

Cefalea nell'adulto

**Linee guida nazionali di riferimento
per la prevenzione e la terapia**

settembre 2011

Questa pubblicazione è stata realizzata con il finanziamento del Ministero della Salute - Dipartimento dell'Innovazione - Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica.

Indice

Presentazione	5
Introduzione	9
Metodologia	11
Gruppo di lavoro	21
Epidemiologia: esperienza italiana	25
Classificazione delle cefalee primarie e secondarie	31
Emicrania	39
La diagnosi di emicrania nella pratica clinica	73
Cefalea di tipo tensivo	75
Cefalea a grappolo	83
Altre cefalee primarie	89
Le cefalee attribuite a... ..	95
Cefalee croniche e “overuse” di farmaci	107
La diagnosi di emicrania nella pratica clinica	121
La terapia farmacologica	127
La terapia dell’emicrania	133
Come curare le altre cefalee	195
Terapie non farmacologiche	217
Terapie locali	227
Le cefalee in pronto soccorso	231
Appendice	245
Flow chart	251
Glossario	255

Presentazione

Numerosi studi epidemiologici dimostrano che l'emicrania colpisce circa il 15-18% delle donne ed il 6% degli uomini nel corso della vita, con un picco di prevalenza nel periodo di maggiore produttività, tra i 25 ed i 55 anni. Il carattere disabilitante della cefalea ne fa una malattia sociale con elevati costi economici diretti e indiretti. La cefalea rappresenta circa il 5% delle visite per le cure primarie ed il 30% delle visite specialistiche neurologiche.

L'OMS ha inserito la cefalea tra le 20 patologie più invalidanti per le donne tra i 15 e i 45 anni.

L'unico dato italiano al riguardo è disponibile grazie ad un vasto studio epidemiologico (PACE study) condotto nel 2008-2009 che, attraverso il metodo dell'intervista personale, ha indagato soggetti di età 18 anni rappresentativi della popolazione generale adulta di Parma. La cefalea past-year riguarda il 52.0% delle donne ed il 42.8% degli uomini. La cefalea lifetime (cioè quanti riportano di aver sofferto di mal di testa nell'arco della propria vita) riguarda il 75.8% delle donne ed il 60.6% degli uomini.

La cefalea cronica è diventata, nei fatti, la principale causa di disabilità e di utilizzo dei servizi, consumando l'80% circa dell'intera spesa sanitaria di area. In Italia, il costo stimato (diretto e indiretto) si aggira sui sei miliardi di euro l'anno. Si comprende così come si configuri una vera e propria questione di salute pubblica relativamente all'impatto dell'emicrania cronica sulla società e si imponga quindi una precoce e corretta individuazione dei soggetti che ne sono affetti ed un trattamento appropriato. L'educazione e l'aggiornamento dello specialista che si confronta quotidianamente con questa patologia, e la formazione del medico di medicina generale nel riconoscere e trattare precocemente l'emicrania non complicata sono alcuni tra gli obiettivi di questa linea guida.

La situazione può essere riassunta in pochi punti:

- Una patologia molto diffusa che, sostanzialmente, potrebbe essere superata, non lo è, ma è invece frequentemente sotto diagnosticata e sotto trattata.
- I costi finanziari per la società relativi alla perdita di produttività e ai costi diretti, sono enormi.
- Tra le proposte di soluzione, sono universalmente ritenuti fondamentali la migliore formazione e l'aggiornamento professionale.
- Dati i costi molto alti prodotti dalla cefalea non trattata o sottotrattata, gli investimenti in sanità per questa patologia sono sicuramente costo efficaci.

Questi aspetti sono alla radice della scelta di elaborare queste raccomandazioni, frutto di un'ampia revisione della letteratura internazionale, pur estremamente variabili ed in continuo divenire, e del contributo di un prestigioso panel di esperti.

Ora alla luce del lavoro svolto e nella piena consapevolezza della necessità di un ulteriore sforzo, riteniamo che questo documento, dopo essere stato presentato alla comunità scien-

tifica, possa essere ulteriormente proiettato in ambito scientifico e istituzionale per raggiungere in modo tangibile gli obiettivi dichiarati e rappresentare un punto di riferimento e di orientamento clinico organizzativo per gli operatori del settore.

L'impegno futuro, ma già in realtà in atto, è quello di avviare una efficace attività di diffusione e di implementazione di queste Linee guida.

Fulvio Moirano

Direttore dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali

Introduzione

Nato nell'ambito del Programma per le linee guida dell'Agenzia Nazionale dei Servizi Sanitari Regionali e sotto l'egida del Ministero della Salute, questo manuale è stato concepito come uno strumento pratico capace di fornire linee-guida relative ai principali problemi clinici delle cefalee, volendo essere al contempo un documento tecnico di riferimento e di facile accessibilità in grado di migliorare la qualità dell'attività clinica, razionalizzare l'uso delle risorse e controllare i risultati ottenuti nell'ottica dell'appropriatezza dei trattamenti e della *evidence based medicine*.

Promuovere e implementare linee guida in tutti i campi della scienza medica e non solo nel mal di testa, significa verificarne la produzione metodologica e la reale efficacia, facendo comprendere ai medici, specialisti e non, ai manager e a chiunque si occupi di salute, che le "linee guida" sono strumenti utili per migliorare la qualità del lavoro quotidiano, favorendo l'apprendimento e il miglioramento continuo, senza voler ingabbiare la complessità dei problemi clinici in semplici algoritmi, ma cercando piuttosto di individuare un percorso razionale per trasferire alla pratica clinica quotidiana i principali risultati della ricerca scientifica.

L'obiettivo fondamentale è quello di assicurare l'appropriatezza degli interventi, riducendo il più possibile quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali.

Ne è nata un'opera che ha richiesto da parte del gruppo di lavoro, un importante impegno, grande esperienza nel settore e soprattutto il tempo necessario per rielaborare i processi, applicarli e rivalutarli.

Ritengo che questo volume sarà molto utile, sia per chi vuole comprendere pienamente il significato, l'utilità e i limiti delle linee guida nel trattamento delle cefalee, ma anche per chi sarà coinvolto nella loro reale e quotidiana applicazione sul campo

Gennaro Bussone

Direttore Dipartimento di Neuroscienze Cliniche
- Istituto Neurologico C. Besta - Milano,
Presidente ANIRCEF - Associazione Neurologica Italiana
per la Ricerca sulle Cefalee

Metodologia

Queste linee guida di pratica clinica sono state sviluppate per fornire al clinico informazioni e raccomandazioni sul modo più corretto di attuare la prevenzione primaria e secondaria e di gestire i pazienti affetti da cefalea.

Sono state considerate valide le raccomandazioni che:

- esplicitano tutti i nodi decisionali importanti e i relativi esiti;
- identificano le migliori “evidenze esterne” riguardanti la prevenzione e gestione delle cefalee e ne valutano criticamente l’attendibilità.

Le raccomandazioni sono state definite rilevanti se:

- esistono ampie variazioni nella pratica clinica corrente;
- le linee guida contengono nuove evidenze suscettibili di avere un impatto sul trattamento;
- le linee guida riguardano il trattamento di un numero tale di persone che anche piccoli cambiamenti nella pratica potrebbero avere un forte impatto sugli esiti o sull’impiego delle risorse.

Il quadro etico di riferimento delle linee guida si basa su quattro principi fondamentali:

- principio di beneficenza;
- principio di non-maleficenza;
- principio di rispetto per l'autonomia;
- principio di giustizia.

Al momento non sono disponibili in Italia valutazioni affidabili e generali del rapporto costo-efficacia per molti dei principali trattamenti e procedure oggetto delle presenti linee guida.

Finalità e criteri

Queste linee guida sono state sviluppate tramite approccio multidisciplinare, avendo come obiettivo di essere:

- applicabili alla realtà italiana;
- basate sull'evidenza quanto meno equivoca possibile;
- aperte alle acquisizioni più recenti;
- propositive e dinamiche.

Per ciascuna raccomandazione espressa in queste linee guida si è cercato il consenso formale su:

- validità;
- affidabilità;
- rilevanza clinica;
- applicabilità;
- comprensibilità;
- flessibilità;
- rispetto delle persone.

Poichè le linee guida intendono essere uno strumento di pratica applicabilità, quindi sono state considerate per ciascuna raccomandazione:

- flessibilità;

- chiarezza;
- minima intrusione nella pratica clinica.

La decisione consapevole di non attenersi alle raccomandazioni non può rappresentare causa specifica di responsabilità nei confronti dell'operatore. Tuttavia, nelle normali circostanze, attenersi alle raccomandazioni di una linea guida costituisce il metodo più efficiente di operare.

Si intende dare massima diffusione a queste linee guida tramite:

- presentazione ai professionisti del settore in un workshop dedicato
- pieghevole di consultazione immediata contenente le raccomandazioni essenziali;
- volume completo contenente tutto il materiale sviluppato;
- documento informatico accessibile tramite consultazione in rete telematica (www.agenas.it)

Si prevede di sottoporre queste linee guida ad un periodo di implementazione e conferma pratica di validità su un campione rappresentativo del territorio e della popolazione, con la collaborazione di medici specialisti e di medicina generale.

Le raccomandazioni sono basate su revisioni sistematiche delle migliori evidenze disponibili. La forza delle raccomandazioni è classificata come A, B, C, o D ma la classificazione non riflette sempre l'importanza clinica delle raccomandazioni. Le migliori pratiche cliniche basate sull'esperienza clinica del gruppo di lavoro sono indicate come GPP.

Elaborazione delle raccomandazioni

Si è scelto di utilizzare per queste linee guida uno schema italiano sviluppato e presentato nel Manuale Metodologico del Programma Nazionale Linee Guida: “Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica cli-

nica” (www.pnlg.it) sviluppato dalla Age.na.s - in collaborazione con l’Istituto Superiore di Sanità.

Tale schema prevede un “grading” in base al quale la decisione di raccomandare o meno l’esecuzione di una determinata procedura può dipendere da diversi fattori tra cui la qualità delle prove scientifiche a favore, o contro, il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l’accettabilità e la praticabilità dell’intervento.

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili. Ci possono essere casi, infatti, in cui anche in presenza di una prova di efficacia di tipo I la raccomandazione sarà di tipo B, o anche C, qualora esista una reale incertezza sulla fattibilità e impatto della procedura.

Analogamente, in alcuni casi selezionati, può essere presente una raccomandazione di grado “A” pur in assenza di prove di tipo I o II, in particolare quando il contenuto della raccomandazione riguarda questioni non affrontate con disegni di studio randomizzati.

Nel testo le raccomandazioni sono riquadrate su un fondo giallo

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente pur nell’ambito della massima trasparenza.

Classificazione delle raccomandazioni

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
GPP	Buona pratica clinica

Livello delle prove

LIVELLO DELLE PROVE	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

Realizzazione del processo di consenso

Nell'elaborazione del presente documento è stata seguita la seguente metodologia:

- Formulazione, da parte del gruppo di esperti, dei quesiti scientifici più rilevanti, con particolare attenzione alle aree di maggiore incertezza clinica;
- Ricerca della letteratura scientifica attraverso strategie specifiche in grado di identificare tutte le evidenze scientifiche pubblicate relativamente ai quesiti identificati;
- Sintesi delle prove scientifiche disponibili in letteratura.

I quesiti clinici formulati dal gruppo di esperti sono stati rimodulati secondo il modello PICO (Patient, Intervention, Comparison and Outcome) che permette di dividere il quesito clinico in 4 componenti e facilitare la ricerca della letteratura e l'identificazione delle evidenze rilevanti.

La revisione della letteratura scientifica è stata effettuata seguendo i seguenti passi:

- Individuare, attraverso una ricerca sulle principali banche dati elettroniche e su siti di agenzie sanitarie, nazionali e governative e delle principali società scientifiche le linee guida esistenti sull'argomento;
- Identificare revisioni sistematiche di studi sperimentali (RS) sulla valutazione di efficacia dei trattamenti relativamente ai quesiti clinici identificati dal gruppo di esperti;
- Identificare gli studi primari sperimentali: studi randomizzati controllati (RCT) e studi controllati (CCT). Per tutti i quesiti clinici identificati dal gruppo di esperti la ricerca è stata limitata agli studi pubblicati dopo la più recente linea guida identificata. Per i quesiti clinici non considerati nei documenti di sintesi alla ricerca bibliografica non sono stati applicati limiti temporali;

- Identificare gli studi primari di altro tipo: di coorte o prospettici, studi retrospettivi su registri, studi caso-controllo, studi trasversali, serie consecutive di casi, per i quesiti clinici per i quali non sono stati identificati studi sperimentali;
- Ricerca di protocolli, raccomandazioni, revisioni narrative, documenti su percorsi diagnostico-terapeutici prodotti da agenzie sanitarie, società scientifiche e organizzazioni nazionali coinvolte nella gestione di pazienti affetti da cefalea.

La ricerca bibliografica è stata condotta per il periodo temporale gennaio 2000 - maggio 2010 considerando esclusivamente pubblicazioni in lingua inglese e italiana.

Fonti consultate:

- Banche dati di linee guida:
 - ACP Clinical Practice Guidelines
 - NGC National Guideline Clearinghouse
<http://www.guideline.gov>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2004
- American College of Physicians (ACP), 2007
- ICSI Institute for Clinical Systems Improvement

Linee guida:

- EFNS (European Federation of Neurological Societies)
- IHS (International Headache Society): guideline on the drug treatment of migraine 2009
- Diagnosis and management of headache in adults - SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scotland 20 November 2008

Siti internazionali di agenzie governative

- National Health and Medical Research Council (NHMRC) – Australia
<http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/index.htm>

- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)
<http://www.sbu.se/admin/index.asp>
- US National Institutes of Health <http://www.nih.gov>
- National Electronic Library for Health (NeLH)
<http://www.nelh.nhs.uk>
- AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality, USA <http://www.ahrq.gov>
- ANAES Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé, Francia
- CMA Canadian Medical Association, Canada
<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>
- MJA - Clinical Guidelines <http://www.mja.com.au>
- NZGG New Zealand Guidelines Group, New Zealand
<http://www.nzgg.org.nz>
- PRODIGY Guidance. NHS Department of health, UK
- RMO Le References medicale Opposables, Francia
- SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scozia
- NICE National Institute for Clinical Excellence, UK.
<http://www.nice.org.uk>
- ICSI Institute for Clinical System Improvement, USA
<http://www.icsi.org>
- Royal College of physician
- TRIP DATABASE <http://www.tripdatabase.com>

Piano Nazionale Linee Guida

- Banche dati bibliografiche (The Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl)

La ricerca sistematica delle fonti è aggiornata a maggio 2011

Stesura linee guida

Una volta raccolte e valutate le prove un gruppo di lavoro ristretto ha provveduto ad una prima stesura della linea gui-

da e delle raccomandazioni. Questa bozza è stata fatta circolare tra tutti coloro che hanno contribuito al progetto per eventuali commenti.

Infine, si è cercato di presentare tale documento in una forma sintetica e il più possibile schematica che ne renda facile e rapida la consultazione.

Gruppo di lavoro

Bruno Rusticali	Coordinatore Linee Guida Agenas
Gennaro Bussone	Coordinatore scientifico
Marco Aguggia	Ospedale San Giacomo - Novi Ligure
Giovanni B. Allais	Università di Torino
Piero Barbanti	IRCCS - San Raffaele Roma
Pietro Cortelli	Università di Bologna
Roberto De Simone	Ateneo Federico II - Napoli
Luana Ferri	Rappresentante MMG
Gian Camillo Manzoni	Ospedale Maggiore, Parma
Lara Merighi	Rappresentante Cefalalgici
Alberto Panerai	Università degli Studi di Milano
Federica Petetti	Agenas
Simona Vecchi	Dipartimento di epidemiologia RM E

Hanno collaborato:

Domenico D'Amico

IRCCS Istituto Neurologico
C.Besta Milano

Eliana Mea

IRCCS Istituto Neurologico
C.Besta Milano

Paola Torelli

Ospedale Maggiore, Parma

Referee:

Vincenzo Bonavita

Professore Emerito
dell'Università Federico II di
Napoli

Giovanni D'Andrea

Consulente Responsabile
Laboratorio per lo Studio delle
Cefalee, Research and
Innovation di Padova

Grafica:

Dario Fella

Agenas

Epidemiologia

Epidemiologia l'esperienza italiana

Cefalea in generale

Il mal di testa è un disturbo molto diffuso. Una revisione (Stovner 2007) dei dati della letteratura relativi agli studi di popolazione adulta che hanno indagato, tra il 1988 ed il 2005, la prevalenza past-year della cefalea in generale, cioè quanti riportano di aver sofferto di mal di testa nel corso dell'anno precedente l'indagine, indica una prevalenza media globale del 45% circa; poco più del 50% nelle donne, poco meno del 40% negli uomini.

Se analizziamo i dati per aree geografiche, notiamo una frequenza più alta nel Nord America (nettamente superiore al 50% sia nelle donne che negli uomini), frequenze appena di poco inferiori in Europa (51% circa; 60% nelle donne e 41% negli uomini), in Asia ed Australia (48% nelle donne e 36% negli uomini), frequenze certamente inferiori in Centro-Sud America (40% circa nelle donne e 25% circa negli uomini) ed ancor più in Africa (25% circa nelle donne e 15% circa negli uomini).

L'unico dato italiano al riguardo è disponibile grazie ad un vasto studio epidemiologico (PACE study) condotto nel 2008-2009 che, attraverso il metodo dell'intervista personale, ha indagato 904 soggetti di età >18 anni rappresentativi

della popolazione generale adulta di Parma. La cefalea past-year riguarda il 52.0% delle donne ed il 42.8% degli uomini. La cefalea lifetime (cioè quanti riportano di aver sofferto di mal di testa nell'arco della propria vita) riguarda il 75.8% delle donne ed il 60.6% degli uomini.

Il 17.1% di coloro che hanno sofferto di mal di testa nel corso dell'ultimo anno, ha accusato due o più tipi differenti di cefalea.

In oltre l'80% dei casi la cefalea è insorta prima dei 40 anni di età.

Emicrania

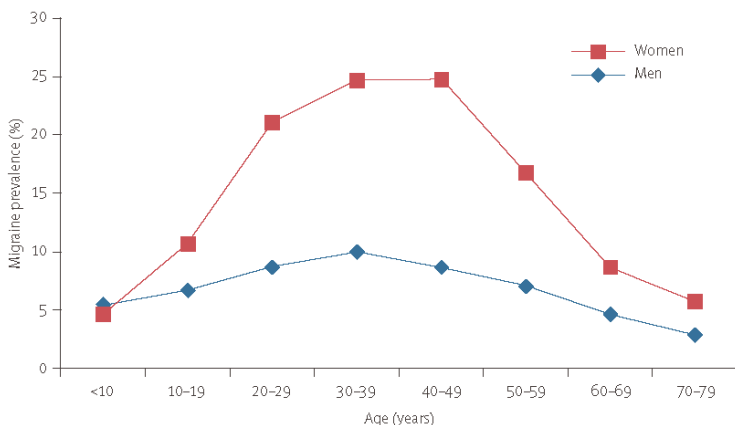
L'ampia revisione della letteratura già citata (Stovner 2007) indica una prevalenza past-year media globale dell'emicrania di poco superiore al 10%: appena inferiore al 15% nelle donne e appena superiore al 5% negli uomini, con un rapporto F/M pari a circa 3/1.

Ancor più che per le cefalee in generale, si riscontrano significative differenze di prevalenza dell'emicrania nelle diverse aree geografiche. I Paesi occidentali appaiono i più colpiti (circa il 18% delle donne ed il 6% degli uomini in Europa e Nord America), mentre l'Africa (circa 6% delle donne ed il 3% degli uomini) ma anche l'Asia (circa il 10% delle donne ed il 5% degli uomini) risultano meno interessati. Le differenze tra diversi Paesi sono più evidenti nel sesso femminile.

La recente indagine italiana di popolazione (Pace study), condotta attraverso intervista personale, rivela prevalenze per l'emicrania in generale past-year pari al 30.1% nelle donne e al 12.1% negli uomini. Si tratta di percentuali superiori a quelle medie europee, ma non molto dissimili a quelle rilevate in studi epidemiologici condotti tra il 1999 ed il 2001 in Olanda, Svezia e Croazia.

Se consideriamo la distribuzione per fasce d'età, come negli studi condotti nei diversi Paesi occidentali (Figura 1), anche nello studio Pace il picco di prevalenza dell'emicrania past-year si colloca tra la quarta e la quinta decade di vita.

Figura 1 - Prevalenza della emicrania in base alla età in uomini e donne in Europa



Se consideriamo, tra le diverse forme di emicrania, l'emicrania senza aura in particolare, la prevalenza past-year segnalata nello studio Pace è del 24.2% nelle donne e del 8.8% negli uomini.

Per quanto riguarda l'emicrania con aura, la prevalenza past-year risulta del 5.7% nelle donne e del 3.5% negli uomini; queste percentuali sono superiori alla media ricavabile dall'analisi dei pochi studi specifici per questa particolare forma di emicrania, ma sono molto vicine a quelle ritrovate in Danimarca (5.1% nelle donne e 3.7% negli uomini) in uno studio epidemiologico effettuato nei primi anni '90 con analoghe modalità procedurali (intervista personale dei soggetti costituenti il campione indagato).

Lo studio Pace, relativamente all'emicrania con aura che per le sue ben note irregolarità, imprevedibilità e "capricciosità" di ricorrenza degli attacchi può non raramente comportare degli intervalli liberi superiori all'anno, ha opportunamente indagato anche la prevalenza lifetime: in questo caso le percentuali sono del 8.3% nelle donne e del 4.3% negli uomini.

Tra i sottotipi di emicrania con aura lifetime, la forma di più frequente riscontro nella popolazione generale risulta essere, secondo lo studio Pace, l'aura emicranica senza cefalea (3.9%).

Cefalea di tipo tensivo

Rispetto all'emicrania, esistono molti meno studi epidemiologici nella cefalea di tipo tensivo. A tutto il 2007, infatti, ne sono stati complessivamente pubblicati 17 in tutto il mondo, di cui 9 in Europa.

Per di più i dati di prevalenza risultano assai discordanti e difficilmente paragonabili per le ampie differenze metodologiche adottate.

Anche se ci limitiamo a considerare solo quelli che hanno indagato la prevalenza past-year (13 studi, di cui 4 in Europa) i risultati appaiono notevolmente divergenti. Così, rileviamo prevalenze del 74% in Danimarca e del 38% negli Stati Uniti. Anche nella cefalea di tipo tensivo il sesso femminile è più colpito rispetto al sesso maschile, ma in misura meno netta rispetto all'emicrania (86% verso 63% in Danimarca, 42% verso 36% negli Stati Uniti).

Cefalea a grappolo

Gli studi epidemiologici più recenti ed attendibili, condotti in Norvegia ed in Italia, indicano una prevalenza della cefalea a grappolo lifetime nella popolazione generale adulta dello 0.3% circa.

La netta predominanza nel sesso maschile da sempre osservata principalmente in casistiche cliniche, trova conferma anche in studi di popolazione, ma è stata segnalata una tendenza ad una sua progressiva attenuazione con il passare degli anni.

Così, il rapporto maschi/femmine, tradizionalmente ritenuto pari a circa 5/1, risulta pari a 2-3/1 nelle casistiche più recenti.

Classificazione delle cefalee: Primarie e secondarie

La patologia cefalalgica comprende molte forme, diverse tra loro per la presentazione clinica, prognosi e storia naturale e per la loro origine: la cefalea può infatti in casi diversi rappresentare un sintomo o può essa stessa essere una patologia autonoma (Tabella 1).

Tabella 1 - Dolore alla testa

Dolore alla testa: sintomo o malattia?	
Cefalee primarie	Cefalee secondarie
Il dolore alla testa rappresenta il sintomo cardine della presentazione clinica Non sono dimostrabili cause organiche: si tratta di un disturbo autonomo, idiopatico, non legato ad altre patologie	Il dolore è causato da una patologia sottostante che si può manifestare con cefalea come sintomo di esordio o disturbo soggettivo preminente, ma che di solito è associata ad altri segni e sintomi della malattia di base

La classificazione delle cefalee

In passato esistevano differenti sistemi classificativi per poter diagnosticare l'emicrania e gli altri tipi di cefalea; tuttavia, questi criteri erano imprecisi ed il modo in cui i pazienti venivano inquadrati variava enormemente nei vari paesi

europei. Nel 1988 la International Headache Society ha pubblicato per la prima volta una classificazione con dei criteri diagnostici che è stata tradotta in molte lingue e che attualmente è accettata in tutto il mondo. Tale classificazione è stata aggiornata nel 2004 (Tabella 2).

Tabella 2 - Classificazione IHS

Classificazione IHS

Codici dell'ICHD – II e dell'OMS ICD-10NA

Parte I: Cefalee primarie

1. Emicrania
2. Cefalea di tipo tensivo
3. Cefalea a grappolo e altre cefalalgie autonomico-trigeminali
4. Altre cefalee primarie

Parte II: Cefalee secondarie

5. Cefalea attribuita a trauma cranico e/o cervicale
6. Cefalea attribuita a disturbi vascolari cranici o cervicali
7. Cefalea attribuita a disturbi intracranici non vascolari
8. Cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione
9. Cefalea attribuita a infezione
10. Cefalea attribuita a disturbi dell'omeostasi
11. Cefalea o dolori facciali attribuiti a disturbi di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o craniche
12. Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico

Parte III: Nevralgie craniche e dolori facciali centrali o primari e altre cefalee

13. Nevralgie craniche e dolori facciali di origine centrale
14. Altre cefalee, nevralgie craniche e dolori facciali di origine centrale o primari

I vari tipi di cefalea sono stati organizzati in 14 gruppi fondamentali: i primi 4 gruppi si riferiscono alle cefalee primarie o idiopatiche, dal 5° all'12° gruppo vi sono le cefalee secondarie o sintomatiche. All'interno di ogni gruppo le dia-

gnosi sono ordinate secondo un sistema gerarchico, che utilizza un codice numerico fino a 4 livelli per consentire una diagnosi progressivamente più sofisticata. Questo sistema ha permesso una agevole applicazione: se, per esempio, il medico di base può arrivare a classificare l'emicrania fino al primo o al secondo livello, lo specialista può arrivare al terzo e qualche volta al quarto livello. Ai fini della ricerca è necessario che i pazienti siano classificati fino al quarto livello diagnostico.

La classificazione comprende dei criteri diagnostici essenziali per ogni forma. I criteri per le Cefalee Primarie si basano sulle caratteristiche degli attacchi come riferiti dal paziente, mentre quelli delle Cefalee Secondarie indicano alcuni elementi di sospetto per una determinata patologia causale e chiaramente richiedono la dimostrazione clinica e strumentale della patologia causale.

Come usare la classificazione dell'International Headache Society

L'International Headache Society ha classificato le cefalee, non i pazienti e ciò è difficile da comprendere per il medico che si trova a curare il singolo paziente. Il problema è simile a quello della classificazione dell'epilessia. Gli attacchi sono facili da classificare, il difficile è classificare i pazienti; le difficoltà nascono dalla coesistenza di più patologie e dalla evoluzione temporale della cefalea nel corso degli anni. Al paziente va comunque diagnosticata ciascuna forma di cefalea.

