127-44.*

È stato presidente della SISC nel biennio 1995-97 e ha sempre fornito un contributo importante e costruttivo nel dibattito interno della Società.

Docente attento e innovatore, ha introdotto nelle lezioni elementi aneddotici e spiritosi, non evitando spunti polemici che le rendevano autentiche conferenze e gli interventi pubblici più accattivanti, piacevoli e stimolanti.

Che riposi in pace
Luigi Alberto Pini

NdR
La SISC ama ricordarlo evocandone la profonda passione e la piena dedizione allo studio sulle cefalee, che lo hanno contraddistinto quale studioso eminente e acuto. Alla sua cara memoria, il plauso e il cordoglio del Presidente e della SISC tutta.