Alcuni pazienti affermano di soffrire di diversi tipi di cefalea, anche se queste, secondo la classificazione dell'International Headache Society¹, sono tutte varietà di un'unica forma di cefalea; altri credono che le differenti forme di cefalea di cui soffrono siano solo varianti della stessa patologia. Un'attenta anamnesi deve valutare quante sono le forme di cefalea da cui è affetto il paziente e quali criteri

diagnostici soddisfino. La diagnosi di “emicrania mista” è stata abbandonata; questi pazienti vengono attualmente classificati come pazienti affetti da emicrania senza aura e cefalea di tipo tensivo. I sottotipi di cefalea a grappolo e di cefalea di tipo tensivo si autoescludono (non si può avere una cefalea di tipo episodico e cronico oppure con e senza contrazione muscolare) mentre ciò non si verifica per i sottotipi di emicrania. Ad un paziente può dunque essere diagnosticato più di un tipo di cefalea, ovvero, un’emicrania senza aura e un’emicrania con aura. Se vengono fatte due diagnosi, quale delle due è dunque più importante?

Come facciamo a cogliere l’importanza della gravità della cefalea? Si ritiene utile pertanto aggiungere, tra parentesi, per ogni diagnosi, il numero approssimato degli attacchi di cefalea/giorno/anno per ottenere un parametro quantitativo della forma di cefalea. Non tutti gli episodi di mal di testa esperiti da un paziente possono o debbono essere diagnosticati. Sono frequenti infatti gli attacchi di cefalea atipici, perché trattati con farmaci: inoltre, talvolta il paziente non è in grado di ricordare esattamente la sintomatologia. Si dovrebbe, pertanto, chiedere al paziente di descrivere gli episodi critici non trattati o trattati senza successo e quindi appurare quale gruppo di criteri diagnostici soddisfino tali episodi e se il paziente abbia già avuto il numero minimo di attacchi richiesti. Successivamente, si dovrà valutare il numero dei giorni all’anno in cui si siano verificati questi episodi, aggiungendo anche gli attacchi curati e quelli meno tipici, ma che potrebbero essere dello stesso tipo. Nei casi incerti si raccomanda al paziente di tenere un diario descrittivo delle sue cefalee. Solitamente, una annotazione prospettica dei sintomi rende l’inquadramento diagnostico molto più agevole.

Bibliografia

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, *Cephalalgia* volume 24, suppl 1, 2004

Emicrania

Emicrania

Epidemiologia e storia naturale

La prevalenza media dell'emicrania nella popolazione generale è compresa tra l'8 e il 15%. La malattia colpisce soggetti di tutte le età ma i picchi di prevalenza si situano per entrambi i sessi intorno alla terza-quarta decade di vita.¹

Uno studio condotto da Medici di Medicina Generale in Italia conferma queste stime: la prevalenza in Italia è dell'11.6% (equivalente a circa 7 milioni di cittadini) con percentuali più alte nelle donne e nelle fasce di età giovanile-adulta.²

Vale la pena sottolineare che la prevalenza è simile nei due sessi fino alla pubertà con rapporto femmine/maschi intorno a 3-4/1 nelle età successive.

Questo indica un rapporto emicrania/sesso femminile che verrà più ampiamente discusso in un paragrafo successivo.

In genere, comunque, l'emicrania insorge in età giovanile, nell'infanzia o nei primi anni dell'adolescenza, con un andamento nel tempo che può variare in base a fattori "modulatori", quali le varie tappe della vita con il loro carico di aumento di attività fisica o intellettuale (es. periodi di studio o di lavoro più intenso), cambiamenti dello stile di vita (es. inizio

dell'attività lavorativa, matrimonio, nascita di un figlio) o con eventi stressanti (es. lutti, separazioni, malattie di parenti).

In alcuni casi si ha, quindi, un peggioramento per frequenza/intensità degli attacchi che può mantenersi anche dopo la conclusione di un motivo favorente. In altri casi si ha un andamento di tipo irregolare con periodi di mesi/anni in cui l'emicrania peggiora sensibilmente con alternanza di periodi di miglioramento.

In generale, la malattia tende a migliorare dopo i 55 anni.

Anche se questo è vero nella maggior parte dei casi, purtroppo un sottogruppo di pazienti emicranici va incontro negli anni ad un progressivo peggioramento sviluppando forme di cefalea cronica, spesso associate ad un uso eccessivo di farmaci.

Impatto personale e sociale dell'emicrania

L'emicrania si manifesta con attacchi ricorrenti, separati da intervalli liberi, ma si sviluppa e si mantiene nel corso degli anni, accompagnando gran parte della vita del soggetto che ne è affetto.

Molte persone vivono nel timore continuo della cefalea, che è sempre pronta a ripresentarsi all'improvviso con il corteo dei suoi effetti invalidanti.

Gli emicranici tendono ad evitare stimoli esterni e situazioni "a rischio", assumendo veri e propri "comportamenti di evitamento" che possono limitarli in ambito sociale, lavorativo, familiare.

La rinuncia ad alcune attività può ingenerare un senso di inadeguatezza, causare depressione e ansia, con ulteriore sofferenza e isolamento sociale.

Molti dati scientifici hanno chiarito in modo inequivocabile le ricadute negative sulla vita dei pazienti e sulla società.

I dati più recenti ottenuti su casistiche italiane (264 pazienti emicranici seguiti presso il Centro Cefalee dell'Istituto Neurologico C. Besta di Milano)³ indicano che la maggior parte dei soggetti mostra elevato grado di **limitazioni in tutte le attività quotidiane** valutate dal questionario MIDAS (*per informazioni dettagliate sul MIDAS, vedi oltre*): nel 26.9% gradi I e II= scarsa a lieve disabilità; nel 73.1 % gradi III e IV= disabilità media-grave.

Sono stati applicati all'emicrania strumenti per misurare in modo affidabile e riproducibile la qualità di vita in rapporto allo stato di salute (come l'SF- 36 e l'SF-20).

Considerando questi dati insieme alla maggiore prevalenza di malattia nell'età giovanile-adulta, è intuitivo capire come l'emicrania costituisca un rilevante problema sociale con risvolti economici: ad es., riduzione della produttività per le aziende dovuta a ridotte capacità funzionali durante gli attacchi o alle assenze dal posto di lavoro; alterazione dei rapporti con familiari e amici per rinuncia ad impegni sociali, minore possibilità di accudire i figli o dedicarsi a problemi domestici, ridotta disponibilità al colloquio e ai rapporti sessuali, ecc.⁴⁻⁶

In un rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO 2001) sulle malattie che causano maggiore disabilità nel mondo, l'emicrania figura nei primi 20 posti di questa lista (Tabella 3)⁷.

Costi dell'emicrania e delle cefalee

Esistono dati di tipo epidemiologico e farmacoeconomico che indicano chiaramente che le Cefalee Primarie e l'emicrania in particolare costituiscono un problema di salute pubblica con notevoli costi per i pazienti e per la società nel suo complesso.

Tabella 3
WHO - GLOBAL BURDEN OF DISEASE (Report 2001):
Cause di disabilità nel mondo
(calcolata come anni vissuti con disabilità. YLDs)

In entrambi i sessi In tutte le età	Solo nel sesso femminile In tutte le età
1. Depressione unipolare	1. Depressione unipolare
2. Sordità, esordio in età adulta	2. Anemia sideropenica
3. Anemia sideropenica	3. Sordità, esordio in età adulta
4. Ostruzione polmonare cronica	4. Osteoartrite
5. Disturbi da alcolismo	5. Ostruzione polmonare cronica
6. Osteoartrite	6. Schizofrenia
7. Schizofrenia	7. Disturbo affettivo bipolare
8. Crisi epilettiche	8. Crisi epilettiche
9. Disturbo affettivo bipolare	9. Morbo di Alzheimer e altre demenze
10. Asma	10. Parto distocico
11. Anomalie congenite	11. Cataratta
12. Disturbi perinatali	12. Emicrania
13. Morbo di Alzheimer e altre demenze	13. Anomalie congenite
14. Cataratta	14. Asma
15. Incidenti stradali	15. Disturbi perinatali
16. Malnutrizione da deficit di proteine	16. Clamidia
17. Malattie cerebrovascolari	17. Malattie cerebrovascolari
18. HIV-AIDS	18. Malnutrizione da deficit di proteine
19. Emicrania	19. Aborti
20. Diabete mellito	20. Attacchi di panico

Uno studio condotto in USA nel 1999 quantificava i costi annuali dell'emicrania in una somma pari a 14 miliardi di dollari, una cifra simile a quella relativa al diabete. Uno studio condotto in Spagna nel 1995, segnalava un costo di 171.5 miliardi di pesetas (circa 1.031 milioni di Euro). In una stima recente, basata su dati epidemiologici europei, è stato possibile calcolare che circa 50 milioni di cittadini eu-

ropei soffrono di emicrania e che quindi circa 2 milioni di pazienti al giorno sono colpiti da un attacco di cefalea con un costo che si aggira intorno ai 10 bilioni di Euro all'anno.

Rispetto ai costi diretti (cioè relativi alle cure mediche e all'assistenza), i costi indiretti sono maggiori e sono riconducibili alla perdita di produttività lavorativa, ed anche alle limitazioni nello svolgere attività non remunerate, che sono penalizzate con riduzione della funzionalità in vari ambiti, come quello familiare, sociale, domestico.

Studi sull'impatto dell'emicrania sulle attività lavorative indicano che i costi dipendono sia dalle assenze dal posto di lavoro che dal compromesso rendimento quando i pazienti continuano a lavorare in corso di attacchi emicranici (presenteismo).

In uno studio italiano condotto su 264 pazienti con emicrania senza aura. lo score medio di disabilità valutato con il questionario MIDAS era indicativo di un livello elevato di impatto funzionale in tutte le attività quotidiane (23.4, SD 17.55), con maggiore disabilità nelle attività non lavorative rispetto a quelle lavorative: la somma dei valori medi di giorni in cui i pazienti avevano dovuto rinunciare a svolgere lavori di casa e a partecipare ad eventi sociali e attività di svago negli ultimi 3 mesi era 14.5, mentre i giorni in cui erano compromesse le attività di lavoro o di studio erano 8.8, di cui la maggioranza (6.6) era rappresentata da riduzione della produttività superiore al 50% in corso di attività lavorativa, mentre una minoranza era costituita da vere e proprie assenze (2.2). I valori erano molto superiori nei pazienti affetti da emicrania cronica con medication overuse in cui i valori erano: score medio 84.1; giorni con disabilità in attività domestiche/sociali 52.5; giorni di compromissione su lavoro/studio 23.6 (di cui 7,1 giorni di assenza e 16.5 giorni di ridotta produttività). In un recente studio condotto nell'ambito dell'American Migraine Prevalence and Prevention study

è stato valutato il tempo produttivo perduto (Lost Productive Time, LPT). Questo indice rappresenta la somma delle ore di lavoro perse più le ore con produttività ridotta. I valori di LPT per settimana erano di 1.8 ore per cefalea e di 2.8 ore per tutti gli altri problemi di salute, e il 76.5% di LPT era dovuto a ridotta performance (presenteismo).

Dati di studi condotti utilizzando il questionario SF-36 e uno strumento validato di misura della qualità di vita in rapporto allo stato di salute (Health Related Quality of Life, HRQOL), indicano che le varie forme di Cefalee Primarie hanno un impatto su tutte le dimensioni di HRQOL, anche al di fuori degli attacchi di cefalea. La compromissione della HRQOL nei pazienti emicranici è sovrapponibile o addirittura superiore a quella evidenziata in soggetti con altre malattie croniche, come diabete, infarto miocardico, osteoartrite, depressione⁸.

I punteggi dell'SF-36 in pazienti italiani con emicrania senza aura, emicrania cronica con medication overuse e con Cefalea a Grappolo sono risultati globalmente inferiori (peggiore qualità di vita) rispetto ai valori riscontrati nella popolazione generale. In particolare, le aree più penalizzate sono quelle relative al dolore Fisico, al ruolo funzionale, al funzionamento sociale e, in minor misura, al ruolo emotivo e allo stato di salute. La compromissione dello stile di vita, le limitazioni a lungo termine sulle attività lavorative e sociali sono particolarmente evidenti tra le giovani donne emicraniche. Lo studio MELT, condotto su 1810 pazienti emicraniche di età compresa tra 18-35 anni residenti in 8 Paesi europei e in Israele, tutte con un'attività lavorativa, segnala che il 16% del campione dichiarava che l'emicrania aveva loro impedito un completo sviluppo della carriera, il 75% sosteneva che la malattia impediva o limitava le attività sociali e di divertimento e che circa un quarto delle pazienti dichiarava di avere timore ad uscire di casa quando sapevano di rischiare un attacco di emicrania.

Sindromi emicraniche

La classificazione elenca molti tipi e sottotipi di emicrania. Le forme emicraniche principali sono: emicrania senza aura e emicrania con aura, che si distinguono in base all'assenza o alla presenza di quei particolari fenomeni transitori che precedono la fase dolorosa, definiti nel loro complesso come aura.

Emicrania senza aura

Questa forma costituisce la forma più diffusa di emicrania, presente in circa il 90% del totale dei soggetti emicranici.

Si ribadisce che non è necessario che tutte le caratteristiche previste dalla classificazione dell'IHS siano presenti per porre la diagnosi. Se la caratteristica episodica con durata di poche ore-3 giorni degli attacchi e la presenza di alcuni segni vegetativi sono dati essenziali, altre caratteristiche (localizzazione unilaterale del dolore, pulsatilità, intensità media/elevata, peggioramento con attività fisica) non sono costanti e possono essere alternativamente riscontrate nei vari pazienti: l'importante è che sia accertata la presenza di almeno 2 di esse. Riguardo all'unilateralità della cefalea l'attacco è localizzato da un solo lato nel 40%, bilaterale nel 28% e variabile nel 32%. È comune che uno stesso paziente abbia attacchi con alternanza di lato, anche nell'evoluzione di uno stesso episodio emicranico.

Anche il carattere tipicamente "pulsante" dell'emicrania può essere a volte assente e il dolore è descritto più come continuo o penetrante. Al contrario, l'intensità rilevante e l'aggravarsi della cefalea con le attività fisiche sono dati più comuni, soprattutto in caso di attacchi prolungati o non trattati con farmaci.

Criteri diagnostici (CRITERI IHS)

- a. Almeno 5 attacchi nella storia del paziente**
- b. Durata di 4-72 ore (senza uso di farmaci)**
- c. Almeno 2 tra le seguenti caratteristiche del dolore:**
 - unilaterali
 - qualità pulsante
 - intensità moderata o forte
 - peggioramento indotto da attività fisica
- d. Almeno 1 tra:**
 - nausea e/o vomito
 - fonofobia e fotofobia
- e. Storia clinica, esame obiettivo e neurologico escludono l'origine secondaria, oppure pongono il sospetto, privo di appropriate indagini strumentali**

Esistono alcune **caratteristiche tipiche dell'emicrania senza aura che non sono riportate nella classificazione dell'IHS** ma che sono importanti per facilitare o confermare la diagnosi e per meglio comprendere l'impatto dell'emicrania nel singolo paziente al fine di decidere il piano terapeutico da adottare.

Frequenza degli attacchi. Varia da paziente a paziente e può essere diversa nello stesso soggetto in diversi periodi della vita. Secondo varie casistiche su popolazione generale la maggior parte dei soggetti riferisce 1-4 attacchi al mese (circa il 40%), in circa un terzo dei casi (30%) si ha un attacco al mese, in circa il 15% la frequenza è più elevata con 6-8 attacchi al mese o comunque con episodi plurisettimanali. Tenendo conto che l'attacco emicranico dura da poche ore ad alcuni giorni (dalle 4 alle 72 ore, secondo la classificazione) è importante anche valutare il numero medio di giorni con cefalea in 30 giorni.

Fattori scatenanti. La facilitazione di un attacco emicranico in seguito ad esposizione ad un particolare fattore è una caratteristica peculiare dell'emicrania, che spesso i pazienti riferiscono spontaneamente.

Tra i “trigger” più comuni si segnalano cause come:

- Alimentari: vino, liquori, cioccolato, formaggi, frutta secca, agrumi, cibi ricchi di glutammato di sodio (cibi cinesi o dado da brodo), ecc.;
- Ormonali: ciclo mestruale, contraccettivo orale;
- Ambientali: stress, emozioni positive o negative, recupero dopo stress (es. weekend), viaggi, variazioni meteorologiche (vento, umidità, cambi di temperatura o pressione atmosferica), traumi, sforzi, stimoli sensoriali (luci o odori intensi, ambienti rumorosi), altitudine;
- Endogeni: alterazioni del ritmo sonno-veglia, febbre, posture errate con stress muscolare, rialzi della pressione arteriosa;
- Metabolici: digiuno, disidratazione, ipossia;
- Farmacologici: calcio-antagonisti, nitrati, vasodilatatori, simpaticomimetici, inibitori delle MAO, estrogeni, ranitidina, cimetidina, trimetoprim-sulfametossazolo, teofilline, ecc.

Prodromi. L'attacco di emicrania senza aura si può annunciare attraverso sintomi che precedono di ore o anche di 1-2 giorni l'inizio del dolore. Si tratta di disturbi presenti nel 60% circa degli attacchi, spesso non facilmente definibili, ma in realtà molto tipici e che il paziente impara a riconoscere nel tempo. I prodromi non vanno confusi con l'aura! La durata e la presentazione sono completamente diversi tra i due fenomeni. Sensazioni in parte simili a quelle dei prodromi (stanchezza, cambiamenti dell'umore, alterazioni del senso di fame o della diuresi), ma di senso opposto seguono di solito la risoluzione dell'attacco (postdromi).

L'attacco di emicrania senza aura è quindi caratterizzato da un'evoluzione nel tempo, con il succedersi di varie fasi (Figura 2).

Figura 2. Emicrania senza aura: Fasi dell'attacco



Bussone 2009

Localizzazione del dolore. Le aree più colpite sono quelle della tempia, della fronte e dell'orbita. Anche in questo caso esiste una grande variabilità e alcuni pazienti possono lamentare cefalea soprattutto a livello parietale o anche occipitale.

Sintomi associati. Oltre ai sintomi citati come costanti nella classificazione dell'emicrania (nausea/vomito, foto-fonofobia), l'attacco può essere accompagnato da altri fenomeni molto tipici:

- Intolleranza agli odori (osmofobia)
- Pallore
- Brividi
- Astenia o ipotensione arteriosa
- Sudorazione algida
- Estremità fredde o formicolanti
- Diarrea
- Cinetosi

Comportamento durante l'attacco. Il paziente durante l'attacco emicranico tende a ridurre tutte le attività. Inoltre, in genere, evita sforzi fisici (lavori pesanti ma anche attività sportive). Prova di solito ad isolarsi dagli altri, cerca ambienti poco luminosi, spesso è costretto a mettersi a letto o a chiudersi in bagno per la presenza di nausea e vomito.

Emicrania con aura

Questa forma è presente in circa il 10-20% dei casi, spesso coesiste nello stesso paziente con la forma senza aura. Ricordiamo alcune caratteristiche tipiche dell'aura: sviluppo graduale di tutti i fenomeni già descritti; possibile concatenarsi tra loro in sequenza anche se nella maggior parte dei casi il disturbo visivo è isolato o nettamente prominente; scomparsa totale nell'arco di pochi minuti (in media 10-20 minuti) e comunque la risoluzione entro il termine massimo di un'ora. Esistono alcune caratteristiche che distinguono l'emicrania con aura da quella senza aura.

Nell'ultima edizione della Classificazione IHS l'emicrania con aura è distinta in due sottoforme principali: **Aura tipica con cefalea emicranica** e **Aura tipica con cefalea non emicranica**. Questo tipo di scelta nosografica può apparire complicata ma in realtà soddisfa una esigenza clinica. Infatti, esistono pazienti che dopo i disturbi dell'aura sviluppano un dolore lieve o molto breve, non caratterizzato da chiara pulsatilità o associazione a fenomeni vegetativi: questi attacchi sarebbero inclassificabili se si fosse mantenuta una rigida associazione tra aura e cefalea che soddisfi appieno i criteri previsti per l'emicrania senza aura.

Criteri diagnostici

a. Almeno 2 attacchi

b. Presenza di aura:

1 o più sintomi focali (visivi, sensitivi, disfasici) completamente reversibili

c. Almeno 2 tra:

- sintomi visivi omonimi e/o sensitivi unilaterali
- sviluppo graduale (>5 minuti)
- durata <60 minuti

d. La cefalea segue entro 60 minuti

e. Esclusione di forme secondarie

In base alle caratteristiche della cefalea che segue l'aura si distinguono 2 tipi:

Aura tipica con cefalea emicranica

la fase dolorosa inizia durante l'aura o la segue entro un'ora e soddisfa i criteri già esposti per l'emicrania senza aura.

Aura tipica con cefalea non emicranica

la fase dolorosa inizia durante l'aura o la segue entro un'ora e non soddisfa in modo completo i criteri per l'emicrania senza aura.

Da notare che nella classificazione è prevista la possibilità di diagnosticare una emicrania probabile (sia senza aura che con aura): si tratta di casi in cui tutti i criteri richiesti sono soddisfatti, tranne uno.

Frequenza. La frequenza è in genere bassa: di solito gli attacchi si presentano 1-4 volte in un anno, o addirittura con intervalli superiori all'anno - anche se in alcuni periodi (o in alcuni soggetti con forme più importanti) gli episodi possono presentarsi in "sciame" di aure ravvicinate per molti giorni o addirittura ripetute nella stessa giornata.

Caratteristiche più frequenti

Disturbi visivi. "Stelline", "macchie", "greche" che si spostano nel campo visivo con progressivo aumento delle dimensioni, fino ad occupare una metà del campo visivo (emianopsia) o addirittura tutto lo spazio di osservazione.

Spesso questi fenomeni “positivi” sono seguiti da fenomeni “negativi”: offuscamento o macchia che si sovrappone e cancella l’immagine visiva (Figura 3).

Disturbi sensitivi. Sensazioni di “formicolio” o ridotta sensibilità avvertiti ad un arto o al volto. Tipica “marcia”: inizio alle dita di una mano, graduale estensione all’avambraccio per coinvolgere, poi, la zona intorno alla bocca o l’interno del cavo orale e la lingua (sempre sullo stesso lato del corpo).

Disturbi del linguaggio=disfasia. Terzo fenomeno (sia in termini di frequenza che di successione nell’attacco), costituito dall’impaccio nell’eloquio, con rallentamento, difficoltà ad articolare e possibili parafasie (cioè errori di pronuncia o ordine alterato delle sillabe), anche se il paziente sa cosa vuole dire.

Fattori scatenanti. In parte sono simili a quelli ricordati per la forma senza aura.

Figura 3

Esempio di aura visiva: macchia chiara che si sposta nel campo visivo e aumenta di dimensioni, fino a limitare in parte la visione della pagina che il soggetto ha davanti



Fase dolorosa. Di solito la cefalea che segue l'aura è meno intensa e più breve rispetto all'emicrania senza aura. Possono mancare la pulsatilità e l'unilateralità. A volte la fase algica è costituita solo da una sensazione di fastidio diffuso al capo con lieve nausea, ipersensibilità alla luce oppure un senso di vago malessere e spossatezza.

Varianti cliniche dell'emicrania con aura

L'emicrania cosiddetta *complicata* è poco frequente però è estremamente importante perché i sintomi neurologici che la contraddistinguono possono fare porre il sospetto di una lesione organica cerebrale ed è quindi necessario un preciso esame di questi pazienti.

Di solito vi è una storia di familiarità cefalalgica in questi pazienti ed una storia di attacchi emicranici nell'età giovanile.

Fra le sue varianti consideriamo l'emicrania *oftalmoplegica*: in questa forma il dolore è moderato e dallo stesso lato dell'oftalmoplegia (il paziente non riesce ad aprire la palpebra e a muovere il globo oculare). Spesso la paralisi oculare si verifica quando la cefalea regredisce 3-5 giorni dopo l'inizio.

È necessario escludere in questi pazienti una patologia organica come ad esempio la presenza di una malformazione vascolare intracranica o di un'aneurisma.

L'emicrania *emiplegica* è un'altra variante dell'emicrania complicata. In questi pazienti l'accesso emicranico si complica con una paralisi transitoria di un lato corporeo o più semplicemente con un formicolio unito a un intorpidimento unilaterale. La paresi in questa forma è poi seguita da cefalea, nausea e malessere che confermano la natura vascolare del disturbo.

A volte vi possono essere anche alterazioni transitorie elettroencefalografiche. È la brevità di durata dei sintomi in una

persona giovane già nota per soffrire di emicrania non complicata che permette la corretta diagnosi.

Circa la metà dei pazienti con emicrania emiplegica hanno una familiarità per emicrania non complicata ed il 20% per emicrania familiare emiplegica.

La completa scomparsa dopo alcuni giorni della paralisi è una caratteristica dell'emicrania emiplegica.

Questa regressione totale del difetto motorio e sensitivo è difficile da riscontrare nelle malattie vascolari occlusive dovute a tromboembolia.

È evidente che la diagnosi di emicrania emiplegica va posta solo dopo una rigorosa esclusione di una eventuale lesione organica.

Una curiosa variante di questa forma è l'emicrania emiplegica familiare.

La sintomatologia di questa forma rispecchia quella dell'emicrania emiplegica sporadica, ma la paresi viene sempre dallo stesso lato e dura più a lungo della cefalea per ore o giorni e soprattutto colpisce generazioni diverse nella stessa famiglia. Questa ricordo è la forma in cui è dimostrata una trasmissione genetica di tipo autosomico dominante.

Per quanto riguarda un'altra variante, la cosiddetta "emicrania vertebrobasilare", va ricordato che spesso comporta perdita transitoria della vista, vertigini, con difficoltà dell'equilibrio. La cefalea è di solito nucale od occipitale, pulsante con nausea e vomito. Vi può essere durante l'attacco anche una transitoria perdita di coscienza.

Questo tipo di cefalea colpisce le giovani donne, a volte si associa al ciclo mestruale.

Tale variante è legata ad una riduzione del flusso sanguigno a livello delle strutture irrorate dall'arteria basilare.

Equivalenti emicranici

Sono di solito così definite crisi dolorose addominali, attacchi ricorrenti di vomito e di diarrea, e brusche modificazioni dell'umore che come si è visto sono talora presenti nella storia passata di molti emicranici.

Queste varianti insorgono più comunemente nei bambini. Il dolore è spesso riferito nella parte alta dell'addome e dura alcune ore.

Emicrania e ciclo riproduttivo femminile

Esiste una particolare associazione tra emicrania e sesso femminile: a partire dal menarca e durante il periodo fertile si osserva una netta prevalenza nel sesso femminile rispetto a quello maschile per il ruolo giocato dagli ormoni sessuali sui meccanismi che predispongono alla cefalea. Anche se ogni donna emicranica può presentare un diverso rapporto tra variazioni ormonali e cefalea, in generale le fluttuazioni ormonali che caratterizzano il ciclo mestruale hanno un'influenza negativa; è inoltre molto comune che l'emicrania che inizia con il menarca possa assumere una periodicità mestruale e sia influenzata favorevolmente dalla gravidanza e dalla menopausa.

Cicli mestruali. La maggioranza delle donne affette da emicrania riferisce di soffrire di attacchi, in qualche modo correlati al ciclo mestruale, che si presentano in particolare immediatamente prima, durante e/o subito dopo i giorni del flusso mestruale. Per meglio definire questo intervallo temporale troppo generico, si è recentemente introdotto il concetto di una finestra temporale in cui devono cadere gli attacchi per essere realmente definiti "mestruali"; questo intervallo è rappresentato dai 5 giorni compresi fra -2 e +3 rispetto all'inizio del flusso mestruale (cosiddetta "finestra perimestruale").

Esistono due entità cliniche distinte nell'ambito di quella che viene genericamente detta emicrania mestruale:

- l'emicrania mestruale pura (pure menstrual migraine, PMM), caratterizzata da attacchi emicranici che si presentano sempre e solo nella finestra perimestruale, in almeno 2 cicli mestruali su 3;
- l'emicrania correlata alle mestruazioni (menstrually related migraine, MRM), in cui gli attacchi si presentano sempre con la cadenza catameniale, nella finestra perimestruale, ma anche in altri momenti, per effetto di diversi fattori trigger o anche in apparenza senza alcun evento scatenante.

Oltre a queste due forme, ne esiste in realtà una terza che può clinicamente coincidere con esse, ma che ha un fattore scatenante preciso: è l'emicrania mestruale da sospensione ciclica di contraccettivi orali (oral contraceptive-induced menstrual migraine) un'entità piuttosto frequente nelle utilizzatrici della "pillola" contraccettiva estroprogestinica, caratterizzata da attacchi che si manifestano esclusivamente nella settimana di sospensione degli estroprogestinici. Gli attacchi compaiono entro 5 giorni dall'ultimo utilizzo di estrogeni, dopo che questi siano stati assunti per un periodo di almeno tre settimane.

Genericamente, una percentuale molto variabile di donne emicraniche (ma in media sempre più del 50%) lamenta attacchi correlati alle mestruazioni, mentre solo il 7-10% presenta una PMM.

Gli attacchi mestruali, qualunque sia il criterio utilizzato per definirli, si presentano di solito sotto forma di emicrania senz'aura (l'aura è reperibile solo in rari casi); in genere ad ogni ciclo si associa un unico attacco, molto severo, di lunga durata, accompagnato da imponenti fenomeni vegetativi, particolarmente refrattario al trattamento farmacologico e con un'alta probabilità di recidivare. Può inoltre associarsi agli altri sintomi della Sindrome Premestruale (PMS).

L'emicrania mestruale esordisce più facilmente al menarca; la remissione o un sostanziale miglioramento durante la gravidanza occorrono molto più frequentemente nelle emicranie catameniali rispetto alle altre, ma spesso l'emicrania mestruale tende a ripresentarsi dopo la gravidanza con caratteristiche di maggiore gravità. Una discreta percentuale di emicranie mestruali può anche esordire dopo la gravidanza.

Gravidanza. In gravidanza, l'emicrania presenta nel 55-70% dei casi una tendenza al miglioramento o addirittura alla remissione. Esistono dei fattori prognostici positivi ormai accertati per prevedere un miglioramento in gravidanza: esso risulterà più probabile nell'emicrania senz'aura, rispetto a quella con aura, e potrà diventare più consistente con il progredire dell'età gestazionale. Se la sintomatologia è insorta al menarca, o se la cadenza degli attacchi è tipicamente catameniale, la percentuale di miglioramento sarà decisamente elevata. L'allattamento al seno rappresenta inoltre un ulteriore fattore favorevole per il controllo dell'emicrania, prolungando il benefico effetto degli ultimi due trimestri di gravidanza anche al puerperio.

Nonostante una tendenza generale al miglioramento, purtroppo una discreta percentuale di donne emicraniche non trova giovamento particolare nel corso di una gravidanza e a volte peggiora. Addirittura vi è un esiguo gruppo di pazienti nel quale gli attacchi emicranici esordiscono con la gravidanza (quasi costantemente si tratta di attacchi di emicrania con aura).

Menopausa. In modo simile a quanto avviene in gravidanza, l'abolizione delle cicliche fluttuazioni ormonali è spesso associata ad un significativo miglioramento dell'emicrania in menopausa: circa 2/3 delle donne emicraniche riferiscono infatti una riduzione della frequenza e dell'intensità degli attacchi. Non è però infrequente, negli anni immediatamente precedenti l'insorgenza della menopausa, assistere

ad un'esacerbazione dell'emicrania, probabilmente a causa di sporadiche ovulazioni che producono irregolari fluttuazioni ormonali.

Tra i fattori predittivi dell'andamento dell'emicrania in menopausa, una certa importanza sembra essere rivestita dalla presenza anamnestica di PMS, che risulta positivamente correlata con l'emicrania stessa. Un altro fattore che può influenzare l'andamento dell'emicrania è la menopausa chirurgica. Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, le donne che hanno subito un'isterectomia presentano infatti un peggioramento del proprio mal di testa in circa 2/3 dei casi. L'associazione di menopausa chirurgica e riscontro anamnestico di PMS sembra sortire un effetto imponente, con una prevalenza di emicrania che arriva a raggiungere il 44%.

Assunzione di contraccettivi orali e terapia sostitutiva ormonale. La donna emicranica che intende intraprendere l'assunzione di contraccettivi estroprogestinici (CO) va incontro a due problematiche differenti. Da un lato vi possono essere dei rischi per la salute generale della paziente, in primis quello tromboembolico, cioè si possono presentare dei problemi di sicurezza; dall'altro può manifestarsi un peggioramento della sintomatologia emicranica, cioè un problema di tollerabilità.

In termini di sicurezza, l'Organizzazione Mondiale della Sanità annovera ormai l'emicrania con aura fra le controindicazioni assolute all'assunzione dei CO. Inoltre ne sconsiglia fortemente l'uso anche nelle donne affette da qualsiasi forma di emicrania che abbiano un'età superiore ai 35 anni.

In termini di tollerabilità dei CO, per quanto riguarda le donne sotto i 35 anni sofferenti di emicrania senz'aura, la maggioranza di chi li assume (circa il 65%) non nota peggioramenti della sintomatologia; un peggioramento viene rilevato comunque nel 25% dei casi, mentre un miglioramento solo

in pochi soggetti. Come regola generale, quando una donna emicranica desidera intraprendere l'assunzione di CO, è sensato suggerire l'uso di formulazioni a basso dosaggio e monofasiche, che presentano minore rischio di indurre attacchi emicranici rispetto alle formulazioni trifasiche.

Ciononostante, un certo incremento dell'emicrania può essere notato spesso nel primo trimestre di assunzione dei CO, ma tende a scomparire. Bisogna dunque avvisare la paziente che a fronte di un modico incremento iniziale della cefalea non deve scoraggiarsi e può proseguire l'assunzione; peraltro si deve anche comunicarle che se compaiono fenomeni di aura o se gli attacchi diventano molto violenti o estremamente frequenti l'assunzione dei CO deve essere sospesa.

Nelle donne con una emicrania ormono-sensibile, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) può esporre ad un aumento del rischio di un peggioramento della cefalea che varia soprattutto in funzione del tipo di trattamento adottato. Un recente studio ha dimostrato che la prevalenza della cefalea, sia di tipo emicranico che di tipo non emicranico, è in generale aumentata nelle donne in postmenopausa che assumono o hanno assunto TOS, rispetto a chi non ne abbia mai fatto uso. Tuttavia sembrerebbe che il rischio di insorgenza di emicrania sia significativo solo per le formulazioni sistemiche, e non per quelle ad uso locale.

Nelle donne che non possono o non vogliono sospendere la TOS, l'approccio migliore consiste dunque nel manipolare tale regime terapeutico con lo scopo di minimizzare il più possibile le fluttuazioni ormonali in grado di fungere da fattore scatenante l'attacco emicranico.

In questa ottica dunque sarà preferibile:

- utilizzare una via di somministrazione transdermica, piuttosto che orale;
- preferire una somministrazione combinata continua, cioè utilizzando formulazioni estrogestiniche fisse;

- ridurre la dose di estrogeni o utilizzare estrone, estradiolo o etinilestradiolo piuttosto che gli estrogeni coniugati equini.

Non è superfluo ricordare che, anche nel caso della TOS, la comparsa ex-novo di sintomi dell'aura impone l'immediata sospensione del trattamento.

Terapia dell'emicrania mestruale

Nel trattamento sintomatico vengono impiegate le stesse classi di farmaci utilizzate nell'emicrania tout-court: triptani, ergotaminici, antinfiammatori non steroidei (FANS), analgesici in formulazioni di combinazione.

Diversi RCT hanno dimostrato l'efficacia dei triptani, sia in monoterapia che in associazione, nella terapia acuta dell'emicrania mestruale.

Il rizatriptan 10 mg è risultato efficace sia nel trattamento della PMM che in quello della MRM: la percentuale di pazienti con pain relief a 2 h è risultata significativamente maggiore per rizatriptan rispetto a placebo sia per la PMM (73% vs 50%, OR: 2.74, 95% CI 1.34-5.61, $p = 0.006$) che per i sottogruppi MRM (71% vs 52%, $p < 0.001$)⁹. In un modello di intervento precoce (entro 1 ora dalla comparsa dell'attacco) della PMM, rizatriptan 10 mg si è rivelato superiore al placebo in termini di pain relief a 2 h (63.5% vs 29.0%, OR = 4.5, IC 95%: 1.7 – 11.9; $p = 0.002$)¹⁰.

Inoltre, il rizatriptan in associazione con il desametasone è risultato significativamente più efficace del rizatriptan in monoterapia sia per il sustained pain relief a 24 h (81.5% vs 62.7%, $p < 0.05$, RR = 1.7, 95% CI = 1.02-2.7) che per il sustained pain free a 24 h (50.7% vs 32.2%, $P < .05$; RR = 1.7, 95% CI = 1.03-2.0)¹¹.

In un RCT di bassa qualità metodologica, almotriptan 12,5 mg si è dimostrato parimenti efficace nel trattamento della

MRM e della emicrania non mestruale, evidenziando un profilo di tollerabilità simile al placebo¹².

L'utilizzo dell'almotriptan nella terapia dell'emicrania correlata alle mestruazioni si è confermato di ottima efficacia in diversi studi.

Infatti un clinical trial multicentrico ha valutato l'efficacia e la tollerabilità dell'almotriptan 12,5 mg vs il zolmitriptan 2,5 mg nel trattamento sintomatico dell'emicrania mestruale.

Gli indicatori di efficacia considerati sono stati il pain relief a 0,5, 1, 1,5, 2 ore, pain free a 0,5, 1, 1,5 e 2 h e il sustained pain free.

La tollerabilità è stata valutata dal numero di pazienti che hanno presentato eventi avversi nelle 24 h.

Delle 255 donne trattate per emicrania mestruale, 136 avevano assunto l'almotriptan e 119 il zolmitriptan

Non è stata rilevata nessuna differenza significativa tra i 2 trattamenti per ogni variabile valutata.

Infatti, 2 ore dopo l'assunzione del farmaco, il 67,9% dei soggetti trattati con l'almotriptan e il 68,6% dei soggetti trattati con zolmitriptan avevano ottenuto il pain relief ($p=0.900$), mentre il 44,9% e il 41,2%, rispettivamente erano pain free.

I tassi di ricorrenza a 2-24 h erano del 32,8% per l'almotriptan e del 34,7% per zolmitriptan.

Gli eventi avversi nelle 24 h erano presenti nel 19,8% dei soggetti che avevano assunto l'almotriptan e nel 23,1% dei soggetti che avevano assunto zolmitriptan. L'almotriptan 12,5 mg si è dimostrato efficace e sicuro nel trattamento degli attacchi di emicrania mestruale¹³.

Inoltre i dati ottenuti da un recente studio multicentrico randomizzato controllato con placebo, che valutava l'efficacia dell'almotriptan 12,5 mg sull'evoluzione dei sintomi associati all'emicrania (nausea, fotofobia, fonofobia), suggeriscono che questo farmaco utilizzato nell'emicrania associata a mestruazioni (da -2 a + 3 giorni) è efficace sui sintomi associati all'emicrania rispetto al placebo, con una significativa riduzione in percentuale dei soggetti che soffrono dopo le 2 ore¹⁴.

Infine uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato l'efficacia dell'almotriptan 12,5 mg nel trattamento dell'emicrania mestruale.

La maggior parte dei pazienti che aveva assunto l'almotriptan vs placebo era pain free in modo significativo a 2 ore (risk ratio [RR]=1.81; p=.0008), e pain-free from 2–24 senza ricorso ad uso di medicinali (RR=1.99; p=.0022), e pain-free from 2–24 senza ricorso ad uso di medicinali o eventi avversi. (RR=1.94; p=.0061).

La Nausea (p=.0007) e la fotofobia (p=.0083) a 2 ore erano significativamente meno frequenti¹⁵.

L'approccio terapeutico preventivo alla PMM (o anche alla MRM con bassa frequenza di crisi extramestruali) include fundamentalmente due diverse strategie: la profilassi ciclica a breve termine o mini-profilassi e la terapia ormonale. Queste devono essere pensate quando la paziente lamenti attacchi emicranici di intensità severa, di lunga durata e con grave disabilità, non trattabili appieno con le varie classi di sintomatici, sia per inefficacia sia per effetti collaterali. Soprattutto nel caso in cui il ciclo mestruale sia regolare, e quindi sia prevedibile il giorno d'insorgenza dell'attacco, è possibile instaurare una mini-profilassi nel periodo perimestruale, coprendo tutta la finestra perimestruale, somministrando farmaci per un tempo variabile dai 6 ai 14 giorni a

seconda del prodotto utilizzato e della precisione con cui si può prevedere su base anamnestica il giorno esatto di inizio della crisi dolorosa.

I farmaci più utilizzati a questo scopo sono i FANS, ed in particolare le maggiori evidenze sono disponibili per il naprossene sodico; se un primo antinfiammatorio non è efficace, è comunque opportuno provarne uno di classe diversa prima di desistere. Se comunque i FANS sono inefficaci o non utilizzabili, si può suggerire il trattamento con diidroergotamina a lento rilascio. Alcuni triptani vengono utilizzati (prescrizione off label in Italia) nella profilassi perimestruale: esistono evidenze per il sumatriptan a dosi frazionate, il frovatriptan¹⁶ e il naratriptan (non in commercio in Italia).

In un RCT condotto su 427 pazienti, è stata comparata l'efficacia di frovatriptan 2.5 mg x 1/die vs frovatriptan 2.5 mg x 2/die e vs placebo nella profilassi breve della MRM secondo uno schema di somministrazione per 8 giorni consecutivi per 4 mesi. Il numero dei periodi premenstruali headache free è risultato significativamente maggiore per frovatriptan rispetto al placebo sia alla dose di 2.5 mg /die (OR =1.76, p=0.0112) che di 2.5 mg x 2/die (OR=2.8, p=0.0001)¹⁷.

In un RCT per il trattamento preventivo della emicrania mestruale, lo zolmitriptan si è dimostrato superiore al placebo in termini di riduzione di > 50% della frequenza degli attacchi sia alla dose di 2.5 mg x 3 die (58.6% vs 37.8%, p = 0.0007) che di 2.5 mg x 2/die (54.7% vs 37.8%, p = 0.002) in uno schema di trattamento per 7 giorni consecutivi per 3 mesi, dimostrando un buon profilo di tollerabilità¹⁸.

Almotriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan rizatriptan sono raccomandati per il trattamento acuto nei pazienti con emicrania mestruale

Tenendo conto che la discesa fisiologica dei tassi estrogenici nel perimestruo costituisce il principale trigger dell'emicrania mestruale, si può optare anche per una strategia ormonale che eviti la caduta degli estrogeni. La supplementazione estrogenica prima della mestruazione tramite l'applicazione di gel percutaneo o cerotti transdermici all'estradiolo fornisce buoni risultati.

Nel caso della Oral Contraceptive Induced Mestrual Migrane OCMM valgono le stesse strategie della PMM, anche se può essere considerata di prima scelta indubbiamente la strategia dell'uso prolungato dei contraccettivi, cioè l'assunzione di una pillola continuativamente per 63 o 84 giorni prima di effettuare la normale sospensione di 7 giorni. Va però ricordato che tutte le strategie che implicano la somministrazione prolungata di estrogeni nella donna emicranica possono essere messe in atto a patto che si effettui prima un'accurata valutazione del rischio trombotico e si avviino alla terapia solo pazienti non fumatrici di età inferiore ai 35 anni.

Le pazienti affette da emicrania senza aura con un'età maggiore di 35 anni non dovrebbero utilizzare contraccettivi orali combinati

D

L'emicrania con aura rappresenta una controindicazione assoluta all'uso dei contraccettivi estroprogestinici

B

Le pazienti con emicrania acuta mestruale possono essere trattate con acido mefenamico o con una combinazione di acido acetilsalicilico, paracetamolo e caffeina se non rispondono ai triptani

A

Nella pratica clinica, in Italia è frequentemente utilizzato l'almotriptan 12,5 mg e il frovatriptan 2,5 mg, poiché sono risultati più efficaci del placebo nell'evitare le recurrence

GPP

L'utilizzo, nei casi resistenti di emicrania mestruale, di terapie differenti dalla supplementazione estrogenica, generalmente con lo scopo di ridurre, piuttosto che aumentare, i livelli estrogenici plasmatici a un tasso basso non ha forti conferme di efficacia ed è riservato solo a casi in cui non sia possibile trovare altre soluzioni: ricordiamo il danazolo, derivato androgenico con proprietà anti-estrogeniche, che inibisce la steroidogenesi ovarica sopprimendo l'asse ipofisovarico, oppure il tamoxifene, un antiestrogeno. Una soppressione totale dell'attività ovarica tramite analoghi del GnRH può essere, secondo alcune segnalazioni preliminari, efficace; viene però provocata una vera e propria menopausa, con tutti gli effetti collaterali collegati all'ipoestrogenismo, quali le vampate di calore, la secchezza vaginale, la dispareunia e l'insonnia. A tale proposito, la migliore condizione si ottiene associando alla terapia con analoghi del GnRH una supplementazione estrogenica continua. In alcuni casi anche la bromocriptina, un agonista dei recettori D2 dopaminergici che inibisce il release di PRL, va annoverata fra le possibili scelte farmacologiche, in quanto esistono studi che ne dimostrano una buona efficacia nel prevenire gli attacchi di emicrania mestruale¹⁹.

Terapia dell'emicrania in gravidanza

Per quanto concerne la gestione dell'attacco acuto, la donna dovrebbe affrontarlo in prima battuta con il riposo assoluto in ambiente buio e silenzioso e con applicazioni di impacchi freddi sulle zone dolorose. L'eventuale ricorso ad un ausilio di tipo farmacologico dovrebbe venire unicamente preso in considerazione nel caso in cui i vantaggi per la donna e per il feto sopravanzino i potenziali rischi e ad ogni modo utilizzando in prima battuta i prodotti per cui esista la minore evidenza di rischio.

Il paracetamolo o acetaminofene, nonostante non ci siano studi ad alta numerosità mirati a valutarne la sicurezza in gravidanza e nonostante attraversi la barriera emato-placen-

tare, da oltre 40 anni è il farmaco di elezione nel trattamento di prima linea del dolore in gravidanza e il suo uso estensivo a dosi terapeutiche non è mai stato correlato a particolari danni, tanto che ormai si può affermare che l'esposizione del feto nel primo trimestre di gestazione non aumenta il rischio di insorgenza di anomalie maggiori o minori. Rappresenta, pertanto, almeno per gli attacchi di intensità lieve o media, l'analgésico di prima scelta, tanto nel primo, quanto nel secondo e terzo trimestre. L'associazione con la caffeina può potenziarne notevolmente l'efficacia e non è controindicata in gravidanza, se assunta a dosi limitate.

Molto meno sicuro è l'uso dei FANS. Fra di essi è da preferire l'ibuprofene, a dosi non superiori a 400 mg/die, perché è l'unico sul quale vi sono studi che ne dimostrano l'innocuità prima della trentesima settimana di gravidanza. Dopo questa data anche il suo uso è controindicato, perché come tutti i FANS può provocare la chiusura prematura del dotto arterioso di Botallo, con possibile ipertensione polmonare conseguente, causare una enterocolite necrotizzante ed emorragie intracraniche, nonché prolungare la gravidanza ed inibire il travaglio di parto, mediante l'inibizione della sintesi di prostaglandine.

La codeina dovrebbe essere evitata in gravidanza. Infatti, nonostante sia improbabile che l'uso occasionale alle dosi presenti nelle comuni preparazioni analgesiche combinate possa determinare effetti dannosi sul feto, l'esposizione alla codeina durante il primo trimestre di gravidanza può associarsi a malformazioni fetali. Se assunta nel terzo trimestre, può dar luogo ad una sindrome simil-astinenziale neonatale.

Per quanto concerne la caffeina, in gravidanza si raccomanda una riduzione dell'assunzione. Se assunta in dosi moderate (< 200 mg al giorno) non sembrano esserci, se non minimi, rischi teratogeni. Con dosi maggiori è possibile un aumento del rischio di aborto spontaneo, basso peso alla nascita, parto pretermine e sintomi neonatali come irritabilità ed insonnia.

Raccomandazioni

Terapia acuta della emicrania mestruale:

A Il sumatriptan, sia 50 che 100 mg e in fiale sc. da 6 mg, è risultato efficace nel trattamento acuto di entrambe le forme di emicrania mestruale.

A Il rizatriptan 10 mg è risultato efficace nel trattamento acuto dell'emicrania mestruale sia PMM che MRM.

B L'almotriptan 12,5 mg si è dimostrato efficace nella terapia della MRM e nell'emicrania non mestruale.

Profilassi breve della emicrania mestruale:

B Frovatriptan (2.5 mg x 1/die e 2.5 mg x 2/die) è raccomandato per la profilassi dell'emicrania mestruale MRM.

B Zolmitriptan (2.5 mg x 2/die e 2.5 mg x 3/die): è raccomandato per la profilassi dell'emicrania mestruale.

GPP Paracetamolo 1000 mg è il trattamento di scelta in gravidanza per tutte le pazienti con emicrania e cefalea di tipo tensivo quando il dolore sia tale da richiedere l'analgesia

GPP Se il paracetamolo non è sufficiente, l'acido acetilsalicilico 300 mg o l'ibuprofene 400 mg possono essere utilizzati nel primo e secondo trimestre di gravidanza.

Fra gli antiemetici la metoclopramide non produce effetti teratogeni degni di nota alle comuni dosi terapeutiche e può essere normalmente utilizzata. Una cautela maggiore va utilizzata con clorpromazina, proclorperazina e domperidone, che comunque non sono controindicati in maniera assoluta.

L'uso di ergotamina e dei suoi derivati in gravidanza è invece assolutamente controindicato, in quanto associato a rischio di aborto e malformazioni.

Della classe dei triptani il capostipite sumatriptan è l'unico su cui si sia raccolta una mole di dati sufficiente per discuterne l'uso in gravidanza. Recenti resoconti degli esiti fetali e neonatali in caso di esposizione al farmaco in corso di gravidanza hanno concluso che non esiste alcuna evidenza di effetti specifici del sumatriptan sull'esito della gravidanza stessa²⁰. Ciononostante, i dati attuali, pur non rilevando particolari controindicazioni del sumatriptan, non permettono ancora di suggerirne l'uso sicuro in gravidanza.

Per la gestione di attacchi particolarmente violenti va infine tenuta in considerazione la possibilità di utilizzare alcuni cortisonici e il solfato di magnesio per via endovenosa, prodotti regolarmente utilizzati nel management di alcune patologie ostetriche.

La profilassi degli attacchi deve comprendere sicuramente misure igieniche e comportamentali che siano in grado di garantire il maggior benessere possibile e fra queste si segnalano una corretta alimentazione, una moderata attività fisica, il rispetto dei ritmi sonno-veglia, l'evitamento di situazioni di stress psico-fisico. Un criterio fondamentale per il terapeuta è che la percentuale spontanea di miglioramento dell'emicrania passando dal primo al secondo trimestre di gravidanza è generalmente superiore a quella del risultato ottenibile con l'uso delle principali classi di farmaci antiemicranici: è dunque saggio non introdurre mai un farmaco di profilassi nel primo trimestre di gravidanza. Ciò fra l'altro permette anche di evitare i maggiori rischi teratogenetici.

In caso la paziente necessiti nel secondo o terzo trimestre di gravidanza di iniziare una profilassi, il farmaco di scelta può essere considerato il propranololo^{21,22}, pur ricordando la possibile manifestazione di un ritardo di crescita intrauterina e l'interazione con il metabolismo tiroideo, che va frequentemente testato. In ogni caso, se si usa un betabloccante in profilassi nel terzo trimestre, il trattamento va sospeso

48-72 ore prima del parto, in modo da evitare la bradicardia fetale e la riduzione di attività contrattile dell'utero. Inoltre, è anche opportuno un attento controllo della glicemia nei neonati esposti in utero a propranololo.

Un'alternativa sufficientemente accettabile, anche se priva di dati definitivi di conferma, può essere il pizotifene, per il quale non sono stati segnalati finora particolari rischi in gravidanza²².

Va inoltre tenuta in opportuna considerazione, soprattutto per donne sofferenti di emicrania con aura, una profilassi con basse dosi di acido acetilsalicilico, che ha anche il pregio di non avere alcuna controindicazione ostetrica. A tale proposito, esiste un trial (non controllato con placebo) effettuato su un piccolo campione di 28 donne gravide affette da emicrania frequente e severa, dove la profilassi con 75 mg al dì di acido acetilsalicilico si è rivelata efficace in 22 pazienti.²³ Infine, la supplementazione orale di sali di magnesio, anch'essi privi di controindicazioni ostetriche, può rappresentare un ulteriore approccio profilattico alla gestione dell'emicrania in gravidanza²⁴.

Ma la paziente emicranica gravida è soprattutto la candidata ideale per trattamenti non farmacologici di profilassi. Di questi solo due hanno sinora raccolto una sufficiente mole di evidenze scientifiche a garanzia dell'efficacia: il biofeedback e l'agopuntura, che dovrebbero auspicabilmente divenire di prima scelta nella gestione terapeutica di queste pazienti.

L'ibuprofene, a dosi non superiori a 400 mg/die, è preferibile tra i Fans per il trattamento dell'emicrania in gravidanza perché è l'unico innocuo prima della trentesima settimana.

Bibliografia

1. Lipton RB, Hamelsky SW, Stewart WF Epidemiology and impact of headache. In: Wolff's Headache. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (eds) 2001, Oxford University Press.
2. Roncolato M, Fabbri L, Recchia G et al. An Epidemiological study to assess migraine prevalence in a sample of Italian population presenting to their GPs. *Eur Neurol* 2000; 43:102-106.
3. Bussone G, Usai S, Grazzi L, et al. Disability and quality of life in different primary headaches: results from Italian studies. *Neurol Sci* 2004; 25 (suppl 3): S105-S107.
4. Osterhaus JT, Townsend RJ, Gandek B, Ware JE Jr. Measuring the functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache* 1994;34:337-43
5. Von Korff MR, Stewart WF, Simon DJ, Lipton RB. Migraine and reduced work performance. A population-based diary study. *Neurology* 1998;50:1741-45.
6. Dueland AN, Leira R, Burke TA et al. The impact of migraine on work, family, and leisure among young women - a multinational study. *Curr Med Res Opin.* 2004 Oct; 20(10):1595-604.
7. WHO. The World Health 2001: Mental health, new understand - ing new hope. World Health Organization, Geneva. Switzerland
<http://www.who.int/whr/2001/main/overview/outline.htm>.
8. Allais G, Benedetto C. Update on menstrual migraine: from clinical aspects to therapeutical strategies. *Neurol Sci.* 2004 Oct; 25 (Suppl 3): S229-S231.
9. Nett R, Mannix LK, Mueller L et al. Rizatriptan efficacy in ICHD-II pure menstrual migraine and menstrually related migraine. *Headache* 2008;48(8):1194-201
10. Martin V, Cady R, Mauskop A et al. Efficacy of rizatriptan for menstrual migraine in an early intervention model: a prospective subgroup analysis of the rizatriptan TAME

(Treat A Migraine Early) studies. *Headache* 2008;48(2):226-35

11. Bigal M, Sheftell F, Tepper S, et al. A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache* 2008; 48(9):1286-93
12. Diamond ML, Cady RK, Mao L et al. Characteristics of migraine attacks and responses to almotriptan treatment: a comparison of menstrually related and nonmenstrually related migraines. *Headache* 2008;48(2):248-58
13. Allais G, Acuto G, Cabarrocas X et al. Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine. *Neurol Sci* (2006) 27:S193–S197.
14. Allais G, Acuto G, Benedetto C et al. Evolution of migraine-associated symptoms in menstrually related migraine following symptomatic treatment with almotriptan. *Neurol Sci* (2010) 31 (Suppl 1):S115–S119.
15. Allais G, Bussone G, D’Andrea G et al. Almotriptan 12.5mg in menstrually related migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2011 31:144 - 51
16. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004; 63:261-269
17. Brandes J L, Poole A, Kallela M, et al. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia* 2009;29(11):1133-48
18. Tuchman MM, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine: a randomized, placebo-controlled study. *CNS drugs* 2008;22(10):877-86
19. Herzog AG. Continuous bromocriptine therapy in menstrual migraine. *Neurology* 1997, 48:101-2

20. Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? *Headache* 2009; 49: 1414-22
21. Fox A.W, Diamond ML, Spierings EL. Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS Drugs* 2005;19(6): 465-81
22. MacGregor EA, Migraine in pregnancy and lactation; *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007; 33(2): 83–93
23. Nelson-Piercy C, De Swiet M. Diagnosis and management of migraine. Low dose aspirin may be used for prophylaxis. *BMJ* 1996; 313: 691–692.
24. S. Evers, J. Afra, A. Frese et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 560–572.

La diagnosi di emicrania nella pratica clinica

Anamnesi. Un'anamnesi accurata è il più importante aspetto della visita di un paziente con Emicrania. In oltre il 90% dei casi essa conduce ad una diagnosi certa o molto probabile, o comunque all'impostazione di una diagnostica differenziale che potrà essere chiarita dall'esame obiettivo, da eventuali esami mirati e dall'osservazione clinica nel tempo.

L'anamnesi deve includere tutti gli elementi relativi alla fenomenologia della cefalea.

Caratteristiche della cefalea indispensabili nella raccolta dell'anamnesi

- Frequenza degli attacchi
- Durata degli attacchi
- Descrizione del tipo di dolore
- Intensità della cefalea
- Presenza e tipologia dei sintomi associati al dolore o che possono precederlo
- Descrizione del comportamento nel corso dell'attacco
- Disabilità/limitazione delle attività quotidiane durante gli attacchi
- Influenza globale della situazione clinica sulla qualità vita

È inoltre importante considerare gli elementi della storia naturale della cefalea che possono corroborare la diagnosi, come:

- Età di esordio;
- Influenza di eventi della vita di relazione;
- Influenza da parte di modifiche ormonali nel sesso femminile ed esistenza di altri fattori scatenanti o favorenti;
- Risposta a farmaci già utilizzati.

Esame obiettivo. L'esame obiettivo serve a confermare o confutare il sospetto diagnostico di una forma di cefalea secondaria.

Esami strumentali. Gli esami non servono a differenziare l'Emicrania da altre forme di cefalea primaria: non esiste alcun test di laboratorio o radiologico patognomonico di una forma di cefalea primaria. Il medico dovrà chiedere degli esami mirati nel caso in cui l'anamnesi e/o l'esame obiettivo gli lascino dei dubbi circa la possibile natura sintomatica della cefalea.

D

I medici dovrebbero considerare l'uso di diari e di questionari di valutazione per supportare la diagnosi e la gestione della cefalea

D

Il ricorso alle neuroimmagini non è indicato nei pazienti con una chiara storia di emicrania, senza i sintomi di allarme caratteristici di una potenziale cefalea secondaria e con un esame neurologico normale.

D

Pazienti con cefalea a rombo di tuono devono eseguire TC cerebrale immediatamente e comunque entro 12 ore dall'esordio dei sintomi

D

Pazienti con cefalea a rombo di tuono e TC cerebrale normale devono eseguire rachicentesi

Cefalea di tipo tensivo

Problemi di terminologia e classificazione

Molti termini sono stati usati in passato per indicare la forma di algia cranica che con terminologia attuale definiamo cefalea di tipo tensivo, soprattutto in relazione al mutare degli orientamenti patogenetici: cefalea essenziale, cefalea muscolo-tensiva, cefalea da stress, cefalea mialgica, cefalea psicogena, e altri ancora. Nella Classificazione proposta dall'Ad Hoc Committee on Classification of Headache del 1962 veniva descritta la “muscle-contraction headache”, cioè la cefalea muscolo-tensiva o da tensione muscolare. Le principali critiche che possono essere mosse nei confronti di tale inquadramento nosografico sono due:

- si dà per scontato un meccanismo patogenetico, cioè la contrattura dei muscoli scheletrici;
- il quadro clinico viene descritto in modo poco incisivo ed in particolare non vengono presi in considerazione parametri temporali distintivi come durata e frequenza.

Nel 1988 il Comitato per la Classificazione delle Cefalee dell'International Headache Society ha introdotto appunto il termine “tension type headache”, attenendosi per i criteri diagnostici alla precisazione di caratteri clinici descrittivi, quali durata e tipo del dolore e fenomeni associati.

I criteri per la diagnosi di cefalea di tipo tensivo sono stati formulati in contrapposizione a quelli dell'emicrania: è infatti quest'altra forma di cefalea primaria che più frequentemente si propone nella diagnosi differenziale.

Sono state inoltre enucleate varie forme cliniche di cefalea di tipo tensivo.

Forme cliniche di cefalea di tipo tensivo

La cefalea di tipo tensivo è la forma più diffusa nella popolazione generale ed è suddivisa in tre tipi in base alla frequenza degli attacchi: la forma episodica sporadica, che si presenta occasionalmente nella maggioranza degli individui e che raramente sollecita un consulto medico; la forma episodica frequente, con attacchi dolorosi presenti in media per meno di 15 giorni al mese, e la forma cronica, caratterizzata da una cefalea che ricorre per più di 15 giorni al mese o anche quotidianamente. La prevalenza su popolazione della forma episodica frequente è del 18-37%; quella della forma cronica è del 2-3% della popolazione generale¹.

Il dolore è in genere sopportabile, con durata variabile e solo nelle forme croniche può accompagnarsi a lieve nausea o foto-fonofobia. Spesso è bilaterale e descritto come “una fascia stretta” o “un casco”.

La forma cronica può comportare limitazioni delle attività quotidiane, di solito di tipo intellettuale, proprio per la sua frequenza e per il fatto che può associarsi a “confusione” o “difficoltà di concentrazione”.

Gli attacchi di cefalea di tipo tensivo sono spesso scatenati da eventi stressanti, perdita di sonno, mantenimento di posture scorrette, mentre non sono sensibili a fattori alimentari e ormonali.

Le caratteristiche cliniche di questa forma sono sostanzialmente sovrapponibili nei 3 tipi compresi nella classificazio-

ne che si distinguono per la frequenza degli episodi dolorosi: episodica sporadica, episodica frequente e cronica.

Una significativa proporzione di pazienti con un sottotipo di cefalea di tipo tensivo può presentare una spiccata dolorabilità alla palpazione dei muscoli pericranici. Questo fenomeno, a lungo ritenuto eziopatogeneticamente coinvolto, è oggi considerato una conseguenza del dolore ripetuto piuttosto che causa di dolore frequente. Per mantenere una distinzione tra questi casi, tutte le forme di cefalea di tipo tensivo possono essere ulteriormente codificate come “associate” o “non associate” a dolorabilità pericranica alla palpazione.

Cefalea di tipo tensivo episodica, frequente

Criteria diagnostici:

- a. Almeno 10 episodi** - Cefalea presente per più di 1 giorno ma meno di 15 giorni al mese da almeno 3 mesi
- b. Durata tra 30 minuti e 7 giorni**
- c. Almeno 2 dei seguenti:**
 - 1. Bilaterale
 - 2. Costrittiva-gravativa (non pulsante)
 - 3. Intensità lieve o moderata
 - 4. Non aggravata dall'attività fisica routinaria
- d. Entrambi i seguenti**
 - 1. Assenza di nausea o vomito (anoressia ammessa)
 - 2. Non più di uno di: fotofobia o fonofobia
- e. Non attribuibile ad altra patologia**

Da notare che in questa forma non è prevista la presenza di nausea ma solo di una inappetenza, mentre sono ammessi non più di 1 tra fotofobia e fonofobia.

Cefalea di tipo tensivo cronica

Criteria diagnostici:

- a. Frequenza media del dolore > 180 giorni/anno (> 15 giorni/ mese da almeno 3 mesi)**
- b. Durata tra 30 minuti e 7 giorni**
- c. Almeno 2 dei seguenti:**
 - 1. Bilaterale
 - 2. Costrittiva-gravativa (non pulsante)
 - 3. Intensità Lieve o moderata
 - 4. Non aggravata dall'attività fisica routinaria
- d. Entrambi i seguenti**
 - 1. Ammesso 1 solo sintomo tra: lieve nausea, fotofobia, fonofobia
 - 2. Assenza di nausea moderata / severa o vomito
- e. Non attribuibile ad altra patologia**

Cefalea di tipo tensivo episodica, sporadica

La cefalea di tipo tensivo sporadica non riveste grande interesse per il clinico: si tratta di un dolore che la maggior parte degli individui sperimenta nel corso della vita, ma in modo occasionale, di solito a seguito di uno stimolo stressante psicofisico. Sebbene questi casi rappresentino la stragrande maggioranza dei soggetti affetti da una forma di cefalea di tipo tensivo, essi raramente richiedono una consultazione medica. I criteri diagnostici di questa forma ricalcano quelli della forma frequente sopra riportati, ma la frequenza degli attacchi non deve essere maggiore di 1 al mese o 12 nell'anno.

Nella forma cronica, un'identica qualità del dolore riscontra i criteri diagnostici anche se associata ad una lieve nausea, o fonofobia, o fotofobia. Tuttavia, non è ammessa la presenza contemporanea di due o più di questi sintomi.

La forma episodica evolve in tutti i casi in una forma cronica attraverso un progressivo incremento della frequenza degli attacchi. Questo fenomeno si osserva solo in una parte dei pazienti, e può essere indotto dall'uso eccessivo di analgesici e/o da una condizione depressiva in comorbidità².

Nei casi ad esordio direttamente cronico o divenuto tale in pochi giorni, anche in presenza di una tipologia dolorosa che rispecchia pienamente i criteri per Cefalea di tipo tensivo cronica, occorrerà porre diagnosi di "New Daily Persistent Headache" (cefalea persistente di nuova insorgenza) un'entità clinica classificata a parte per la sua possibile diversa fisiopatologia, peraltro non ancora chiaramente delucidata.

Diagnosi

La diagnosi della cefalea di tipo tensivo viene posta alla luce della corrispondenza del dolore lamentato con i criteri diagnostici ICHD-II. Occorre notare che, essendo il dolore tensivo molto meno caratterizzato in termini sintomatologici (bilaterale, non pulsante, lieve o moderato, con sintomi d'accompagnamento modesti o del tutto assenti) i criteri correnti risultano meno specifici di quanto occorrerebbe: una crisi emicranica nelle fasi iniziali, o crisi emicraniche di lieve o moderata entità e con ridotto corteo d'accompagnamento, possono riscontrare pienamente i criteri per cefalea di tipo tensivo episodica. Analogamente, in casi di emicrania cronica associata o meno ad overuse di medicinali, il dolore lamentato dal paziente può riscontrare i criteri per cefalea di tipo tensivo cronica. Inoltre, la scarsa specificità del dolore tensivo lo rende difficilmente distinguibile da quello associato a stati ipertensivi intracranici. Giova ricordare che l'ultimo criterio di ogni set è soddisfatto solo se si sono escluse attendibilmente con esame fisico ed adeguate indagini strumentali altre possibili condizioni patologiche in grado di spiegare il dolore.

Fisiopatologia

Un tempo attribuita ad un eccessivo stato di contrattura muscolare pericranica, la cefalea di tipo tensivo episodica si ritiene sostenuta da fenomeni di sensibilizzazione nocicettiva periferica³.

Con la ripetizione degli attacchi, la sensibilizzazione delle vie nocicettive si estende ai neuroni delle vie centrali del dolore, incluso quelli di specifiche aree corticali coinvolte nella processazione del dolore. Questo fenomeno disnocicettivo centrale, basato su meccanismi neuroplastici, si considera sia alla base dell'evoluzione delle forme episodiche in forme croniche. È interessante notare che sia la qualità del dolore (inclusa la sensibilità alla palpazione muscolare) che la sua fisiopatologia presentano forti analogie con la Fibromialgia, condizione dolorosa cronica sostenuta da analoghi fenomeni di sensibilizzazione centrale del dolore e frequentemente presente in comorbilità con la cefalea di tipo tensivo⁴.

Terapia farmacologica

La cefalea di tipo tensivo ha ricevuto scarsa attenzione dalla ricerca e in letteratura non sono disponibili molti studi clinici randomizzati e controllati.

Terapia dell'attacco

Uno studio RCT su una vasta casistica di soggetti con cefalea di tipo tensivo ha dimostrato che sia l'acido acetilsalicilico (500 mg) che il paracetamolo (1000 mg) sono efficaci a due ore in oltre il 70% dei pazienti trattati⁵. Altri farmaci ad azione analgesica sono comunemente usati, ma mancano studi controllati che ne attestino l'efficacia contro placebo.

L'acido acetilsalicilico ed il paracetamolo sono raccomandati per il trattamento acuto in pazienti con cefalea di tipo tensivo

Terapia di profilassi

È indicata nelle forme croniche o nelle forme episodiche frequenti con associata disabilità.

Antidepressivi

Gli antidepressivi triciclici ed in particolare l'amitriptilina alle dosi di 25-75 mg/die sono più efficaci degli SSRI nel trattamento di profilassi della Cefalea di tipo tensivo consentendo una significativa riduzione dell'intake di analgesici ed un minor numero di ore al giorno con dolore⁶. L'amitriptilina può dare sedazione eccessiva ed è controindicata nel glaucoma e nel prostatismo per la sua attività anticolinergica.

Gli antidepressivi triciclici, in particolare amitriptilina, 25-150 mg al giorno, sono raccomandati come farmaci di scelta per la profilassi della cefalea di tipo tensiva cronica.

A

SSRI

Gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina sono considerati non efficaci o solo parzialmente efficaci nella profilassi della cefalea di tipo tensivo cronica. La Fluoxetina⁷ e la Sertralina⁸ non sono risultati più efficaci del placebo.

Mirtazapina

Questa molecola, dotata di azione sia noradrenergica che serotoninergica selettiva, ha mostrato un'efficacia contro placebo comparabile con quella dell'amitriptilina ma con minori effetti collaterali⁹.

Bibliografia

1. Jensen R, Symon D. Epidemiology of tension-type headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al., editors. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 621-624.
2. Janke EA, Holroyd KA, Romanek K. Depression increases onset of tension type headache following laboratory stress. *Pain* 2004; 111:230-238.
3. Lars Bendtsen and Rigmor Jensen. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Current Opinion in Neurology* 2006;19:305-309.
4. César Fernández-de-las-Penas and Jean Schoenen. Chronic tension-type headache: what is new? *Current Opinion in Neurology* 2009, 22:254-261.
5. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003;23(1):59-66.
6. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a metaanalysis. *Am J Med* 2001;111(1):54-63.
7. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. London: Wiley; 2005.
8. Singh NN, Misra S. Sertraline in chronic tension-type headache. *J Assoc Physicians India* 2002;50:873-8.
9. Lars Bendtsen and Rigmor Jensen. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type. *Neurology* 2004;62:1706-1711.

Cefalea a grappolo

Le caratteristiche cliniche rendono questa forma facilmente riconoscibile (Figura 4). Anche se la prevalenza (0,3%) nella popolazione generale è molto inferiore all'emicrania e alla cefalea di tipo tensivo, la cefalea a grappolo è una forma di cefalea molto rilevante per quanto riguarda la sofferenza causata al paziente e per alcune caratteristiche cliniche peculiari. Infatti, l'intensità del dolore è veramente terribile, associandosi anche ad un particolare stato di agitazione, con prostrazione e irrequietezza motoria. L'attacco ha una durata breve, localizzazione costantemente unilaterale, ed è sempre associato a fenomeni vegetativi oculari e nasali omolaterali al dolore. I singoli attacchi tendono a ripetersi varie volte nelle 24 ore, spesso ad orari fissi (es. dopo i pasti o nel cuore della notte). Nella forma episodica gli attacchi si concentrano in periodi dolorosi (definiti appunto grappoli) che possono durare 15 giorni-3 mesi, ripetendosi con cadenza fissa in ogni paziente, di solito nella stessa stagione o addirittura negli stessi giorni dell'anno.

La cefalea a grappolo è più comune negli uomini rispetto alle donne. L'unico fattore scatenante l'attacco, riscontrabile in tutti i pazienti, è l'uso di alcolici. L'inizio di un grappolo coincide spesso con le brusche variazioni di ritmi esterni o interni (cambio di stagione, viaggi intercontinentali, periodi di intenso stress, cambiamenti dello stile di vita)¹

Classificazione della cefalea a grappolo

La forma più comune di cefalea a grappolo è quella episodica: gli intervalli di remissione tra una fase di grappolo e la seguente possono essere di alcuni mesi o, nei casi più benigni, di alcuni anni. Esiste anche una forma molto grave, la cefalea a grappolo cronica (presente in circa il 10% dei casi), in cui gli attacchi si ripetono per varie volte nella giornata senza periodi di interruzione o con remissioni inferiori ad un mese. L'immagine ben nota del soggetto affetto che si contorce o che cammina al buio con le lacrime che abbondano dall'occhio omolaterale al dolore e il viso contratto da una espressione di dolore, è quella che caratterizza il quadro di presentazione della cefalea a grappolo.

Criteri diagnostici della cefalea a grappolo

- **Almeno 5 attacchi**
- **Dolore di intensità marcata, unilaterale costante, periorbitario, della durata da 15 a 180 minuti**
- **Associata ad almeno 1 tra:**
 - iniezione congiuntivale
 - sudorazione facciale
 - lacrimazione
 - miosi
 - ostruzione nasale
 - ptosi palpebrale
 - rinorrea
 - edema palpebrale
 - irrequietezza
- **Frequenza: da 1 attacco ogni 2 giorni a 8 attacchi al dì.**

Storia naturale

La cefalea a grappolo predomina nel sesso maschile che nelle diverse casistiche rappresenta dal 70 al 90% dei soggetti. Questa prevalenza appare ancora più evidente nella cefalea a grappolo cronica.

Una peculiarità particolare della cefalea a grappolo è che i

pazienti che ne sono affetti sono spesso portatori di tratti fisici particolari caratterizzati da colorito rubicondo, rughe profonde, pelle a buccia d'arancia, telengectasie, rime palpebrali ristrette, cranio e mento ampi e altezza maggiore rispetto alla popolazione generale di riferimento.

L'età media di insorgenza della cefalea a grappolo è 25-30 anni, ma varia a seconda delle casistiche.

Nei pazienti con cefalea a grappolo episodica vi è un picco di insorgenza a 20 anni, mentre l'insorgenza della CG cronica riconosce un andamento bimodale con due picchi di incidenza: nelle fasce di età di 10-29 anni e di 50-60 anni. La storia naturale della CG non è del tutto chiarita. Come abbiamo detto la CG episodica è caratterizzata da periodi attivi con elevata frequenza di attacchi, separati da mesi o anni di remissione.

La CG, che è caratterizzata invece dalla presenza di attacchi senza remissioni, presenta forme che derivano da una CG episodica e forme che nascono ab initio come croniche.

L'80% delle forme episodiche si mantiene tale: circa il 13% si trasforma nella forma cronica e nel restante 7% si osserva un andamento peculiare con le caratteristiche di forme combinate.

Remissioni prolungate (di oltre 3 anni) senza l'ausilio di farmaci si possono osservare in una piccola percentuale di casi.

Le altre forme di cefalea con componente autonomico-trigemiale

Esistono alcune forme di cefalea molto rare definite (insieme alla stessa cefalea a grappolo) come “forme con componente trigeminale-automatica” (**Trigeminal Autonomic Cephalgias**), termine di solito abbreviato in “TACS”.

Esse sono comprese nell'ultima edizione della classificazione internazionale del 2004, in quanto accomunate da dolore localizzato prevalentemente a livello della prima branca trigeminale e dalla presenza di fenomeni vegetativi locali.

L'Hemicrania Parossistica è una forma simile alla cefalea a grappolo, ma che si distingue per la netta prevalenza nel sesso femminile e perché gli attacchi, sempre strettamente unilaterali e accompagnati dagli stessi sintomi vegetativi della CG, sono più brevi (da 2 a 30 minuti), molto numerosi nelle 24 ore (più di 5/die).

La forma episodica è più rara della forma cronica. Nella forma episodica gli attacchi si presentano per una durata compresa tra 7 giorni e 1 anno, intervallati da periodi di remissione che durano almeno 1 mese.

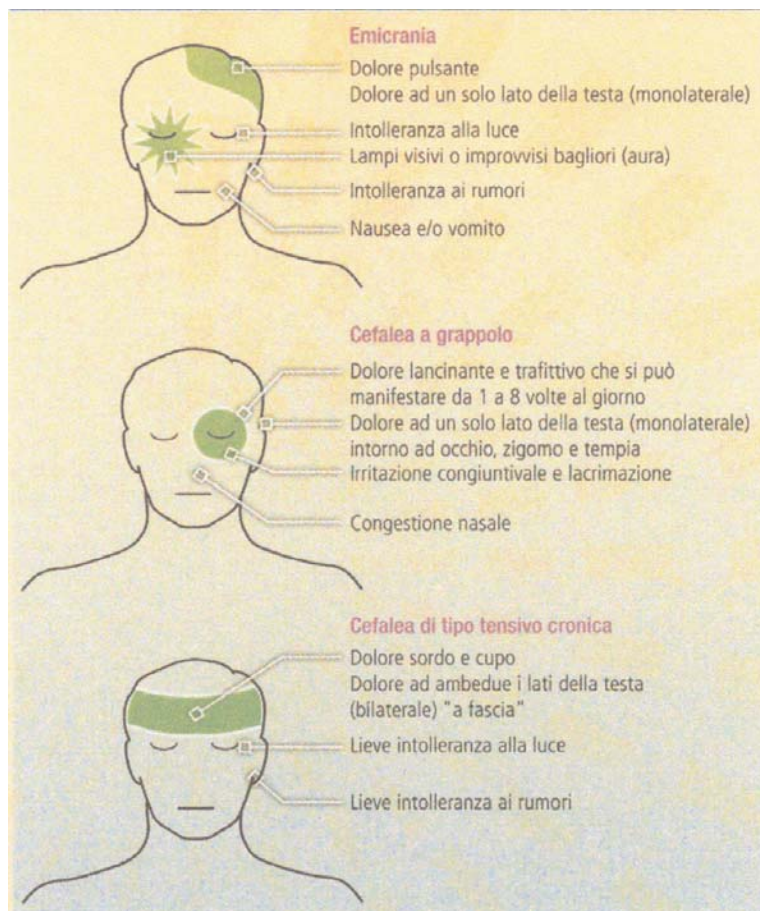
Nella forma cronica gli attacchi sono presenti da almeno 1 anno senza remissioni o con intervalli liberi che durano meno di 1 mese. Questa forma risponde selettivamente alla terapia con indometacina.

La SUNCT (Short-lasting Unilateral Neuralgiform pain with Conjunctival injection and Tearing) è caratterizzata da fitte dolorose brevissime che si presentano anche centinaia di volte nella stessa giornata accompagnate da imponenti fenomeni di lacrimazione e iperemia congiuntivale. Gli attacchi di dolore unilaterale in sede orbitaria o sovra orbitaria sono di tipo trafittivo della durata di 5-240 secondi.

La frequenza degli attacchi è compresa tra 3 e 200 attacchi al giorno. Entrambe queste forme di TACs possono avere decorso periodico o presentarsi in modo quotidiano per lunghi periodi (forme croniche).

La diagnosi va fatta una volta esclusa un'altra condizione patologica.

Figura 4 - Le cefalee primarie



Bibliografia

1. Dodick DW, Campbell K. Cluster Headache: Diagnosis, Management, and Treatment. In: Wolff's Headache. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (eds) 2001, Oxford University Press.

Altre cefalee primarie

Oltre alle 3 forme principali di cefalee primarie, esistono delle forme piuttosto rare, raggruppate nel Capitolo 4 della classificazione internazionale, e così definite:

- Cefalea primaria trafittiva
- Cefalea primaria da tosse
- Cefalea primaria da attività sessuale
- Cefalea ipnica
- Cefalea “a rombo di tuono” (“Thunderclap headache”)
- Hemicrania continua
- “New daily persistent headache” (Cefalea quotidiana ad esordio improvviso, NDPH)

Si tratta di alcune forme che si presentano in soggetti predisposti solo dopo esposizione a particolari situazioni, come le cefalee da tosse, da sforzo, da attività sessuale.

La cefalea “a rombo di tuono” rappresenta un dolore intensissimo e ad esordio acuto, che può durare pochi minuti o alcuni giorni. Tutte le sindromi appena citate impongono una diagnosi differenziale con una cefalea secondaria: la cefalea “a rombo di tuono” può nascondere un'emorragia sub aracnoidea; lo stesso può dirsi per una cefalea che compare durante o dopo un rapporto sessuale; le cefalee “da tosse” e

“da sforzo” possono essere espressione di patologie cerebrali, come malformazioni del passaggio cranio-spinale (es. malattia di Arnold-Chiari), oppure di lesioni espansive intracraniche, soprattutto in fossa posteriore. La cefalea ipnica è caratterizzata da episodi dolorosi che risvegliano il paziente nel cuore della notte, senza associarsi a fenomeni vegetativi oculari o generali, che si presenta in genere nei soggetti anziani.

A

Tutte le sindromi sopracitate impongono una diagnosi differenziale con una cefalea secondaria

A

I pazienti con primo episodio di cefalea a rombo di tuono dovrebbero essere immediatamente ospedalizzati per escludere subito una secondarietà

La cosiddetta Hemicrania continua è una forma che non appartiene al gruppo dell’Emicrania: si caratterizza per un dolore lieve ma continuo con localizzazione unilaterale fissa, su cui si sovrappongono esacerbazioni con carattere più intenso e associate a fenomeni vegetativi oculari simili a quelli delle TACs.

Nella cefalea trafittiva le brevi fitte dolorose hanno localizzazione variabile e possono presentarsi in modo periodico, spesso in soggetti che sono già affetti da Emicrania senza aura. La new daily persistent headache è una forma di recente descrizione caratterizzata da un dolore continuo e fisso fin dal suo esordio, di solito lieve e irradiato a tutto il capo.

Le forme nevralgiche

La nevralgia è un dolore vivo localizzato nel territorio di un nervo. Noi tratteremo qui la forma più frequente, quella della nevralgia del trigemino. È una malattia relativamente benigna. Secondo Selby, la sua frequenza sarebbe di 155 casi

per 100.000 abitanti ed interesserebbe soprattutto le persone con più di 50 anni. Più frequentemente colpite sono la II e la III branca, in meno del 5% la I branca.

La nevralgia del trigemino è anche detta tic doloroso: i dolori elettrici folgoranti causati da questa malattia sono di tipo trafittivo e possono durare da pochi secondi a qualche minuto. Possono essere precipitati da fattori scatenanti: per esempio una semplice corrente di aria. I dolori provocati dalla deglutizione sono così vivi da impedire talvolta al paziente di mangiare con conseguente perdita di peso e deperimento dello stato generale. Gli esami effettuati per trovare la causa dei dolori rimangono generalmente negativi, che si tratti di radiografie del cranio, del massiccio facciale e della base cranica o di una TAC encefalo. Si attribuisce talvolta questi dolori ad una causa dentaria o, molto raramente, si rapportano ad un tumore cerebrale. La malattia evolve in modo differente a seconda dei pazienti. Le crisi hanno una periodicità variabile con talvolta risoluzione spontanea.

Fortunatamente, disponiamo oggi di trattamenti validi per controllare queste malattie curiose e difficili. In alcuni casi, si ricorre alla neurochirurgia per risolvere il conflitto neuro-vascolare che sembra essere alla base di questa sintomatologia.

La nevralgia posterpetica può interessare il nervo trigemino. Il virus dell'herpes, latente nella maggior parte degli adulti interessati è verosimilmente riattivato localmente. Questa infezione può sviluppare in circa due mesi una nevralgia dolorosa nel territorio nervoso interessato. La si può considerare come una nevralgia facciale piuttosto che come un vero mal di testa. La diagnosi è facile, il trattamento molto meno, sfortunatamente.

Esistono altre forme nevralgiche dei nervi cranici (ad esempio nevralgia del glossofaringeo, del nervo occipitale ecc), si tratta di forme rare per le quali sarà il medico curante a richiedere la visita specialistica neurologica. Tutti i dolori nevralgici sono strettamente unilaterali e con le caratteristiche cliniche descritte per la nevralgia del trigemino e rispettano strettamente il territorio di innervazione del singolo nervo interessato. Bisogna sempre escludere una sintomaticità di una nevralgia con opportune indagini neuroradiologiche.

Nevralgia trigeminale

Le caratteristiche cliniche rendono questa forma facilmente riconoscibile. La tipica descrizione del paziente è di fitte dolorose, tipo **scossa elettrica**, improvvise, che lo bloccano per alcuni istanti. Le fitte si presentano in modo isolato spesso unilateralmente, **localizzate più spesso alla II o III branca del trigemino** (cioè a livello guancia-ala del naso, oppure al labbro inferiore-mento) e solo nel 5% alla I branca (occhio-fronte). Non sono presenti fenomeni vegetativi: solo raramente la nevralgia in prima branca dà lieve lacrimazione o arrossamento dell'occhio (mai imponente e costante come nella cefalea a grappolo e nelle altre TACs). È veramente tipica la possibilità di **scatenare il dolore con gesti o azioni comuni**: lo sfioramento o il tocco della area interessata dal dolore, lavarsi il viso, radersi, parlare, masticare, soffiarsi il naso - tutto questo innesca il dolore.

L'età di insorgenza è quella medio-avanzata (50-70 anni)) e si presenta prevalentemente nel sesso femminile. Di solito ha un andamento periodico con esacerbazioni per giorni o mesi. Da segnalare che in molti casi la RM con sequenze ANGIO evidenzia un "**conflitto neurovascolare**": un'arteria intracranica ingrandita o tortuosa che "schiaccia" il trigemino nel suo decorso e che causa la nevralgia.

È necessario chiarire che, oltre alla forma classica di nevralgia trigeminale (la più comune), esistono **nevralgie trige-**

minali sintomatiche causate da lesioni intracraniche contigue al decorso del nervo, e anche la sclerosi multipla comprende questo sintomo tra i suoi vari modi di presentazione clinica. Il rilievo di deficit della sensibilità nella zona interessata o la riduzione del riflesso corneale sono segni che impongono l'esecuzione di una RM dell'encefalo per escludere una forma sintomatica.

Criteri diagnostici per la nevralgia trigeminale

1. Attacchi dolorosi parossistici con durata compresa tra frazioni di secondi a 2 minuti, che coinvolgono una o più branche del nervo e che rispettano i criteri B e C
2. Il dolore ha almeno una delle seguenti caratteristiche:
 - intenso, trafittivo, superficiale o penetrante (a fitta)
 - precipitato da aree "grilletto" ("trigger") o da fattori scatenanti
3. Gli attacchi sono stereotipati nello stesso paziente
4. Non esistono deficit neurologici
5. Non è attribuibile ad altra malattia

Le cefalee attribuite a....

In questo capitolo si prendono in considerazione le patologie in cui la cefalea è sintomo e non malattia. (da 5 a 12 della Classificazione IHS).

Mal di testa detti vascolari ma non emicranici

Vediamo dunque adesso i mal di testa vascolari senza relazione con gli attacchi di emicrania; che accompagnano di solito malattie sistemiche (infezioni e febbre).

La febbre provoca una dilatazione dei vasi intra e extracranici, ciò causa un dolore alla testa. Altre malattie hanno un effetto simile.

Altre cause possono determinare una dilatazione vascolare senza legame con l'emicrania. Per esempio una paziente può accusare violenti mal di testa sempre successivi ai rapporti sessuali. Si può ipotizzare che i sintomi di questa paziente possono essere legati alla ipertensione arteriosa che si verifica al momento dell'orgasmo. Si dovrà escludere una causa organica (aneurisma).

La carenza di caffeina può causare mal di testa, attribuibile ad una dilatazione eccessiva dei vasi sanguigni.

Infine numerose malattie cerebro vascolari presentano sintomi simili a quelli dell'emicrania: menzioniamo qui gli aneurismi non in rottura, la trombosi cerebrale, l'ischemia cerebrale, l'emorragia cerebrale ecc. Le crisi epilettiche sono ugualmente seguite, in molti casi da mal di testa. Altri fattori come alcune reazioni allergiche, l'ipoglicemia e le puntate ipertensive possono creare lo stesso effetto.

Si attribuisce la cefalea mattutina all'ipertensione; non si è mai dimostrato che questa ne sia veramente la causa, e altri meccanismi come un problema cervicale potrebbero essere responsabili come abbiamo visto. Rimane il fatto che se un paziente si presenta con una storia di cefalea che compare al mattino è corretto instaurare una sorveglianza della P.A. con particolare attenzione alla P.A. minima.

L'ipossia è anche un fattore scatenante il mal di testa: la cefalea da altitudine è frequente ad alta quota; essa si accompagna a nausea, visione offuscata e spesso dispnea. Le palpitazioni, l'insonnia e la mancanza di appetito sono altri sintomi.

Mal di testa da trazione

Il mal di testa da trazione può essere scatenato da alcuni movimenti del capo, da uno sforzo (per esempio la defecazione o uno starnuto o un colpo di tosse). A volte una crisi di riso può dare violente cefalee. In questi casi il dolore è causato da uno stiramento esercitato sulle strutture del cranio soprattutto sui vasi, da masse che non dovrebbero essere presenti normalmente. La cefalea in questo caso fa parte del quadro cosiddetto d'ipertensione endocranica.

È il caso di tumori cerebrali. Si riscontrano cefalee da trazione anche quando vi è una malformazione del tratto di passaggio atlooccipitale, un'ematoma intracerebrale o un ascesso.

Il mal di testa tipico di pazienti che sono stati sottoposti a puntura lombare è anche attribuibile a una trazione di strutture nel cranio successiva al prelievo di liquido. Il cervello è circondato in effetti da un liquido detto cefalo-rachidiano, questo liquido può essere prelevato inserendo un ago a livello lombare. Questa puntura lombare può creare una ipertensione liquorale; da qui i fenomeni di stiramento di tutte le strutture della base e la cefalea successiva.

Tutte le cefalee da trazione sono causate da un rimaneggiamento dello spazio intracranico che determina stiramenti dolorosi delle meningi. Questi mal di testa non sono abitualmente pulsanti e i loro caratteri variano a seconda della malattia che ne è la causa. Per quanto riguarda i tumori per esempio, il dolore diventerà progressivamente ingravescente; aumenterà da una settimana all'altra o da un mese all'altro.

Ipertensione intracranica

La presenza di una massa estranea nel cranio determina una ipertensione intracranica che non deve essere confusa con l'ipertensione arteriosa. L'ipertensione intracranica è causata da tumori o da ematomi. Queste masse occupano in uno spazio chiuso un volume che aumenta la pressione interna. Quest'ultimo esercita trazioni a livello delle strutture dolorose meningeae con successivi mal di testa. L'edema della papilla ottica, riscontrabile dal medico con l'esame del fondo dell'occhio, è un segno di ipertensione intracranica. È ciò che il medico ricerca quando esamina gli occhi del paziente con l'oftalmoscopio: in caso di ipertensione intracranica, la compressione del nervo ottico creerà un rigonfiamento del nervo facilmente visibile.

Molte altre affezioni possono causare ipertensione intracranica. È compito del medico scoprirle. Citiamo in particolare una causa sorprendente: l'ipervitaminosi A, cioè una eccessiva assunzione di vitamina A, in un mondo in cui le persone consumano vitamine senza reali indicazioni, c'è da

sottolineare che gli eccessi non sono scevri da conseguenze negative.

I tumori cerebrali sono rari

Bisogna comunque ricordare che i tumori cerebrali sono molto rari: 5 casi per 100.000 abitanti, contro 25.000 casi di mal di testa. Dunque la paura di avere un tumore che affligge molto persone con cefalea non è statisticamente giustificata.

In conclusione, diciamo che le cefalee da trazione sono le più dannose ma fortunatamente le più rare. L'anamnesi non è sempre facile da analizzare ma l'esame neurologico mostra frequentemente delle anomalie che spingono il medico a proseguire gli esami. Il trattamento di questo mal di testa deve sempre tendere ad eliminare le cause del dolore, piuttosto che il dolore stesso, che è un sintomo.

Mal di testa dovuti a infiammazioni

Consideriamo adesso le cefalee secondarie a una infiammazione. L'infiammazione è la reazione dell'organismo ad una lesione o ad una irritazione di un tessuto. Tutta una serie di malattie infettive o non, possono causare infiammazioni. In caso per esempio di una ferita cutanea un'insieme di meccanismi si attiva: ci sarà inizialmente dilatazione dei vasi sanguigni, ciò spiega il rossore e il calore dell'infiammazione, una tumefazione (gonfiore) si determinerà per afflusso di plasma, e sostanze che stimoleranno i recettori del dolore saranno secrete. Rossore, calore, gonfiore e dolore sono le quattro caratteristiche dell'infiammazione.

Un'infiammazione a livello delle guaine (meningi) del midollo o del cervello può sopraggiungere in seguito ad un sanguinamento improvviso di un vaso. La rottura di un'arteria si produce quando si ha un difetto congenito nella sua parete (aneurisma); il sangue può quindi spandersi nelle meningi intorno al cervello, ciò causa un mal di testa violento che necessita di un'assistenza medica urgente.

Un'infiammazione delle meningi può anche prodursi in seguito ad un'infezione virale o batterica come si vede frequentemente in corso di meningite e di meningo-encefalite.

Un'infiammazione può anche sopraggiungere nelle stesse arterie, come in caso di arterite temporale che può causare una grave complicazione, la cecità, se non è diagnosticata e trattata in tempo. Quest'ultimo caso mostra quanto è importante consultare un medico per il mal di testa.

L'arterite temporale è sicuramente una infiammazione dell'arteria temporale, ma anche di altre, tra cui le arterie ciliari e retiniche responsabili di turbe visive. La maggior parte delle vittime di questa infiammazione hanno più di 55 anni.

Il sintomo iniziale più significativo dell'arterite temporale è un dolore a livello della tempia, leggero e passeggero all'inizio, il dolore si aggrava nel tempo e diventa continuo. In più i pazienti provano malesseri generalizzati, si sentono fiacchi, febbricitanti e talvolta soffrono di dolori articolari diffusi. Le pulsazioni dell'arteria possono essere deboli, oppure assenti, e la temperatura corporea leggermente aumentata. Gli esami del sangue rivelano tipiche alterazioni (aumento della VES, dei globuli bianchi e delle β 2 all'elettroforesi).

Si deve prevenire la cecità con una diagnosi precoce dell'arterite temporale. La diagnosi corretta si fa con una biopsia dell'arteria temporale, cioè prelevandone una piccola parte che si esamina al microscopio. Questo esame rivelerà le caratteristiche della malattia. Se questo disturbo non è diagnosticato presto, l'occhio potrebbe essere interessato ed il paziente perderà la vista. Sono descritti casi di cecità bilaterali irreversibili. Più spesso comunque il paziente può avere perdita monoculare della vista ed è in questo momento che il paziente si presenta dal medico.

Tutti i medici sono allertati sull'esistenza di questa malattia e la ipotizzano quando un paziente di più di 55 anni è colto da un mal di testa intenso, continuo e gravativo. Il trattamento cortisonico può essere iniziato prima ancora di conoscere il responso della biopsia e può continuare anche per vari mesi, controllando periodicamente la VES; questa terapia istaurata rapidamente può guarire il paziente.

Cefalee per cause otorinolaringoiatriche

Molte volte la cefalea si manifesta anche con dolori che riguardano la faccia e spesso questa sintomatologia va distinta dalle differenti affezioni di interesse otorinolaringoiatico.

Un dolore frontale, alla radice del naso ed alle zone zigomatiche induce a pensare ad una sinusite nel 3% dei pazienti. Ciò è vero solo nelle sinusiti acute, specie nelle forme mascellari, quando siano accompagnate da febbre o da secrezioni purulente. Alcuni dubbi possono insorgere nelle sinusiti catarrali che possono manifestarsi con scarse secrezioni, comunque solo in uno stadio acuto della malattia. Il dolore mascellare aumenta con la pressione sulla zona sotto-orbitaria, può essere discontinuo, è più frequente al mattino, aumenta quando si tossisce o si piega la testa in avanti; è violento e solitamente il paziente trova un netto miglioramento con instillazioni endonasali di gocce decongestionanti.

La sinusite frontale ed etmoidale, sempre nella forma acuta, determina dolori pulsanti nell'angolo interno dell'orbita, oppure il dolore è dietro l'occhio con lacrimazione intensa, sempre più evidente al mattino.

Nelle sinusiti croniche o negli esiti di sinusiti non vi è dolore, questo compare solo quando vi sono le riacutizzazioni.

Alcune affezioni dell'orecchio esterno e dell'orecchio medio possono dare dolori nella zona della mastoide e della nuca: in queste sedi possono permanere dolori dopo grossi interventi chirurgici all'orecchio interno ed alla mastoide.

Ci pare giusto invece ricordare che alcune immagini radiologiche di frequente riscontro non sono mai causa di cefalea come ad esempio “agenesia dei seni frontali”, “iperostosi frontale”, “osteoma frontale ed etmoide frontale” ecc.

Di fronte ad un paziente che ha mal di testa, il medico cercherà prima di tutto di escludere una sinusite. Se invece valuterà un interessamento di orecchio, naso o gola, dovrà indirizzare il paziente verso la specialista otorinolaringoiatra (ORL). La deviazione del setto nasale può creare riniti e sinusiti e deve essere spesso corretta chirurgicamente.

Cefalea e patologia oculare

Il mal di testa in rapporto alle malattie oculari è di facile riscontro, così vale il contrario, infatti ogni dolore nella zona orbitaria e peri-orbitaria induce a pensare a malattie primitivamente oculari. È questo un dato che gli oculisti ben conoscono perché spesso il paziente si rivolge a loro per ogni mal di testa nell'ipotesi che possa trattarsi di una causa oculare. È opportuno quindi giungere a una distinzione chiara fra quanto è di competenza strettamente oculare e quanto invece solo un sintomo oculare di cefalea di altra origine.

Distingueremo qui due paragrafi, il primo riguarda la cefalea nelle malattie primitivamente oculari, il secondo riguarderà le manifestazioni oculari nelle cefalee.

Il mal di testa di origine oculare

Un necessario primo accertamento è quello di valutare se il dolore è accompagnato da arrossamento del bulbo oculare o da riduzione della capacità visiva, in questo caso l'origine oculare della cefalea è assai probabile.

Per quanto riguarda una patologia strettamente a carico del globo oculare, si ricorda che ogni affezione delle palpebre e della congiuntiva può essere causa di cefalea, caratterizzata da dolore continuo esacerbato dalla pressione. Ogni lieve

palpazione sul globo oculare provoca un dolore violento in corrispondenza della zona interessata che spesso è arrossata.

Il dolore è localizzato al bulbo, qualche volta irradiato all'orbita, si accentua con i movimenti di chiusura e di apertura delle palpebre, più spesso accompagnato da lacrimazione e da riduzione della vista.

In questo capitolo di patologia oculare con manifestazioni di cefalea, importante è il glaucoma (affezione caratterizzata da aumento della tensione endoculare che comporta una progressiva diminuzione della vista).

Il dolore in questo caso è solitamente accessuale, dura qualche ora, poi si ripete, gli attacchi sono molto violenti, il dolore è localizzato all'orbita e diffuso a volte a tutto l'emisfero, si accompagna ad arrossamento e lacrimazione congiuntivale e soprattutto ad una riduzione della vista con dilatazione della pupilla.

Il riconoscimento di questa affezione è più difficile quando non si presenta acutamente ma con dolori vaghi in sede orbitaria, modesta cefalea frontale, visione di cerchi colorati lievemente sfumati intorno a sorgenti luminose.

Consultare un oculista è indispensabile.

Altra forma di cefalea si riscontra nelle neuriti ottiche, dovute spesso a cause tossiche, si manifesta inizialmente con dolori profondi, cupi, accompagnati poi da importante riduzione della acuità visiva; il dolore si accentua alla pressione e con i movimenti del bulbo oculare.

Cefalea in sede oculare non di origine oculare

Il paziente a volte lamenta di perdere la vista. Questo succede ad esempio in tutti i tumori della fossa orbitaria, il dolore dai primi momenti saltuario diventa subcontinuo e soprattutto compare un esoftalmo, cioè l'occhio tende a spor-

gere dalla sede abituale, il paziente nota un disassamento del globo oculare e lamenta diplopia, cioè vede doppio, e compare una congestione congiuntivale.

A questo punto sono necessarie indagini neuroradiologiche e comunque il paziente deve essere ricoverato in ambiente ospedaliero. Lo stesso dicasi per le affezioni che riguardano le strutture della scatola cranica nella prossimità del globo oculare.

Anche nella nevralgia del trigemino il dolore può essere localizzato al globo oculare o nelle zone vicine, quando si tratta di una affezione della prima branca del trigemino, il dolore comunque è monolaterale, sempre violentissimo, di brevissima durata, riferito all'orbita e al bulbo con sensazione di scarica elettrica. Altro dolore nella zona oftalmica è il dolore che esordisce dopo un Herpes Zooster che interessa il primo ramo del trigemino, cioè la zona periorbitaria, in questi casi, passata la sintomatologia acuta resta solitamente un dolore superficiale e urente, il paziente è molto sofferente per un dolore continuo, anche quando sono scomparse le caratteristiche eruzioni vescicolari cutanee.

Classici sono i dolori oculari dell'emicrania. Questa nella sua variante con aura inizia con disturbi di tipo oculare, il paziente spesso lamenta l'impressione strana di un'area grigia nel mezzo del campo visivo che si estende nei minuti successivi a ferro di cavallo poi alla periferia dell'area grigia si formano delle strie luminose o a greca che si estendono ancora più perifericamente, oppure il paziente lamenta delle macchie nere nel campo visivo o strie scintillanti. Queste manifestazioni oculari che precedono la crisi di tipo emicranico possono essere riferite ad un solo occhio, oppure ad entrambi, è frequente anche che si manifesti un chiaro difetto del campo visivo, il paziente lamenta di non vedere più esattamente come prima, per pochi minuti non ha l'intera percezione del campo visivo.

A distanza di circa mezz'ora i disturbi visivi scompaiono lasciando il posto alla cefalea di solito fronto orbitaria, ma anche temporale. Saltuariamente questi disturbi visivi si associano ad una riduzione della rima palpebrale, il malato riferisce "mi si chiude un occhio", anche questo disturbo è di pronta risoluzione, una volta scomparsa la crisi emicranica che segue a queste manifestazioni iniziali di difetto visivo.

Va ricordato in generale che ogni manifestazione che comporta un calo costante della vista ed un dolore costante al globo oculare che si accentua alla palpazione deve lasciar pensare a un disturbo primitivo oculare; nelle forme invece di tipo emicranico il dolore segue i disturbi oculari che sono sempre transitori accessuali e non lasciano esiti.

Emicrania ed epilessia

La ricerca di possibili legami fra emicrania ed epilessia ha sempre stimolato l'interesse di molti ricercatori che si dedicano allo studio di queste due patologie.

In comune esse hanno manifestazioni cliniche con fenomeni accessuali e ricorrenti ma molto bene distinti, l'epilessia infatti è dovuta ad una scarica di cellule nervose cerebrali ipereccitabili, mentre l'emicrania è correlata ad una modificazione del calibro vasale, secondaria ad una disfunzione di strutture del sistema nervoso centrale.

Qualche incertezza di interpretazione clinica vi può essere nell'emicrania "basilare" per alterazioni del calibro vascolare e delle strutture del troncoencefalo per cui possono comparire disturbi accessuali dell'equilibrio con brevi episodi confusionali, manifestazioni queste che si possono riscontrare in alcune varietà di epilessia, oltre a questo, è certo che vi possono essere manifestazioni epilettiche in pazienti affetti da emicrania.

Al di là di questi labili rapporti, non vi sarebbero ulteriori legami fra le due forme cliniche.

Vale la pena però di spendere qualche parola in più per quanto riguarda alcune anomalie elettroencefalografiche di facile riscontro nell'emicrania che a volte lasciano dubbi sul loro reale significato.

È facile in un soggetto emicranico specie se sofferente della cosiddetta "emicrania con aura" trovare delle anomalie aspecifiche quali ritmi lenti sulle derivazioni posteriori ed anomalie a punta che possono allarmare sia il paziente che il medico curante, sono anomalie di scarso significato ed è imprudente usare questi reperti per accostare l'emicrania dall'epilessia, si creerebbero dei falsi allarmi ed il problema sarebbe affrontato non nel modo corretto. È noto che l'emicrania con aura, quale manifestazione dolorosa può essere preceduta da disturbi della parola, da difetti del campo visivo, da momenti confusionali ecc. dovuti alla riduzione di flusso della circolazione cerebrale; in questa fase dell'attacco emicranico si possono registrare all'elettroencefalogramma dei ritmi lenti mono e bilaterali a cui non si può attribuire un significato specifico.

Dal punto di vista pratico quindi si può ritenere che non vi siano relazioni fra emicrania ed epilessia, inoltre l'elettroencefalogramma non è in grado di dare indicazioni particolari e tanto meno di poter far porre una diagnosi.

L'interesse dell'argomento resta vivo solo per gli specialisti perché esistono delle eccezioni: sono riferite infatti crisi epilettiche che sono le manifestazioni iniziali di un attacco emicranico come pure esistono episodi emicranici che terminano con una crisi epilettica.

Cefalee croniche e “overuse” di farmaci

La cronicizzazione della cefalea

Una percentuale rilevante dei soggetti afferenti ai Centri Cefalee di III livello soffre di mal di testa in modo cronico, cioè per più di 15 giorni al mese e non di rado su base quotidiana. Per il grave impatto sulla qualità della vita, queste forme costituiscono un problema di grande rilevanza sociale. Nella maggioranza dei casi è possibile ricostruire all’anamnesi la progressiva “trasformazione” di forme episodiche di emicrania o di cefalea di tipo tensivo nelle corrispondenti forme croniche. In un tempo che può variare da mesi ad anni, in una parte dei pazienti gli attacchi aumentano sia in frequenza che in durata fino confluire in un dolore continuo o quasi continuo. Nei casi di derivazione emicranica, che sono quelli di gran lunga più numerosi, il processo di cronicizzazione esita in un dolore pressoché quotidiano, moderato o lieve e poco specifico, su cui si inscrivono periodiche recrudescenze di dolore intenso con chiari caratteri emicranici. Contemporaneamente, si assiste ad una attenuazione dei fenomeni di accompagnamento (nausea, vomito, foto/fonofobia). Il quadro che ne risulta è quello di un dolore di intensità fluttuante, presente per gran parte del tempo e non raramente su base quotidiana, ma scarsamente caratterizzato da un punto di

vista sintomatologico. Ciò rende difficile l'identificazione della sindrome di partenza senza fare ricorso ad elementi ricavati dalla storia remota dal paziente, con tutta l'incertezza che da ciò deriva in termini di recall bias, e pone importanti difficoltà di ordine tassonomico. I criteri per Eemicrania Cronica inclusi nella revisione della Classificazione IHS del 2004, sono risultati eccessivamente selettivi e poco sensibili con ricadute sia nella pratica clinica che nel reclutamento dei pazienti per i trial clinici e farmacologici¹. Con il termine di Cefalea Cronica Quotidiana (CCQ)² ci si riferisce ad un insieme di condizioni che includono: l'Eemicrania Cronica e la Cefalea di tipo tensivo cronica (di gran lunga le più comuni); la infrequente New Daily Persistent Headache (NDPH) cui si è accennato nel capitolo sulla cefalea di tipo tensivo, e la rarissima Hemicrania Continua (HC). Questo approccio classificativo, parallelo a quello IHS, ha il difetto di tenere insieme sulla base della sola presentazione clinica (dolore per oltre 4 ore al giorno, per almeno 15 giorni al mese da almeno 3 mesi) condizioni molto diverse patogeneticamente. I sottocriteri per Eemicrania Cronica di Silberstein e Lipton implicano la storificazione della presentazione clinica del paziente e la ricostruzione di una avvenuta progressione del dolore nel tempo è necessaria per porre diagnosi. Un tale tipo di approccio non è previsto nell'impianto IHS 2004, che mira alla classificazione degli attacchi e non delle "sindromi" (Tabella 4). In mancanza di criteri diagnostici efficaci nel differenziare tra loro le forme cefalalgiche primarie ad andamento quotidiano o quasi quotidiano, il concetto di CCQ ha ricevuto un notevole consenso in letteratura, consentendo se non di risolverlo, almeno di aggirare il principale problema posto dalla inadeguatezza dei criteri ufficiali: la difficoltà di reclutamento dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche.

La prevalenza di CCQ nella popolazione generale è stimata intorno al 4-5%³. Si tratta, in massima parte, di soggetti con forme originariamente episodiche di tipo emicranico (con o senza aura) o di tipo tensivo.

Recentemente i criteri per Eemicrania Cronica dell'International Headache Society sono stati riformulati per migliorarne la sensibilità⁴. La diagnosi di Eemicrania Cronica richiede ora un minimo di 15 giorni al mese di cefalea, almeno 8 dei quali con i caratteri dell'emigrania senza aura (Tabella 5). Inoltre manca ogni riferimento ad una durata massima degli attacchi. Così formulati i nuovi criteri qualificano per la diagnosi anche i casi con dolore continuo di intensità lieve o moderata purchè in almeno 8 giorni al mese il dolore riscontri almeno 2 di 6 sottocriteri a riferimento squisitamente emigranico quali: pulsatilità, unilateralià, intensità moderata o severa, sensibilità al movimento, nausea e/o vomito, fotofobia e fonofobia. Ciò ha consentito una parziale risoluzione delle problematiche diagnostiche^{5,6}. I nuovi criteri, sono da considerare per il momento "sperimentali". Tuttavia i clinici ed i ricercatori sono stati invitati ad adoperarli estensivamente anche allo scopo di confermarne la validità in vista di un loro inserimento nella prossima revisione della classificazione.

Overuse di sintomatici e cronicizzazione della cefalea: la medication overuse headache

L'eccessivo uso di farmaci per l'attacco acuto è il più noto ed il più studiato fattore di rischio per la cronicizzazione dell'emigrania, ma anche della cefalea di tipo tensivo e di altre forme meno frequenti. Oltre al peggioramento della frequenza, esso determina refrattarietà ai trattamenti di profilassi. La sospensione dell'overuse è spesso seguita dal ritorno ad un pattern di frequenza episodica⁷ ovvero dal ripristino della risposta ai trattamenti⁸. Di conseguenza le forme croniche associate ad overuse di medicinali vanno diagnosticate come "Medication Overuse Headache" (MOH) - una condizione collocata tra le cefalee secondarie. In base alle più recenti raccomandazioni IHS la diagnosi di MOH può essere posta anche senza prima testare l'efficacia a due mesi dello svezzamento. Il numero di giorni/mese con consumo di analgesici che riscon-

tra i criteri per MOH varia a seconda della classe di farmaci utilizzata. Per triptani, ergotamini, oppioidi, farmaci combinati (associati a barbiturici o caffeina) o nel caso di uso abituale di farmaci appartenenti a classi diverse, sono sufficienti 10 o più giorni con consumo al mese da almeno 3 mesi. L'utilizzo esclusivo di FANS richiede invece un consumo per 15 giorni o più al mese da almeno 3 mesi per riscontrare i criteri per MOH.

Se la maggioranza dei casi cronici osservati in ambulatorio riscontra i criteri per MOH, studi epidemiologici di popolazione⁹ hanno documentato che solo $\frac{1}{3}$ circa dei pazienti con cefalea cronica quotidiana usa i farmaci in modo eccessivo. Di conseguenza l'overuse di medicinali non può essere considerato un fattore sempre necessario per lo sviluppo della cronicizzazione. Questa, verosimilmente, va considerata espressione della evoluzione naturale della malattia, osservabile in una parte dei casi¹⁰.

D La cefalea associata ad uso eccessivo di analgesici va esclusa in tutti i pazienti con cefalea cronica quotidiana (cefalea > 15/mese da > 3 mesi)

D Il medico deve tenere in considerazione il potenziale rischio di cefalea da uso eccessivo di analgesici in particolare in pazienti con emicrania, cefalea ad alta frequenza e in chi utilizzi associazioni analgesiche, ergot, combinazioni analgesiche contenenti oppioidi e triptani.

Altri fattori di rischio per la cronicizzazione della cefalea

Negli ultimi anni i fattori di rischio della cronicizzazione sono stati molto indagati¹¹ nel tentativo di ricavarne indicazioni utili alla sua prevenzione. L'obesità e la comorbilità con disturbi psichiatrici sono tra i principali fattori di rischio modificabili per la cronicizzazione dell'emicrania.

L'obesità non è correlata con un aumento della prevalenza dell'emicrania, ma questa si manifesta con crisi più frequenti e il rischio di cronicizzazione è da 2 a 5 volte maggiore nei soggetti obesi rispetto ai controlli normopeso¹². La comorbilità di emicrania con i disturbi della sfera affettivo-ansiosa è ben documentata¹³ ed è di tipo bidirezionale, dunque ognuna delle condizioni rappresenta un fattore di rischio per l'altra ed è possibile che queste condizioni condividano un substrato genetico¹⁴. Disturbi affettivo-ansiosi sono più comuni nei soggetti con dolore frequente e possono anticipare lo sviluppo di una MOH¹⁵. Altri fattori di rischio sono considerati il russamento e i disturbi del sonno¹⁶, gli eventi stressanti della vita¹⁷ e l'esposizione cronica allo stress¹⁸, l'assunzione di caffeina¹⁹, e il fumo di sigaretta¹⁷. La comorbilità con una ipertensione intracranica idiopatica senza papilledema (IIHWOP) - una condizione considerata di infrequente riscontro - è stata osservata nel 10%-14% di casistiche di emicranici cronici^{20,21}. In soggetti emicranici, lo sviluppo di IIHWOP potrebbe rappresentare un importante fattore di rischio per la cronicizzazione del dolore²². I dati di due autorevoli recenti lavori indicano che una IIHWOP associata a stenosi bilaterali dei seni trasversi può essere presente nel 23% di pazienti neurologici senza segni o sintomi di ipertensione intracranica²³ e nel 44,8% di una casistica di 98 soggetti con cefalea primaria cronica (emicrania cronica; cefalea di tipo tensivo cronica)²⁴. Dopo puntura lombare, la maggior parte dei pazienti con IIHWOP associata a dolore cronico ha fatto osservare un miglioramento della frequenza del dolore mantenuto per 2-4 settimane. Presi insieme questi dati suggeriscono che: a) l'IIHWOP può decorrere in modo asintomatico; b) che la sua prevalenza su popolazione dell'IIHWOP è molto più frequente di quanto si ritenga, e c) che la comorbilità con IIHWOP di forme episodiche di emicrania o cefalea di tipo tensivo è un importante e sottostimato fattore di rischio per la cronicizzazione del dolore²⁵. Ulteriori studi dovranno chiarire le possibili ricadute terapeutiche del trattamento dell'IIHWOP

in soggetti con emicrania cronica o cefalea di tipo tensivo cronica associata a una IIHWOP occulta.

È sempre indicato il trattamento di eventuali condizioni in comorbidità, soprattutto quelle della sfera affettiva e ansiosa, suscettibili di interferire con la frequenza delle crisi e di ridurre la risposta ai farmaci di profilassi.

Fisiopatologia della cronicizzazione della cefalea

Si ritiene che la progressione dell'emicrania e delle altre forme primarie sia la conseguenza di un processo di facilitazione del dolore, basato su meccanismi neuroplastici e correlato alla ripetizione frequente degli attacchi, che va sotto il nome di sensibilizzazione centrale²⁶. La sensibilizzazione delle vie centrali del dolore, indotta o potenziata in una parte dei casi dall'eccessivo consumo di analgesici²⁷, è tuttavia un fenomeno di più ampia portata, considerato alla base di numerose altre condizioni dolorose croniche che spaziano dalla Fibromialgia²⁸ al Dolore Neuropatico²⁹.

Terapia della cefalea associata ad eccessivo uso di medicinali

È centrata sulla brusca interruzione dell'assunzione dei farmaci usati in modo eccessivo. Questa procedura è abitualmente seguita da una "cefalea da rimbalzo" di durata variabile, associata a nausea, vomito e disturbi del sonno, la cui gestione con terapie di supporto richiede spesso il regime di ricovero. Un significativo miglioramento della frequenza del dolore si può osservare già a 2 settimane, ed è più rapido nei soggetti che usano dosi eccessive di triptani rispetto ad altre classi di farmaci³⁰. Nei pazienti con risposta alla disassuefazione si osserva frequentemente il ripristino di una soddisfacente risposta ai trattamenti di profilassi. Tuttavia quasi la metà dei soggetti trattati ricade nell'overuse e quasi sempre nel corso del primo anno³¹. L'uso di cortisonici come terapia ponte in corso di svezzamento può risultare utile nel controllo della cefalea da rimbalzo. I dati emersi da 2 RCT condotti su pazienti ricoverati in ospedale sono però

discordanti in quanto in uno studio su 100 pz il prednisone (60 mg/die) non ha evidenziato alcuna efficacia vs placebo nel ridurre la frequenza e la severità della cefalea da rimbalzo, mentre in un secondo studio, condotto su 20 pz, il prednisone alla dose di 100 mg/die è risultato efficace nel controllo della cefalea di rimbalzo, in termini di riduzione di ore con emicrania moderata o severa nelle 72-120 ore successive alla sospensione del farmaco da abuso^{32,33}.

Diversi studi randomizzati e controllati hanno mostrato che il Topiramato è efficace nel trattamento dell'emicrania cronica associata o meno ad overuse di medicinali^{34,35} anche senza preventiva discontinuazione dell'overuse³⁶. Queste osservazioni sono particolarmente importanti perchè indicano che la preliminare disassuefazione potrebbe non essere necessaria in tutti i pazienti con MOH.

Infine, occorre segnalare che un percorso non farmacologico di educazione del paziente circa i meccanismi della cronicizzazione della cefalea, associato a terapia comportamentale può favorire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici in questi pazienti³⁷.

La sospensione degli analgesici andrebbe tentata in tutti i pazienti con cefalea associata ad eccessivo uso di analgesici

GPP

Tattamento della cefalea associata ad uso eccessivo di analgesici

B

L'uso del prednisolone fino a 100 mg/die per 5 giorni risulta efficace nel controllo della cefalea di rimbalzo

B

La terapia con topiramato andrebbe valutata in pazienti con cefalea associata ad eccessivo uso di analgesici allo scopo di ridurre il numero complessivo di giorni di cefalea

Tabella 4 - Confronto tra i Criteri per Eemicrania Cronica

Emicrania Cronica (Silberstein and Lipton, 1996)

- A. giornaliera o quasi giornaliera (> 15 giorni al mese) dolore al capo per più di un mese
- B. durata media del mal di testa maggiore di 4 ore al giorno (se non trattata)
- C. almeno una delle seguenti:
 - 1. storia di emicrania episodica che soddisfa qualsiasi criterio IHS.
 - 2. storia di un'aumentata frequenza di emicrania con diminuzione della severità delle sue caratteristiche per almeno 3 mesi
 - 3. il mal di testa a un certo momento soddisfa i criteri IHS per l'emicrania oltre che per la durata.
- D. non soddisfa i criteri per la new daily persistent headache (4.7) o emicrania continua

Emicrania Cronica (IHS 2004)

- a. il mal di testa soddisfa i criteri C e D per l'emicrania 1.1 senza aura per 15 o più giorni al mese per più di 3 mesi
- b. Non attribuito ad altra patologia*

* quando l'abuso di farmaci è presente (i.e che soddisfa il criterio B per ogni sottotipo di cefalea da abusi 8.2), la regola di default è codificare tali pazienti secondo il sottotipo di emicrania precedente (di solito emicrania 1.1 senza aura) inoltre 1.6.5 probabile emicrania cronica inoltre cefalea da abuso 8.2.7.

Tabella 5 - Emicrania Chronica (IHS rev. 2006)

- A. Cefalea (di tipo tensivo e/o emicrania) per 15 giorni o più al mese per almeno 3 mesi**
- B. Che si verifica in pazienti che hanno avuto almeno 5 attacchi che soddisfano i criteri per l'emicrania 1.1 senza aura.**
- C. Su 8 giorni o più al mese per almeno 3 mesi il mal di testa ha soddisfatto C1 e/o C2, cioè, ha soddisfatto i criteri per il dolore ed i sintomi associati all'emicrania senza aura.**
- 1. Ha almeno due di a-d:**
- a) posizione unilaterale
 - b) qualità pulsante
 - c) intensità del dolore moderato o grave
 - d) aggravamento dell'emicrania causato dall'attività fisica di routine (per esempio camminare o salire le scale) o dalla sua sospensione e almeno uno di a o b:
 - e) nausea e/o vomito
 - f) fotofobia e fonofobia
- 2. Trattati con triptani(s) o ergot prima dello sviluppo atteso della C1**
- D. Nessun uso eccessivo di farmaci e non attribuita ad altro fattore causale**

Bibliografia

1. Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD et al. (2004) Chronic daily headache: correlation between the 2004 and the 1988 International Headache Society diagnostic criteria. *Headache* 44:684-91.
2. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M (1996) Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 47:871-5
3. Castillo J, Munoz P, Guitera V et al. (1999) 1998: Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 39:190-196
4. Headache Classification Committee, J Olesen, M-G Bousser et al. (2006) New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 26: 742-746
5. Bigal M, Rapoport A, Sheftell F et al. (2007) The International Classification of Headache Disorders revised criteria for chronic migraine-field testing in a headache specialty clinic. *Cephalalgia* 27:230 - 234
6. Sancisi E, Cevoli S, Pierangeli G et al. (2007) Application of ICHD-II and revised diagnostic criteria to patients with chronic daily headache. *Neurol Sci* 28:2-8
7. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R (2006) Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 66:1894-8
8. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R (2006) Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 26:1192-8
9. Colás R, Muñoz P, Temprano R, et al. Chronic daily headache with analgesic overuse. Epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 2004; 62:1338-1342
10. Marcelo E. Bigal; Richard B. Lipton. Concepts and Mechanisms of Migraine Chronification *Headache* 2008;48:7-15

11. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB (2008) Risk Factors for Headache Chronification. *Headache* 48:16-25)(Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol.* 2009 Jun;22(3):269-76
12. Bigal ME, Lipton RB (2006) Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 67:252-257
13. Radat F, Swendsen J (2005) Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia* 25:165-178
14. H. Stam, B. de Vries, A. C.J.W. Janssens, et al. Shared genetic factors in migraine and depression: Evidence from a genetic isolate. *Neurology* 2010;74 288-294
15. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD et al. (2005) Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia* 25:519-522
16. Wiendels NJ, Neven AK, Rosendaal FR et al. (2006) Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia* 26:1434-1442
17. Stewart WF, Scher AI, Lipton RB (2001) The Frequent Headache Epidemiology study (FrHE): Stressful life events and risk of chronic daily headache. *Neurology* 56:A138-A139
18. Houle T, Nash JM (2008) Stress and Headache Chronification *Headache* 48:40-44
19. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB (2004) Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: A population based study. *Neurology* 63:2022-2027
20. Mathew NT, Ravishankar K, Sanin LC (1996) Coexistence of migraine and idiopathic intracranial hypertension without papilledema. *Neurology* 46:1226-30
21. Vieira DSS, Masruha MR, Gonçalves AL et al. (2008) Idiopathic intracranial hypertension with and without papilloedema in a consecutive series of patients with chronic migraine *Cephalalgia* 28:609-613

22. De Simone R, Ranieri A, Fiorillo C et al. (2010) Is Idiopathic Intracranial Hypertension Without Papilledema a risk factor for Migraine progression? *Neurol Sci* (2010) 31:411-415
23. Bono F, Cristiano D, Mastrandrea C et al. The upper limit of normal CSF opening pressure is related to bilateral transverse sinus stenosis in headache sufferers. *Cephalalgia* 2010;30:145-151
24. Bono F, Salvino D, Tallarico T, et al. Abnormal pressure waves in headache sufferers with bilateral transverse sinus stenosis. *Cephalalgia* 2010;30(12):1419-25
25. De Simone R, Ranieri A, Cardillo G, Bonavita V. High prevalence of bilateral transverse sinus stenosis-associated IIHWOP in unresponsive chronic headache sufferers: Pathogenetic implications in primary headache progression. *Cephalalgia* 2011 - DOI 10.1177/0333102411399350
26. Aurora SK. Spectrum of illness: understanding biological patterns and relationships in chronic migraine. *Neurology*. 2009 Feb 3;72(5 Suppl):S8-13
27. Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P et al. (2006) Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia* 26:1106-14
28. Taud R, Spaeth M (2008) Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr*. 13[Suppl 5]:12-7
29. Jarvis MF, Boyce-Rustay JM. Neuropathic pain: models and mechanisms. *Curr Pharm Des*. 2009;15(15):1711-6
30. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001;57(9):1694-8.
31. Katsarava Z, Limmroth V, Finke MD et al. Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: a 1-year prospective study. *Neurology* 2003;60(10):1682-3

32. Boe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007;69(1):26-31
33. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia* 2008;28(2):152-6
34. Mei D, Ferraro D, Zelano G, Capuano A et al. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(5):269-75
35. Diener HC, Bussone G, van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27(7):814-23
36. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia*. 2009 Oct;29(10):1021-7
37. Andrasik L, Grazi S, Usai D et al. Non-pharmacological approaches to treating chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci* (2009) 30 (Suppl 1):S89-S93

La diagnosi di emicrania nella pratica clinica

Anamnesi. Un'anamnesi accurata è il più importante aspetto della visita di un paziente con Emicrania. In oltre il 90% dei casi essa conduce ad una diagnosi certa o molto probabile, o comunque all'impostazione di una diagnostica differenziale che potrà essere chiarita dall'esame obiettivo, da eventuali esami mirati e dall'osservazione clinica nel tempo.

L'anamnesi deve includere tutti gli elementi relativi alla fenomenologia della cefalea.

Caratteristiche della cefalea indispensabili nella raccolta dell'anamnesi

- Frequenza degli attacchi
- Durata degli attacchi
- Descrizione del tipo di dolore
- Intensità della cefalea
- Presenza e tipologia dei sintomi associati al dolore o che possono precederlo
- Descrizione del comportamento nel corso dell'attacco
- Disabilità/limitazione delle attività quotidiane durante gli attacchi
- Influenza globale della situazione clinica sulla qualità di vita

È inoltre importante considerare gli elementi della storia naturale della cefalea che possono corroborare la diagnosi, come:

- Età di esordio
- Influenza di eventi della vita di relazione
- Influenza da parte di modifiche ormonali nel sesso femminile ed esistenza di altri fattori scatenanti o favorenti
- Risposta a farmaci già utilizzati

Esame obiettivo. L'esame obiettivo serve a confermare o confutare il sospetto diagnostico di una forma di cefalea secondaria

Esami strumentali. Gli esami non servono a differenziare l'Emicrania da altre forme di cefalea primaria: non esiste alcun test di laboratorio o radiologico patognomonico di una forma di cefalea primaria. Il medico dovrà chiedere degli esami mirati nel caso in cui l'anamnesi e/o l'esame obiettivo gli lascino dei dubbi circa la possibile natura sintomatica della cefalea.

Altri strumenti utili nella diagnostica dell'emicrania

Diario

Il Diario della cefalea rappresenta uno strumento utile, va consegnato alla prima visita e compilato per almeno 3 mesi. Permette di:

- **Confermare una diagnosi di Emicrania;**
- Aiutare il medico a chiarire la gravità dell'Emicrania e quindi a **valutare le necessità terapeutiche del paziente;**
- **Giudicare l'efficacia delle terapie prescritte** (sia sintomatiche che di profilassi).

Esistono vari tipi di Diario, in Appendice ne forniamo due esempi.

MIDAS

Un questionario da utilizzare per comprendere meglio il paziente emicranico allo scopo di impostare una terapia personalizzata è il **MIDAS (Migraine Disability Assessment Score Questionnaire)**. Il MIDAS è stato elaborato per misurare la disabilità causata dall'Emicrania in un singolo paziente nei 3 mesi precedenti la compilazione (Tabella 1 appendice)^{1, 2}.

I vantaggi offerti dal MIDAS sono i seguenti:

- Strumento semplice, **autosomministrato**, breve da compilare per il paziente (5 domande sulla disabilità, 2 sulla frequenza/intensità dell'Emicrania)
- **Valutazione semplice e intuitiva da parte del medico**. Come illustrato in tabella 1, si può calcolare in modo rapido il punteggio (score) totale che corrisponde a 4 gradi di disabilità: una semplice somma permette di dire se quel soggetto ha una disabilità minima, lieve, moderata o grave.
- Il grado di disabilità, valutato alla prima visita, può **favorire la scelta della terapia sintomatica** più adatta (vedi **Terapia sintomatica, "terapia stratificata"**)
- La somministrazione del MIDAS a distanza, dopo periodi di terapia antiemicranica, e l'eventuale riduzione dello score offre uno strumento sensibile per **favorire l'effetto globale delle cure assegnate**.

Migraine-act

Recentemente è stato creato un questionario dedicato alla terapia sintomatica, **MIGRAINE-ACT** (dove ACT sta per Assessment of Current Therapy, cioè **valutazione di efficacia della terapia sintomatica in corso**). È composto da 4 domande a cui il paziente risponde con un sì o con un no^{3,4}.

Il medico può avvalersi del Migraine-ACT per **capire se quel determinato paziente necessita di un cambiamento dei farmaci per l'attacco** o se quelli che assume hanno già un effetto soddisfacente.

Da notare che il MIDAS e il Migraine-ACT rappresentano 2 strumenti elaborati da esperti partendo da un numero elevato di domande, con un lavoro di selezione basato su test con gruppi di pazienti ed analisi statistiche e di validità/affidabilità rigorosi. Per entrambi i questionari esiste la versione italiana validata.

Il medico dovrebbe sollecitare nel paziente l'uso di diari e di appositi questionari valutativi per la diagnosi ed il trattamento della cefalea

Bibliografia

1. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, et al. An International study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999;53:988-994.
2. D'Amico D, Mosconi P, Genco S, et al. The migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: translation and reliability of the italian version. *Cephalalgia* 2001; 21:947-952).
3. Dowson AJ, Tepper SJ, Baos V, et al. Identifying patients who require a change in their current acute migraine treatment: the Migraine Assessment of Current Therapy (Migraine - ACT) questionnaire. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(7): 1125-35.
4. Kilminster SG, Dowson AJ, Tepper SJ et al. Reliability, validity and clinical utility of the Migraine - ACT questionnaire. *Headache* 2006; 46(4): 553-562.

La terapia farmacologica

Le associazioni tra farmaci

La somma degli effetti può essere ottenuta attraverso l'associazione di due farmaci con lo stesso meccanismo di azione, o con lo stesso effetto terapeutico, ma con due meccanismi di azione differenti. Ponendosi come fine terapeutico un certo livello di analgesia, un esempio del primo caso potrebbe essere l'associazione di due antinfiammatori non steroidei, mentre un esempio del secondo caso potrebbe essere l'associazione di un antinfiammatorio non steroideo e un oppiaceo debole.

Quale è la differenza tra i due approcci? Nel primo caso, "l'attacco" al dolore viene portato con due strumenti uguali e quindi agendo sullo stesso meccanismo eziopatogenetico: in pratica si potrebbe usare il doppio della dose di uno dei due farmaci e ottenere lo stesso risultato della associazione.

Nel secondo caso, "l'attacco" al dolore avviene da più punti e si hanno maggiori possibilità di coprire diverse cause eziopatogenetiche. Inoltre, nel primo caso si ottiene la somma degli effetti terapeutici, ma anche degli effetti indesiderati o collaterali. Nel secondo caso, invece, si possono usare due farmaci che, oltre a avere meccanismi differenti, hanno anche effetti collaterali differenti.

Poiché con l'associazione si può quindi ottenere l'effetto desiderato usando i due farmaci a dosi più basse che usando un solo farmaco a dose più alta, anche i singoli effetti indesiderati saranno più bassi, anzi spesso non si manifesteranno. Quanto detto indica che le corrette associazioni tra farmaci sono quelle tra farmaci con uguale effetto terapeutico, ma differenti meccanismi di azione. In alcuni casi l'associazione tra farmaci può anche portare al sinergismo di potenziamento, cioè a un risultato terapeutico superiore alla somma dell'effetto dei singoli farmaci considerati da soli: $2+2 = 5$, pur mantenendo la riduzione degli effetti collaterali.

La farmacogenetica

Le modificazioni genetiche studiate dalla farmacogenetica interessano soprattutto i sistemi enzimatici legati al metabolismo dei farmaci con le prevedibili implicazioni per i loro effetti terapeutici e/o tossici e i bersagli dell'azione dei farmaci, quali i recettori, i trasportatori e enzimi, con il risultato di modificare quantitativamente e talora anche qualitativamente l'azione del farmaco.

Tra gli esempi di modificazione del metabolismo pensiamo alle svariate possibilità di modifiche (aumento o diminuzione) della attività degli enzimi microsomiali, gli enzimi che per esempio metabolizzano farmaci utilizzati nella terapia delle cefalee come gli antidepressivi e gli anticonvulsivanti. Un altro esempio è fornito dalle alterazioni delle COMT (catecol-O-metil trasferasi) che catabolizzano le catecolamine e la serotonina e le cui alterazioni sono state dimostrate modificare anche le soglie basali di nocicezione. Un esempio di modifica di un target è rappresentato dalle alterazioni nel trasportatore presinaptico della serotonina, della noradrenalina o della dopamina, bersaglio del meccanismo di azione di molti antidepressivi, con variazioni nell'effetto terapeutico. Si deve ricordare che le modificazioni studiate dalla farmacogenetica riguardano sì l'efficacia di alcuni farmaci, ma anche la possibilità che questi possano avere ef-

fetti collaterali. Alla base dell'interesse per la farmacogenetica è la convinzione che la raccolta di questo tipo di dati potrebbe servire a adattare meglio la terapia al singolo individuo, arrivando a scegliere i farmaci e i pazienti da accoppiare in modo da ottimizzare la terapia e diminuire gli effetti collaterali. Attualmente il problema per la sua applicazione è rappresentato dai tempi tecnici necessari per avere i dati usufruibili sul singolo paziente. Gli studi di farmacogenetica sono attualmente molto diffusi e accompagnano quasi ogni nuova sperimentazione clinica. Pur con tutte le precauzioni etiche da tenere in considerazione, è bene ricordare che ottenere dati di farmacogenetica non ha niente a che vedere con l'ottenere dati sul profilo del paziente per quanto riguarda il rischio di patologie ecc.

Le interazioni tra farmaci

L'esposizione contemporanea del nostro organismo a sostanze potenzialmente attive su di esso è cosa molto comune. Le interazioni possono avvenire tra farmaci, ma anche con fattori ambientali inquinanti, il fumo o la dieta. Le occasioni di interazione tra sostanze attive sono moltissime e sono più facilmente pericolose quando avvengono tra sostanze con profilo di sicurezza (indice terapeutico) basso e alta potenza. Per sostanze con tali caratteristiche, anche una piccola variazione di concentrazione può significare il passare dall'effetto terapeutico a un effetto tossico. Un'altra considerazione importante è che molte interazioni spesso avvengono senza che lo sappiamo o che ci rechino disturbo o danno, cioè non sono clinicamente rilevanti.

Nell'uso dei farmaci le interazioni possono essere volute o non volute.

Tra le interazioni volute, o almeno coscienti, vi sono le associazioni tra farmaci utilizzate in terapia allo scopo di migliorare il trattamento. Tra le associazioni non volute vi sono tutte quelle che avvengono a causa della somministrazione

ne di nuovi farmaci per patologie (e conseguenti terapie) incidenti sulla patologia (e terapia) di fondo e sono associazioni che spesso sfuggono al controllo medico.

Le interazioni possono essere di tipo farmacodinamico e farmacocinetico. Interazioni farmacodinamiche sono quelle che traggono origine dal meccanismo di azione dei farmaci, per esempio tra antidepressivi e antiMAO, agonisti e antagonisti, beta-bloccanti e calcio-antagonisti, ACE-inibitori e FANS. Interazioni farmacocinetiche sono quelle che avvengono indipendentemente dal meccanismo di azione dei farmaci, ma modificano la quantità di farmaco disponibile per l'azione. Esempi possono essere l'induzione farmaco-metabolica o la competizione per il legame alle proteine.

L'invito è a evitare per quanto possibile le associazioni e, se necessarie, informarsi sulle possibili interazioni che possono derivarne. Importantissimo è educare il paziente a non assumere farmaci, prodotti da banco o integratori senza avere consultato il medico curante.

Il metabolismo dei farmaci

Il metabolismo serve innanzitutto a favorire la eliminazione dei farmaci e pertanto un suo malfunzionamento condiziona la permanenza di un farmaco nell'organismo (emivita) e di conseguenza la durata della sua azione. Per la maggioranza dei farmaci, il metabolismo ne modifica anche la attività diminuendola, aumentandola o anche attivando sostanze di per sé inattive (profarmaci). Si comprende quindi come un alterato metabolismo possa modificare il risultato terapeutico o indurre effetti collaterali o avversi. Alla base delle modificazioni dell'attività metabolica possono essere patologie, ma probabilmente il fattore più rilevante è quello genetico (vedi farmacogenetica).

Riguardo al metabolismo si devono ricordare i fenomeni della induzione e inibizione enzimatica, attraverso i quali

farmaci, inquinanti ambientali (fumo) o alimenti possono modificare l'attività degli enzimi microsomiali e di fatto l'attività terapeutica di molti farmaci. Molti anticonvulsivanti, antipsicotici, antidepressivi, i barbiturici e l'alcool sono potenti induttori modificando il proprio metabolismo (accelerandolo) e quello di farmaci somministrati contemporaneamente. La dieta è molto importante perché poco considerata in questo ambito; due esempi importanti e inattesi. La assunzione di farmaci con il succo di pompelmo (un inibitore dell'attività microsomiale) è in grado di rallentare il metabolismo e quindi aumentare la durata di azione e le concentrazioni di quota attiva di alcuni farmaci anche in acuto: meglio sempre assumere i farmaci con acqua! Induttori sono invece i cavolini di bruxelles e altre verdure, con aumento del metabolismo e diminuzione dell'azione.

L'impiego dei farmaci off-label

La prescrizione di un farmaco per una indicazione clinica inclusa nella scheda tecnica è definita "labelled". L'uso "off-label" o fuori indicazione si verifica per indicazioni non presenti nella scheda tecnica, oppure quando l'indicazione clinica è autorizzata, ma il dosaggio o le modalità di somministrazione sono diverse rispetto a quanto indicato dalla registrazione.

Il Medico può, in singoli casi, utilizzare un farmaco off-label rispettando i seguenti requisiti:

- Mancanza di valida alternativa terapeutica da dati documentabili
- Consenso informato del paziente
- Assunzione di responsabilità del Medico
- Presenza di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.
- Non disponibilità alla cessione per "uso compassionevole" da parte della ditta produttrice.

L'art. 1, comma 796, lettera Z, Legge 296/2006 (Finanziaria 2007) stabilisce che il ricorso, con carattere diffuso e sistematico a terapie farmacologiche a carico del SSN al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'immissione in commercio non sia possibile nell'ambito di strutture o trattamenti sanitari, per la cura di patologie "per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento".

La terapia dell'emicrania

Chiunque si sia interessato del problema del mal di testa ha finito per costituirsi una sorta di “habitus mentale” per quanto riguarda sia l'inquadramento diagnostico delle varie forme di cefalea che per il loro trattamento farmacologico.

Esistono sicuramente alcuni aspetti peculiari nel trattamento della cefalea, sia per una soggettività del paziente che vive in modo del tutto personale il suo “mal di testa”, sia per la variabilità delle manifestazioni della cefalea che si può presentare con aspetti diversi nello stesso soggetto.

Altrettanto importante è la variabilità della risposta alla terapia per cui si osserva che farmaci diversi possono rivelarsi ugualmente utili nello stesso paziente e, viceversa, lo stesso farmaco può risultare efficace in soggetti con diversi tipi di cefalea.

Non c'è da meravigliarsi quindi se nel trattamento dell'emicrania si possono avere esperienze diverse proprio per il fatto che spesso risulta determinante il rapporto che si stabilisce tra medico e paziente.

Ogni tipo di trattamento farmacologico è basato su un razionale elaborato nel corso di anni di esperienza emergendo

dalla valutazione dei parametri clinici e da studi di farmacologia clinica.

Si può affermare che alcuni aspetti fondamentali nella interpretazione e nella spiegazione dei fenomeni cefalalgici sono ormai acquisiti:

1. È riconosciuto negli emicranici un substrato biochimico caratterizzato da una ipersensibilità recettoriale per quanto riguarda i sistemi dei neurotrasmettitori noradrenalina, dopamina e, soprattutto, serotonina. Tale ipersensibilità è variabile e influenzata dal tono ormonale.
2. I sistemi peptidergici sono solitamente legati a quelli aminergici in un meccanismo di mutua regolazione e di interdipendenza.
3. Vi è la possibilità di un deficit occasionale o ciclico della modulazione inibitoria degli oppioidi sulle vie aminergiche.
4. Nella immediatezza della crisi emicranica si instaura una attivazione simpatica per uno stress prolungato od acuto.

Queste premesse sono necessarie per comprendere meglio il trattamento farmacologico che suddivideremo in due momenti: sintomatico e di profilassi.

La risposta del paziente alla terapia acuta può non essere uniforme nel corso dei vari attacchi. Il medico dovrebbe quindi consigliare strategie per la gestione degli attacchi resistenti

Il trattamento sintomatico

Per quanto riguarda il trattamento sintomatico l'indicazione primaria è quella di far fronte ad una richiesta di rapidità d'azione per crisi che si presentano a volte così intense da rendere il paziente invalidato nella propria attività di casa e di lavoro.

Prima dell'avvento dei triptani che hanno costituito la "svolta epocale" nel trattamento di questa malattia, i farmaci più usati erano i seguenti.

Ergot derivati:

- Tartrato di Ergotamina (2-6 mg/die per os) (1-2 mg/die rett.);
- Diidroergotamina (0.5-1 mg/die i.m.) (spray 0.5-1 mg).

Nei preparati commerciali associati spesso a caffeina per facilitarne l'assorbimento intestinale.

Questo farmaco raggiunge il picco ematico in 20'-30', l'eliminazione avviene poi in due tempi: una prima fase rapidamente entro un'ora e mezza, la seconda fase entro 20 ore; questo fatto giustificherebbe l'accumulo con le assunzioni croniche, l'ergotismo che ne deriva e la cefalea indotta proprio dall'accumulo di ergotamina. Il farmaco è controindicato nell'ipertensione arteriosa, nelle arteriopatie e coronaropatie, nelle tromboflebiti e nelle collagenopatie.

Analgesici non steroidei (FANS)

Sono i farmaci più comunemente utilizzati nel tentativo di controllare gli attacchi emicranici. I vari prodotti in commercio sono generalmente derivati dall'acido acetil-salicilico associato spesso alla fenacetina, al barbiturico, alla caffeina, agli anti-emetici; oppure derivati del paracetamolo o derivati indolici come l'indometacina (50-100 mg supp.), utile sia nell'emicrania che nell'attacco di cefalea a grappolo e nell'emicrania cronica parossistica. Costituiscono ancora una classe di farmaco di prima scelta per gli attacchi di intensità lieve-moderata. Va tenuto conto però che il loro cattivo uso o abuso può essere di per sé causa di cefalea.

Antiemetici

Alcune fenotiazine (es. prometazina 25 mg i.m.) contribuiscono a diminuire i sintomi dell'attacco emicranico proprio per le loro spiccate proprietà antiemetiche. Analogo discor-

so per la metoclopramide (5-10 mg i.m.) che ha anche azione facilitante l'assorbimento degli analgesici e degli ergot-derivati. Il domperidone, bloccante periferico post-sinaptico dei recettori dopaminergici D2, agisce anch'esso sulla componente vegetativa che spesso accompagna l'attacco emicranico.

Sedativi

Le benzodiazepine in generale (10 mg/die i.m.), oltre che possedere una azione sedativa ed antitensiva assai utile nel momento di allarme durante la crisi emicranica, agiscono aumentando l'azione inibitoria gabaergica a livello centrale e diminuiscono l'attività catecolaminergica. Anche i barbiturici vengono utilizzati, spesso associati nei preparati commerciali ad analgesici e caffeina.

È stato anche suggerito l'uso di clorpromazina (5-20 mg/die i.v.) durante il cosiddetto stato di male emicranico.

Corticosteroidi

Utili in particolare nello stato di male emicranico (es. desametasone 8-12 mg/die i.m.), essi agiscono a vari livelli:

- a. si inseriscono nella "cascata dell'acido arachidonico" a livello delle fosfolipasi e bloccano la sintesi delle prostaglandine;
- b. bloccano il release degli enzimi lisosomiali, delle chinine, dell'istamina, della serotonina, ecc., che hanno un ruolo determinante nella permeabilità e nella motilità vascolare.

I triptani

Il secolo scorso si è chiuso con l'avvento di questi farmaci che hanno costituito una terapia di svolta nel trattamento dell'emicrania.

La sintesi e l'impiego clinico del primo triptano (sumatriptan) hanno incoraggiato la ricerca stimolandola ad un rinnovato sforzo in un campo che, assai importante dal punto di vista clinico, era invece rimasto trascurato per molti anni per quel che riguarda la ricerca. Questi composti, del tutto nuovi, hanno rappresentato un fondamentale salto di qualità nella terapia dell'emicrania e il sumatriptan ha costituito il prototipo dei cosiddetti agonisti recettoriali specifici della serotonina. Tali farmaci hanno quindi un'azione mirata sui recettori 5HT_{1B-D} periferici e centrali di uno dei neurotrasmettitori più coinvolti nella patogenesi dell'emicrania e non sono quindi degli antidolorifici come i precedenti farmaci considerati.

Dopo il sumatriptan sono stati posti in commercio i "triptani di seconda generazione" come lo zolmitriptan, il rizatriptan, l'eletriptan, l'almotriptan e il frovatriptan.

Ecco una sintesi delle varie composizioni in commercio:

- Sumatriptan (50-100 mg per os; 25 mg per via rettale; 6 mg per via sottocutanea; 20 mg per via intranasale)
- Zolmitriptan (2.5 mg per os in formulazione rapimelt per via linguale)
- Rizatriptan (10 mg per os e in wafer per via linguale)
- Eletriptan (20-40 mg)
- Frovatriptan (2,5 mg per os)
- Almotriptan (12,5 mg per os)

Un'interessante novità per il futuro è costituita dalla nuova filosofia di trattamento del paziente emicranico definita "terapia stratificata" nata dalle osservazioni ricavate dall'impiego di un nuovo strumento di valutazione dei pazienti con cefalea chiamato MIDAS (Migraine Disability Assessment) e dal rinnovato interesse per la disabilità imposta a questi pazienti dal mal di testa.

Il MIDAS è stato validato per il nostro Paese presso il Centro Regionale per la diagnosi e cura delle Cefalee dell'IRCCS C. Besta di Milano. Esso si è già dimostrato affidabile in diversi studi inglesi e americani: grazie a questo test diventa possibile distinguere i pazienti con emicrania invalidante da quelli affetti da altre forme di cefalea. Il test è di semplice somministrazione e viene compilato dallo stesso paziente. Sulla base di cinque domande che indagano tre aspetti della vita (nucleo familiare, socialità e tempo libero), si è in grado di avere una precisa quantificazione del grado di disabilità del paziente. Con la "terapia stratificata" tramonterà l'utilizzo ad ombrello, il misuso e il conseguente abuso di farmaci nell'emicranico, con il MIDAS sarà possibile individuare fin dall'inizio in quali pazienti il dolore si associa ad una grave disabilità con ridotta qualità di vita necessitando quindi di un'adeguata terapia e in quali invece le limitazioni in campo socio-professionale non sono tali da giustificare un certo tipo di trattamento, nonostante quanto lamentato dal paziente stesso: in tal senso il MIDAS facilita la comunicazione medico/paziente e in ultima analisi fornisce la base per la messa a punto di linee guida terapeutiche fondate sulla realtà clinica del paziente e non sull'interpretazione soggettiva del medico.

Il miglioramento delle terapie andrà certamente di pari passo ad una maggiore presa di coscienza da parte dei pazienti della necessità di ricorrere alla consultazione del medico per la risoluzione della loro patologia: secondo recenti indagini nel nostro Paese la percentuale di consultazioni presso il medico di base si attesta attorno a valori del 53%, ma solo il 7,7% dei medici intervistati dichiara di visitare regolarmente pazienti emicranici nel proprio ambulatorio e soltanto il 40% di essi asserisce di aver visto più di 20 pazienti nel corso della sua pratica professionale, mentre una percentuale equivalente non ne ha mai visto nessuno o non più di 10 e un esiguo 20% ne visita fra 10 e 20.

Alla base di questa discrepanza si pone quello che è stato definito “fenomeno dell’iceberg”, un modello di rappresentazione statistica che indica come in Italia per ben il 53% delle donne e il 66% dei maschi affetti manchi una diagnosi di emicrania, nonostante che il 44% delle donne e il 37% dei maschi siano stati visitati almeno una volta nella loro vita per dolore al capo.

I triptani sono quindi una terapia di prima scelta nel trattamento dell’emicrania ad intensità media e severa.

Va ricordato che anche questi farmaci hanno effetti collaterali (la cosiddetta “sindrome da triptani”) e che sono controindicati in pazienti cardiopatici e ipertesi. Vanno quindi utilizzati sotto controllo dello specialista o del medico di famiglia.

Trattamento dell’attacco

Ridurre l’intensità del dolore e dei sintomi associati e se possibile bloccare completamente l’attacco in tempi brevi in modo di permettere la ripresa delle attività quotidiane: sono questi i requisiti di una efficace terapia sintomatica. La terapia dell’attacco è necessaria in tutti i pazienti emicranici.

Esistono varie classi di farmaci da utilizzare: FANS/ analgesici e prodotti di combinazione (farmaci aspecifici); ergotaminici e triptani (farmaci specifici per l’Emicrania)^{1,2,3}.

FANS

Tra i FANS possono essere efficaci alcuni prodotti da banco (come l’ibuprofene) o da prescrizione (come diclofenac). Di seguito sono riportati i farmaci la cui efficacia è dimostrata da studi scientifici e che sono più comunemente utilizzati.

Acido acetilsalicilico, ibuprofene e paracetamolo sono farmaci economici, molto diffusi come prodotti da banco, e rappresentano una buona opzione per un trattamento di pri-

ma linea. Acido acetilsalicilico e ibuprofene devono essere usati con cautela in pazienti con asma e ulcera peptica⁴

Tre studi RCT hanno evidenziato che il 48-52% dei pazienti emicranici presenta pain-relief a 2 h dopo la assunzione di Acido acetilsalicilico 900-1000 mg.⁵⁻⁷ La combinazione di paracetamolo 1000 mg, Acido acetilsalicilico 1000 mg e caffeina 260 mg può essere più efficace di Acido acetilsalicilico 500 mg o sumatriptan 50 mg in pazienti con emicrania lieve o moderata⁸

In un RCT, ibuprofene 200-400 mg ha indotto pain-relief a 2 h nel 41% dei pazienti con emicrania, anche se l'effetto sulle forme di intensità iniziale severa è stato apprezzato solo con la dose di 400 mg.⁹ Ibuprofene 400 mg è efficace come Acido acetilsalicilico 1000 mg o sumatriptan 50 mg in termini di pain-relief a 2 h.⁵ Ketoprofene 75-150 mg ha indotto pain-relief a 2 h nel 62% dei pazienti¹⁰.

Diclofenac, flurbiprofene, ibuprofene e naprossene sono farmaci previsti per il trattamento acuto nell'emicrania. In particolare il diclofenac supposte 100 mg è indicato per alleviare il dolore in presenza di vomito e nausea¹¹. Il paracetamolo 1000 mg ha dimostrato in un RCT di indurre pain relief a 2 h nel 58.7 % dei pazienti con attacchi di emicrania di intensità moderata.¹².

Una revisione sistematica di 5 RCT ha evidenziato che l'ibuprofene 200 e 400 mg è superiore al placebo nel pain relief ad 2 h (200 mg NNT=8; 400 mg NNT=1.89) e nel pain free a 2 h (200 mg NNT=13; 400 mg NNT= 2.15) in attacchi di emicrania moderata o severa. Inoltre, alla dose di 400 mg riduce nel 30% dei casi la fotofobia e nel 49% la fonofobia. Nessuna differenza con il placebo invece per quanto concerne il 24 h-sustained pain free¹³.

In un RCT (n=155) sul trattamento di attacchi consecutivi di emicrania lieve-moderata, il diclofenac epolamina (65 mg) ha evidenziato un pain free a 2 h superiore rispetto al placebo (45.8% vs 25.1%, $p < 0.0001$) con riduzione di fotofobia e disabilità lavorativa¹⁴.

Gli inibitori delle ciclossigenasi 2 sono risultati efficaci nel trattamento acuto dell'emicrania moderata o severa. In un RCT multicentrico (n=337) l'inibitore delle COX2 GW406381 (70 mg) ed il naprossene sodico (825 mg) hanno dimostrato una superiorità nel pain relief a 2 h rispetto al placebo (50% e 56%, rispettivamente, vs 35%; $p = 0.032$ e $p = 0.005$) ed in endpoint secondari quali pain relief a 1.5 e 4 h, pain free a 1,1.5, 3 e 4 h e presenza di sintomi associati¹⁵.

FANS/Analgesici utili nell'attacco emicranico e dosi consigliate

- ASA 900-1000 mg per os (anche in associazione a metoclopramide)
- Acetilsalicilato di lisina 1000 mg i.m.
- Paracetamolo 1000 mg per os o per via rettale
- Diclofenac 50-100 per os; 75 mg i.m.
- Ibuprofene 400-1200 mg per os
- Naprossene 500- 750 mg per os
- Ketoprofene 100 mg per os, per via rettale o i.m.
- Ketorolac 10 mg per os o i.m.

Alcuni soggetti rispondono molto bene all'indometacina (25-100 mg per os o per via rettale; 50 mg i.m.) oppure alla nimesulide. Per entrambi i farmaci non esiste però una chiara evidenza da studi controllati. Non sono in genere utili il tramadolo, la codeina e gli oppioidi, che sono da evitare anche per il rischio di assuefazione. Non bisogna dimenticare che i FANS non sono scevri da effetti collaterali anche seri e da controindicazioni che ne limitano l'uso in sottogruppi di pazienti.

Effetti collaterali comuni (singola somministrazione)

- Nausea
- Vertigini
- Dolore addominale
- Diarrea
- Dispepsia
- Flatulenza
- Vomito
- Eruzioni cutanee

Possibili danni da uso cronico

- Gastrite
- Ulcera peptica
- Lesione esofagea
- Ipertransaminasemia
- Menorragie

Controindicazioni

- Ulcerazione gastrica o duodenale in atto o sanguinamento in atto di altra natura
- Gravidanza accertata o presunta
- Allattamento
- Accertata ipersensibilità ai FANS

Farmaci di combinazione

Alcuni FANS si trovano in commercio in associazione con caffeina, butalbital o codeina: tali associazioni sono sconsigliate per il rischio di maggiori effetti collaterali e per l'alta probabilità di indurre assuefazione/cronicizzazione (vedi Cefalee croniche e "overuse" di farmaci). Possono essere utili associazioni con antiemetici (metoclopramide).

Un RCT multicentrico (n=297) sul trattamento di attacchi successivi di emicrania di intensità moderata o severa, ha dimostrato che l'associazione di indometacina (25 mg), proclorperazina (2 mg) e caffeina (75 mg) possiede una ef-

ficacia equivalente a sumatriptan 50 mg nel pain free a 2 h, con una maggiore incidenza però di eventi avversi farmaco-correlati (16% vs 10%).(16)

Combinazione triptani-FANS

Due RCT (n=658; n=647) hanno dimostrato la superiorità della combinazione in singola compressa di sumatriptan 85 mg + naprossene 500 mg rispetto al placebo nel trattamento precoce dell'attacco emicranico in termini di pain free a 2 h (52% vs 17% e 51% vs 15%; $p < 0.001$), con una differenza di efficacia apprezzabile già dopo 30 min ($p < 0.001$), protratta nelle 24 ore ($p < 0.001$) e con scomparsa dei sintomi associati dopo 2 h ($p < 0.001$)¹⁷.

La combinazione almotriptan 12.5 mg/aceclofenac 100 mg (n=112) non si è dimostrata superiore alla combinazione almotriptan 12.5 mg/placebo in termini di sustained pain free 2-24 h¹⁸.

Altri Fans (acido tolfenamico, diclofenac, naprossene, flurbiprofene) possono essere usati nel trattamento acuto dell'emicrania

GPP

Il paracetamolo 1000 mg è raccomandato nel trattamento acuto dell'emicrania lieve o moderata

B

Approfondimenti: Gli studi comparativi

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) ed i triptani sono comunemente usati per il trattamento degli attacchi di emicrania acuta. L'Acido acetilsalicilico è ampiamente accettato come opzione di trattamento acuto dell'attacco emicranico, anche di elevata intensità.

Una metanalisi di 3 RCT di comparazione dell'efficacia e della sicurezza dell'Acido acetilsalicilico effervescente 1.000 mg (EASA) rispetto a sumatriptan 50 mg ed al placebo in singolo paziente ha dimostrato una superiorità dei farmaci in ter-

mini di pain relief e pain free a 2 h ($p < 0.001$), senza però evidenziare differenze significative di efficacia tra EASA e sumatriptan sul dolore o sui sintomi associati. Per EASA, il pain relief a 2 h è risultato pari al 51.5% (95% CI: 46.6-56.5%), il pain free a 2 h pari al 27.1% (95% CI: 22.6-31.4%), 24 h-sustained pain free pari al 23.5% (95% CI: 19,3-27,7%). Per sumatriptan 50 mg invece le percentuali di risposta sono state rispettivamente il 46.6% (95% CI: 40.0-53.2%), il 29% (95% CI: 23.0-34.9%), e 22.2% (95% CI: 16.7-27.6%). Il trattamento con l'EASA è risultato associato ad una minore incidenza di eventi avversi rispetto a sumatriptan. La meta-analisi suggerisce pertanto che i pazienti emicranici dovrebbero utilizzare EASA come primo approccio, impiegando un triptano in caso di mancata risposta.¹⁹

È stata condotta una revisione sistematica di 13 RCT sull'efficacia e tollerabilità dell'Acido acetilsalicilico 900 mg o 1000 mg per il trattamento acuto dell'emicrania nell'adulto, sia da sola che in combinazione con antiemetico (metoclopramide 10 mg) verso placebo o altri interventi attivi (sumatriptan, zolmitriptan, ibuprofene, paracetamolo + codeina, ergotamina + caffeina). Tutti i trattamenti attivi sono risultati più efficaci del placebo. Acido acetilsalicilico verso placebo ha evidenziato un NNT di 8.1, 4.9 e 6.6 rispettivamente per pain free 2 h, headache relief a 2 h e headache relief 24 h, mentre l'associazione con metoclopramide ha evidenziato un NNT di 8.8, 3.3 e 6.2, rispettivamente. Il sumatriptan 50 mg non ha evidenziato differenze rispetto all'Acido acetilsalicilico da solo per il pain relief 2 h ed il pain free 2 h mentre il sumatriptan 100 mg è risultato più efficace della combinazione Acido acetilsalicilico + metoclopramide per il pain free (ma non pain relief) a 2 h.

L'acido acetilsalicilico da solo (ed ancora di più in associazione alla metoclopramide) è risultato superiore al placebo verso nausea e vomito. Gli eventi avversi, generalmente lievi e transitori, sono stati leggermente più frequenti con

l'Acido acetilsalicilico rispetto al placebo, ma meno comuni che con sumatriptan 100 mg.²⁰.

Acido acetilsalicilico 1000 mg presenta una efficacia simile a sumatriptan 50 mg o 100 mg nel trattamento acuto dell'emicrania. L'associazione con metoclopramide 10 mg ne aumenta l'efficacia su nausea e vomito.

A

FANS/analgesici

Acido acetilsalicilico 900-1000:

L'acido acetilsalicilico 900-1000 mg è raccomandato per il trattamento acuto in pazienti con emicrania di qualsiasi intensità

A

L'ibuprofene 400 mg è raccomandato per il trattamento acuto in pazienti con emicrania

B

Diclofenac epolamina (65 mg) è raccomandato per il trattamento acuto

B

Combinazioni FANS/triptani

Il Sumatriptan 85 mg + naprossene sodico 500 mg è raccomandato nel trattamento precoce dell'emicrania

B

Almotriptan 12.5 mg in combinazione con aceclofenac 100mg non è superiore alla combinazione almotriptan 12.5 mg + placebo

D

Ergotaminici

Questa classe di farmaci è ormai in disuso ed è stata soppiantata dai triptani. Anche se si tratta di farmaci ad azione antiemcranica specifica le caratteristiche farmacologiche, gli effetti collaterali e i potenziali rischi collegati al loro uso cronico (che nel loro complesso sono noti come “ergotismo”), ne sconsigliano l’uso. Essi vanno riservati solo a pazienti resistenti a tutti gli altri sintomatici, che non presentano le note controindicazioni e con bassa frequenza di episodi di cefalea (alta percentuale di “overuse”, vista anche l’associazione con la caffeina nelle compresse e nelle supposte in commercio in Italia).

L’ergotamina è più efficace del placebo ma meno efficace nel sollievo dei sintomi nell’emicrania acuta rispetto a triptani, FANS, isometeptene o oppioidi. Non è ben tollerata. L’associazione dell’ergotamina con la caffeina è meno efficace dell’eletriptan nel pain relief e nel pain free²¹.

Inoltre l’ergotamina può indurre nausea, vomito, dolore addominale e crampi muscolari. Non deve essere utilizzata nei pazienti con malattie cerebrovascolari e cardiovascolari⁴.

Effetti collaterali (singola assunzione)

- Nausea/vomito, dolori addominali
- Acroparestesie, crampi agli arti
- Tremori, sincope

Effetti collaterali (uso cronico)

- Cefalea cronica quotidiana
- Claudicatio intermittens, acrocianosi
- Senso costante di nausea
- Ulcerazioni rettali
- Neuropatia ischemica
- Fibrosi pleura/pericardio/retroperitoneo

Controindicazioni

- Patologie cardiovascolari
- Patologie epatiche e renali
- Uso contemporaneo di eritromicina, metisergide, triptani

L'ergotamina non è raccomandata in pazienti con emicrania acuta

A

Oppioidi

Una metanalisi condotta su 11 RCT per valutare l'efficacia e la tollerabilità della meperidina 50-100 mg im nel trattamento acuto dell'emicrania rispetto a diidroergotamina 0.5-1 mg im/ev, metoclopramide 10 mg ev e ketorolac 30-60 mg im, ha dimostrato che la meperidina ha efficacia simile al ketorolac ma inferiore alla diidroergotamina (OR 0.30, 95%CI: 0.09-0.97; $p = 0.040$) e tendenzialmente inferiore agli antiemetici, manifestando inoltre più frequente incidenza di sedazione e vertigini rispetto alla diidroergotamina. Questi dati suggeriscono di preferire alternative alla meperidina nel trattamento iniettivo dell'attacco emicranico²².

In un singolo RCT condotto su un campione di 34 pazienti, il tramadolo, un oppioide atipico, alla dose 100 mg ev si è dimostrato superiore al placebo per il pain relief ad 1 h (70.6% vs 35.3%; $p = 0.040$) ma non per il pain free ad 1 h nel trattamento acuto dell'attacco, mostrando buona tollerabilità²³.

Gli analgesici oppioidi non dovrebbero essere utilizzati di routine per il trattamento dei pazienti con emicrania acuta a causa del potenziale sviluppo di una cefalea da abuso.

D

Oppioidi - Raccomandazioni

D

La Meperidina non è raccomandabile nel trattamento iniettivo dell'attacco acuto di emicrania

C

Il Tramadolo 100 mg ev si è dimostrato efficace per il pain relief ad 1 h ma non per il pain free ad 1 h nel trattamento acuto dell'attacco

- Nessuna evidenza è stata identificata sull'efficacia di COX₂ inibitori, corticosteroidi, indometacina o oppioidi.
- In tutti i trattamenti acuti per l'emicrania esiste un rischio di cefalea da abuso, in special modo per gli oppioidi

Neurolettici e antipsicotici

Diversi studi suggeriscono che le fenotiazine siano tra i neurolettici più efficaci nel trattamento acuto dell'emicrania. Una metanalisi ha preso in considerazione 13 RCT sull'efficacia delle fenotiazine (clpromazina, proclorperazina, metotrimeprazina) per via parenterale rispetto al placebo e ad altri agenti attivi (metoclopramide, sumatriptan, ketorolac, meperidina, valproato) per via parenterale, nel trattamento acuto dell'emicrania. Le fenotiazine sono risultate più efficaci del placebo per il pain relief (OR 15.02, CI 95%: 7.57-29.82) e per il successo clinico (OR 8.92, IC 95%: 4.08-19.51) e più efficaci di altri agenti attivi (OR 2.04, CI 95%: 1.25-3.31) e del sottogruppo metoclopramide (OR 2.25, 95% CI: 1.29-3.92) per il successo clinico, ma non per il pain relief. Il tasso di successo clinico per le fenotiazine è stato pari al 78% (95% CI 74-82)²⁴.

Un RCT condotto su 70 pazienti per il trattamento acuto dell'emicrania in pronto soccorso, ha dimostrato la superior-

rità della proclorperazina 10 mg ev rispetto alla prometazina 25 mg ev per il pain relief a 30 ($p = 0.006$) ma non a 60 minuti, con minore incidenza di sonnolenza²⁵.

Un RCT ($n=77$) di confronto tra proclorperazina 10 mg e.v. e metoclopramide 20 mg e.v (entrambe associate a difenidramina 25 mg e.v.) nel trattamento acuto dell'emicrania in pronto soccorso non ha evidenziato differenza di efficacia tra le 2 molecole per quanto riguarda la intensità del dolore a 1, 2 e 24 h, segnalando una maggiore incidenza di eventi avversi per la proclorperazina (46% vs 32%) ma con simile incidenza di acatisia e sonnolenza.²⁶

Nessuna differenza di efficacia su dolore e nausea né di tollerabilità è emersa tra olanzapina 10 mg im e droperidolo 5 mg im in un RCT su 87 pazienti ricoverati al pronto soccorso per cefalea primaria.²⁷

Neurolettici - Raccomandazioni

Le Fenotiazine dovrebbero essere considerate nel trattamento acuto dell'emicrania

B

L'Olanzapina 10mg im e il Droperidolo 5 mg im hanno la stessa efficacia nel trattamento acuto in pronto soccorso

C

Steroidi

Una metanalisi di 7 RCT (dipartimenti di emergenza) ha evidenziato che la somministrazione parenterale di desametasone in singola dose per la terapia acuta dell'emicrania, in aggiunta alla terapia standard, è associata ad una riduzione del 26% della recidiva della cefalea (NNT = 9) entro 72 h (RR: 0.74, IC 95% : 0.60-0.90; $p = 0.003$), non offrendo invece vantaggi rispetto al placebo in termini di efficacia sul dolore²⁸.

Una ulteriore metanalisi di 7 RCT (dipartimenti di emergenza) ha dimostrato che la somministrazione aggiuntiva di desametasone alla terapia antiemicranica standard determina una modesta ma significativa riduzione della percentuale di pazienti con emicrania moderata o grave in un follow up a 24-72 h. (RR = 0.87, 95% CI = 0.80-0.95; riduzione rischio assoluto = 9.7%)²⁹.

Un RCT (n=63) ha dimostrato che la somministrazione aggiuntiva di desametasone 8 mg per os in emicranici trattati in pronto soccorso con fenotiazine ev per il trattamento acuto dell'attacco non modifica il tasso di recidiva dell'emicrania rispetto al placebo (27% vs 39%; RR: 0.69, 95% CI 0.33-1.45; p = 0.47) né influenza l'eventuale utilizzo di analgesici aggiuntivi³⁰.

Analogamente, un altro RCT condotto su 126 emicranici in pronto soccorso trattati con terapia acuta di vario genere (ergot, antiemetici, neurolettici, antistaminici, FANS, oppioidi) ha confermato che l'aggiunta di desametasone 15 mg ev non modifica il tasso di recidiva rispetto al placebo a 48-72 h (22% vs 32%; (OR = 0.6; 95% CI: 0.3-1.3)³¹.

Steroidi - Raccomandazioni

C

Il Desametasone in aggiunta alla terapia standard determina una riduzione della recidiva della cefalea a 72 ore.

Antiemetici

La proclorperazina (3-6 mg per os) o il domperidone (10 mg per os, 30 mg rettale), possono essere utilizzati per i sintomi di nausea e vomito in corso di emicrania.

La metoclopramide 10 mg ed il domperidone 20 mg sono utilizzati anche come procinetici per lo svuotamento gastrico³².

Gli antiemetici orali e rettali possono essere utilizzati in pazienti con emicrania acuta per ridurre i sintomi di nausea e vomito e per promuovere lo svuotamento gastrico.

D

Una RS di 6 RCT ha valutato l'efficacia della combinazione di Acido acetilsalicilico (dosi variabili da 650 a 900 mg) e metoclopramide 10 mg nel trattamento acuto dell'emicrania³³. La combinazione è risultata superiore al placebo in termini di pain relief a 2 h in 4 RCT, inferiore a sumatriptan 100 mg in 1 RCT e ad esso equivalente in 1 RCT e sempre superiore alla diidroergotamina mesilato 5 mg. La combinazione non ha dimostrato superiore efficacia rispetto a Acido acetilsalicilico 650 mg in un RCT di piccole dimensioni.

La combinazione di Acido acetilsalicilico e metoclopramide può essere utilizzata per il trattamento acuto dell'emicrania

B

Una revisione sistematica di 3 RCT ha comparato la efficacia e la sicurezza della combinazione di metoclopramide per os + acido acetilsalicilico (o altro analgesico) rispetto a triptani in monoterapia nel trattamento acuto dell'emicrania. I triptani sono risultati di efficacia pari o superiore alla combinazione metoclopramide + analgesico in tutti gli endpoint primari e secondari, inclusi i sintomi di nausea e vomito. La combinazione metoclopramide + analgesico non ha prodotto eventi avversi di rilievo. La revisione conclude che la combinazione metoclopramide + analgesico, pur presentando una efficacia lievemente inferiore, può rappresentare una alternativa valida ed economica in pazienti con controindicazione per i triptani.³⁴

Un RCT ha comparato l'efficacia della metoclopramide 10 mg in infusione (15 min) vs metoclopramide 10 mg in bolo (< 2 min) non evidenziando differenze di efficacia in termi-

ni di headache score ma con una maggiore incidenza di acatisia quando somministrata in bolo (29.3% vs 6.5%, $p=0.001$)³⁵.

B

Le combinazioni fisse di analgesici/antiemetici possono essere utilizzate per il trattamento di pazienti con attacchi di emicrania acuta.

Combinazione FANS/Antiemetici

B

La Metoclopramide + analgesico può rappresentare una alternativa valida ed economica in pazienti con controindicazione per il triptani

Una revisione sistematica di 4 RCT ha valutato l'efficacia e la sicurezza di impiego del dipirone nel trattamento acuto di cefalee primarie in adulti e bambini. Nella cefalea di tipo tensivo episodica il dipirone per os alle dosi di 0.5 g e 1 g è risultato superiore al placebo nel sollievo dal dolore a 2 h ed alla dose di 1 g superiore anche all'acido acetilsalicilico. Inoltre, alla dose di 1 g per via endovenosa ha dimostrato una superiorità rispetto al placebo nella risoluzione completa del dolore a 30 minuti ed 1 h sia per la cefalea di tipo tensivo episodica che per l'emicrania. Non sono emerse differenze significative di incidenza di eventi avversi tra dipirone, acido acetilsalicilico e placebo né casi di agranulocitosi.³⁶

Il propofol (anestetico e sedativo) è stato proposto per il trattamento della cefalea cronica quotidiana. Un RCT su 87 pazienti ha confrontato l'efficacia di una singola dose endovenosa di propofol 2.4 mg/kg verso midazolam 35 mg/kg nella riduzione della disabilità connessa a cefalea cronica quotidiana dopo 30 giorni dal trattamento, dimostrando una riduzione statisticamente significativa della Headache Disability Inventory pari a 9.7 punti solo per propofol a 30 gg ($p=0.009$). Tale riduzione non è però clinicamente significativa dal momento che non si associa a riduzione di intensità del dolore o di consumo di analgesici.³⁷

Raccomandazioni

Nei pazienti con cefalea di tipo tensivo episodica il dipirone per os può essere somministrato per sollievo dal dolore a 2 ore alla dose di 1 g per via endovenosa, determina la risoluzione completa del dolore a 30 minuti ed 1 h sia per la cefalea di tipo tensivo episodica che per l'emicrania

C

Il Propofol 2.4 mg/kg può essere somministrato in pz con cefalea cronica quotidiana per ridurre la disabilità

D

Triptani

I triptani sono agonisti dei recettori per la serotonina di tipo 5-HT_{1B/D} e rappresentano la principale classe di farmaci specifici per l'emicrania in grado di interferire con i meccanismi fisiopatogenetici dell'attacco. Sono anche caratterizzati dal più favorevole profilo rischio/beneficio tra i farmaci sintomatici disponibili.

I Triptani determinano un significativo pain relief a 2 h nei pazienti con emicrania acuta e migliorano la qualità della vita³⁸⁻⁴²

Triptani vs farmaci da banco

Il sumatriptan 100 mg risulta meno efficace nel sollievo dal dolore rispetto all'Acido acetilsalicilico 900 mg e metoclopramide 10 mg in pazienti dopo il primo attacco di emicrania⁴¹. Anche la dose 50 mg risultata meno efficace nel sollievo dal dolore a 2 ore rispetto all'associazione Acido acetilsalicilico 1000 mg, paracetamolo 1000 mg e caffeina 260 mg in pazienti con cefalea da media a moderata^{8,41}. Il sumatriptan risulta essere equipotente all'Acido acetilsalicilico 1000 mg e all'ibuprofene 400 mg nel pain relief a 2 h, ma più efficace dell'Acido acetilsalicilico nel pain free a 2 h (37.1% vs 27.1%)⁵.

Triptani vs derivati dell'ergotamina

Eletriptan 40 mg e 80 mg presentano un migliore pain relief e pain free a 2 ore rispetto alla combinazione di ergotamina 1 mg e caffeina 100 mg.³⁹.

Triptani vs Triptani

Una ampia metanalisi di 53 RCT ha comparato le attività di tutti i triptani orali (con l'eccezione del frovatriptan) rispetto al sumatriptan 100 mg (vedi tabella 6)⁴³.

Pain relief a 2 h

Rizatriptan 10 mg ed eletriptan 80 mg presentano una risposta pain relief a 2 h migliore rispetto al sumatriptan 100 mg.⁴³

Pain free a 2 h

Rizatriptan 10 mg, eletriptan 80 mg e almotriptan 12.5 mg presentano una risposta pain free a 2 h migliore rispetto sumatriptan 100 mg.⁴³.

Il rizatriptan 10 mg (NNT 3.1) ha dimostrato una migliore risposta pain free a 2 h rispetto al sumatriptan 50 mg (NNT 4.0), sumatriptan 100 mg (NNT 4.3) e naratriptan 2.5 mg (NNT 9.2)³⁸.

Il frovatriptan 2.5 mg è risultato superiore al placebo nel pain free a 2 h (RR 3.70, 95% CI 2.59-5.29; $p < 0.0001$) ed a 4 h (RR 2.67, 95% CI 2.21-3.22; $p < 0.0001$)⁴⁴.

Tassi di recidiva a 2 -24 ore.

Il raffronto dei tassi di recidiva fra i diversi triptani è difficile in quanto triptani meno potenti, efficaci su emicrania di intensità più lieve, tendono ad avere tassi di recidiva inferiori dal momento che le emicranie lievi hanno meno probabilità di recidivare. Rispetto al sumatriptan 100 mg (30%, 95%CI 27-33) i tassi di recidiva sono inferiori per eletriptan 40-80 mg e maggiori per rizatriptan 5 e 10 mg⁴⁴. Il rischio di recidiva nella 24 ore è inferiore per frovatriptan 2.5 mg (RR

Tabella 6 Comparazione della efficacia e tollerabilità per orale triptans versus 100 mg sumatriptan

	sollevio iniziale 2h	Mancanza del dolore duratura	Consistenza	Tollerabilità
Sumatriptan 25 mg	-	=/-	-	+
Sumatriptan 50 mg	=	=	=/-	=
Zolmitriptan 2.5 mg	=	=	=	=
Zolmitriptan 5 mg	=	=	=	=
Naratriptan 2.5 mg	-	-	-	++
Rizatriptan 5 mg	=	=	=	=
Rizatriptan 10 mg	+	+	+ (+)	=
Eletriptan 20 mg	-	-	-	=
Eletriptan 40 mg	=/+	=/+	=	=
Eletriptan 80 mg	+ (+)	+	=	-
Almotriptan 12.5 mg	=	+	+	++

= indica nessuna differenza quando comparato con Sumatriptan 100 mg

+ iindica miglioramento quando comparato con Sumatriptan 100 mg

- iindica peggioramento quando comparato con Sumatriptan 100 mg

Tabella da Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 2001; 358(9294): 1674.

0.74, 95%CI 0.59-0.93, p = 0.009) ma il dato va considerato con cautela in virtù della intensità della cefalea⁴⁴.

Tassi di sustained pain free

Rispetto al sumatriptan 100 mg (30%, 95%CI 27-33), i tassi di sustained pain free sono maggiori per eletriptan 80 mg, rizatriptan 10 mg ed almotriptan 12.5 mg ed inferiori per eletriptan 20 mg.⁴³.

Riproducibilità della risposta (“consistency”)

I triptani inducono il pain relief a 2 h in almeno 1 attacco su 3 nel 79-89% dei pazienti rispetto al 50% del placebo, in 2 su 3 nel 47-72% (placebo 17-33%) ed in 3 su 3 nel 16-47% (placebo 9%)⁴³.

I triptani inducono il pain free a 2 ore nel 51-59% dei pazienti (placebo 18%). Il sustained pain free in 2 attacchi su 3 è stato ottenuto nel 14-42% dei pazienti (placebo 3-13%) ed in 3 su 3 nel 1-17% (placebo < 2%)⁴³.

La massima consistency della risposta, rispetto al placebo, è ottenuta con sumatriptan 100 mg e almotriptan 12.5 mg⁴³.

Eventi avversi

Il sumatriptan 100 mg presenta eventi avversi, sottratto il placebo, nel 13% dei trattati (95% CI 8-18). Percentuali simili caratterizzano i rimanenti triptani con l'eccezione di naratriptan 2.5 mg e almotriptan 12.5 mg che presentano percentuali inferiori anche se non statisticamente significative⁴³.

Raccomandazioni sull'uso dei triptani

I triptani sono controindicati in pazienti con cardiopatia ischemica, precedente infarto miocardico, vasospasmo coronarico o ipertensione severa o incontrollata. Devono essere usati con cautela nell'emicrania emiplegica⁴.

I Triptani orali sono raccomandati per il trattamento acuto nei pazienti con emicrania di tutti gradi di severità se in precedenza gli attacchi non sono stati controllati con semplici analgesici.

Almotriptan 12.5 mg, Eletriptan 40-80 mg, Frovatriptan 2,5 mg e Rizatriptan 10 mg e Sumatriptan 100 mg sono i Triptani orali da preferire per il trattamento acuto dell'emicrania

A

La risposta individuale ai triptani è idiosincrasica. I pazienti che non rispondono ad un triptano possono rispondere bene ad un triptano differente⁴⁵.

Ad un paziente che non abbia risposto ad un triptano dovrebbe essere prescritto un triptano alternativo.

B

I triptani dovrebbero essere assunti non durante l'aura ma in corrispondenza o subito dopo l'inizio della fase algica dell'attacco emicranico¹¹.

I triptani dovrebbero essere assunti in corrispondenza o subito dopo l'inizio della fase algica dell'attacco emicranico.

D

Triptani e combinazioni di FANS

Due RCT hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di una combinazione a dose fissa di sumatriptan 85 mg e naprossene sodico 500 mg verso placebo e verso monoterapia con sumatriptan o naprossene nel trattamento acuto dell'emicrania⁴⁶. Nel primo RCT le percentuali di pain relief a 2 h sono risultate 65% per la combinazione sumatriptan/naprossene, 55% per sumatriptan, 44% per naprossene e 28% per il placebo ($p < 0.001$ per la combinazione sumatriptan/naprossene ed i farmaci in monoterapia vs placebo; $p = 0.009$ per la combinazione sumatriptan/naprossene vs sumatriptan monoterapia). Le percentuali di pain relief a 2 h nello studio 2 sono risultate rispettivamente 57%, 50%, 43% e 29% ($p = 0.03$ per la combinazione sumatriptan/naprossene ver-

so sumatriptan monoterapia). Nel sustained pain free a 24 h la combinazione sumatriptan/naprossene (25%) è risultata significativamente più efficace del sumatriptan in monoterapia (16%, $p<0.001$), del naprossene in monoterapia (10%, $p<0.001$) e del placebo (8%, $p<0.001$) nello studio 1, mentre nello studio 2 le percentuali corrispondenti sono state 23% per la combinazione sumatriptan/naprossene, 14% per sumatriptan in monoterapia ($p<0.001$), 10% per naprossene in monoterapia ($p<0.001$) e 7% per il placebo ($p<0.001$).

C La combinazione sumatriptan 50-100 mg e naprossene sodico 500 mg può essere utile nel trattamento acuto dell'emicrania in particolare in attacchi prolungati associati a recidiva.

Effetti Collaterali

- Senso di oppressione al torace o al collo (“triptan chest syndrome”)
- Calore o arrossamento al collo e al volto
- Mialgia, crampi, parestesie
- Sonnolenza
- Astenia
- Sensazione vertiginosa
- Agitazione

Controindicazioni

- Patologie cardiovascolari: ischemia miocardica, angina di Prinzmetal, ictus, ipertensione arteriosa non controllata
- Gravi patologie epatiche e renali
- Uso contemporaneo di SSRI, inibitori delle MAO, ergotaminici, metisergide

I triptani sono farmaci essenzialmente ben tollerati e sicuri. I sintomi a carico del Sistema Nervoso Centrale sono in genere di lieve entità e di breve durata e non indicano danni neurologici. I sintomi che caratterizzano la “triptan chest Syndrome” non corrispondono a meccanismi patologici a livello cardiaco: effetti collaterali cardiovascolari significativi sono stati osservati in una percentuale bassissima di pazienti esposti all’uso di triptani, sia durante i trial clinici che nella pratica clinica (meno di un caso su un milione). Il profilo rischio/beneficio di questi farmaci è quindi estremamente favorevole purchè vengano rispettate le note controindicazioni. È compito del medico informare ed istruire i pazienti in modo che essi non siano “impreparati” alla comparsa di alcuni effetti spiacevoli e non li confondano con le controindicazioni.

Triptani: molecole e formulazioni disponibili in Italia

- Sumatriptan: compresse 50 e 100 mg, supposte 25 mg, fiale sottocute 6 mg, spray nasale 10 e 20 mg
- Zolmitriptan: compresse 2.5 mg, compresse orodispersibili 2.5 mg
- Rizatriptan: compresse 5 e 10 mg, compresse orodispersibili 10 mg
- Eletriptan: compresse 20 e 40 mg
- Almotriptan: compresse 12.5 mg
- Frovatriptan: compresse 2.5 mg

I diversi triptani sono molto simili tra loro per efficacia e profilo di tollerabilità. D’altra parte alcune differenze di tipo farmacocinetico e la disponibilità di varie vie di somministrazione offrono la possibilità di scegliere un prodotto rispetto ad un altro in particolari situazioni cliniche (Tabella 7)^{2,3}

Esistono due approcci alla terapia sintomatica. La strategia più comunemente utilizzata è la cosiddetta “**terapia a gradini**” (**stepped care**) (Figura 5) che prevede di arrivare al

trattamento più efficace attraverso tentativi successivi. Tutti i pazienti iniziano con un trattamento non specifico, con farmaci ben conosciuti dal medico o poco costosi. Ai soggetti che non rispondono al trattamento vengono prescritti alle successive visite di controllo farmaci più potenti di associazione e, solo se anche questi risultano inefficaci, verrà consigliato un triptano.

Tabella 7 Caratteristiche farmacocinetiche dei Triptani

Escrezione	t_{max}	Biodisponibilità (%)	$t_{1/2}$ (ore)	Metabolismo
Sumatriptan	2.0-3.0	14	2	MAO-A
Rizatriptan	1.0-1.5	40-45	2	MAO-A
Zolmitriptan	1.5-2.0	41-48	3	MAO-A/CYP450
Almotriptan	1.5-2.0	70	3	MAO-A/CYP450
Eletriptan	1.0-1.5	50	4	CYP450 3 A 4
Frovatriptan	2.0-3.0	24-30	26	Renale
Naratriptan*	2.0-3.0	70	6	Renale/CYP450

* Non in commercio in Italia. Da Dodick D.W. e Martin V., Cephalalgia 2004

Le moderne linee guida propongono in alternativa la “terapia stratificata” (stratified care) (Figura 6). Questa si basa sulla scelta della terapia più adatta per ogni singolo paziente fin dalla prima visita considerando il livello di gravità della cefalea: i pazienti con sintomi più lievi e con grado di disabilità basso ricevono terapie meno potenti, mentre a quelli con attacchi gravi e importanti disabilità vengono prescritti triptani. Il principale vantaggio della “terapia stra-

tificata” è quello di poter trattare in modo adeguato i pazienti con forme emicraniche più gravi, evitando “ritardi” dovuti alla necessità di visite ripetute e il rischio di un atteggiamento di delusione e di rinuncia da parte del paziente, che tenderà non rivolgersi più al medico e ad affidarsi all’autoprescrizione.

Un valido aiuto per utilizzare nella pratica clinica la “terapia stratificata” è rappresentato dal questionario MIDAS che permette una valutazione rapida e intuitiva della compromissione determinata dall’Emicrania.

Figura 5 Terapia a scalini (Stepped care)

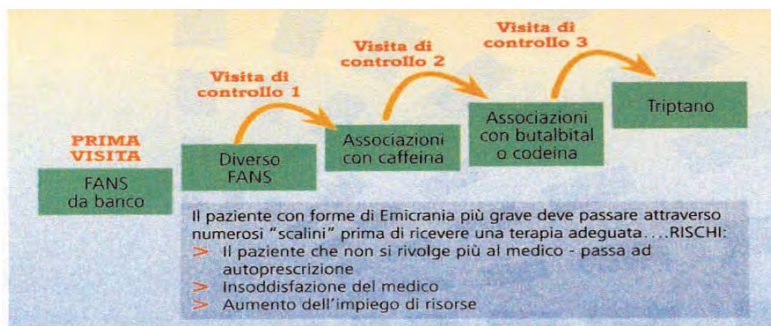


Figura 6 Terapia stratificata (Stratified care)



Trattamento precoce con Triptani (“early treatment”)

Studi recenti dimostrano che la somministrazione precoce dei triptani può incrementare la loro efficacia.

Un RCT (n=207) di confronto tra rizatriptan 10 mg e placebo nel trattamento precoce dell'attacco ha evidenziato una superiorità del farmaco attivo nel pain free a 2 ore (66.3% vs 28.1%, $P < 0.001$) e nel 24 h sustained pain free (52.2% vs 17.7%, $P < 0.001$)⁴⁷.

Un RCT (n=315) di confronto tra almotriptan 12.5 mg e placebo nel trattamento precoce dell'attacco in 3 attacchi successivi ha evidenziato una superiorità del farmaco attivo nella riduzione della disabilità funzionale a 2 h ($p = 0.007$) e a 4 h ($p < 0.001$) e in tutti gli outcome secondari comprendenti la risoluzione dei sintomi associati e l'uso di rescue medication.

Un RCT di confronto a 4 braccia di trattamento tra almotriptan 12.5 mg e placebo ha dimostrato una superiorità del trattamento precoce rispetto al trattamento tradizionale (dolore moderato o severo) nel pain free a 2 h (53% vs 38%, $p = 0.03$), sustained pain free (45.6% vs. 30.5% $p = 0.024$) e altri esiti secondari quali durata dell'attacco, ricorrenza dell'attacco, disabilità espressa in ore di rinuncia/compromissione delle attività.⁴⁸.

Raccomandazioni sul trattamento precoce con triptani

A

Il Rizatriptan 10 mg migliora gli esiti del pain free a 2 h e il h sustained pain free nelle 24 h.

A

L'Almotriptan 12,5 mg in trattamento precoce migliora gli esiti primari e secondari rispetto al trattamento tradizionale.

Trattamento con Triptani in adolescenti (12-17 anni)

L'efficacia e la tollerabilità di zolmitriptan 5 mg spray nasale nel trattamento acuto dell'emicrania in adolescenti sono stati studiati in un RCT dove 171 pazienti non responsivi al placebo venivano randomizzati a trattare 2 attacchi successivi con placebo seguito da zolmitriptan o viceversa. Zolmitriptan 5 mg è risultato più efficace del placebo nel pain relief a 1 h (58.1% vs 43.3%; OR: 1.82, 95% CI 1.14-2.93; $p < 0.05$) e nel sustained pain relief a 2 ore (51.4% vs 33.1%; OR: 2.24; 95% CI: 1.33- 3.80; $p < 0.01$) con un miglioramento significativo già dopo 15 min e buona tollerabilità⁴⁹.

In un RCT condotto in 267 adolescenti emicranici, eletriptan 40 mg non ha mostrato differenze rispetto al placebo nel pain relief a 2h (57% vs 57%) e negli altri endpoint a 1 e 2h. Viceversa, il farmaco è risultato superiore al placebo nella riduzione della recidiva dell'attacco (11% vs 25%, $p = 0.028$) e (analisi post hoc) nel sustained headache relief (52% vs 39%; $p = 0.04$) e sustained pain-free (22% vs 10%; $p = 0.013$)⁵⁰.

Un RCT (n=866) ha valutato l'efficacia di almotriptan 6.25 mg, 12.5 mg e 25 mg verso placebo nel trattamento dell'emicrania nell'adolescente (12-17 anni). Almotriptan 25 mg ha dimostrato di essere superiore al placebo (66.7% vs 55.3%; $p = 0.022$) nel pain-relief a 2h corretto per la severità del dolore al baseline ma non nei sintomi associati. Almotriptan 6.25 mg, 12.5 mg, e 25 mg hanno dimostrato una superiorità rispetto al placebo nel pain relief a 2h non corretto per la severità al baseline ($p = 0.001$, $p < 0.001$ e $p = 0.028$, rispettivamente). Almotriptan 12.5 mg è risultato più efficace del placebo nel pain relief a 1.5 h (55.2% vs 44.1%, $p = .037$). Almotriptan 6.25 mg, 12.5 mg e 25 mg sono risultati più efficaci del placebo nel sustained pain relief 2-24h anche dopo aggiustamento per la severità al baseline ($p < 0.01$ per le dosi di 6.25 mg e 12.5 mg e $p < 0.05$ per la dose di 25 mg)⁵¹.

Raccomandazioni sul trattamento con triptani negli adolescenti

A

Il Sumatriptan spray nasale 10 mg è raccomandato nel trattamento acuto dell'emicrania in adolescenti.

A

Lo Zolmitriptan 5 mg spray nasale (non in commercio in Italia) è raccomandato nel trattamento acuto dell'emicrania in adolescenti.

B

L'Eletriptan 40 mg può ridurre la recidiva di attacco nei pazienti adolescenti.

A

L'Almotriptan è raccomandato nel trattamento acuto dell'emicrania negli adolescenti.

Trattamento di profilassi

La terapia di profilassi o preventiva va riservata ai pazienti con forme emicraniche più importanti^{1,52-53}. Anche se non esiste alcuna terapia che possa far guarire il paziente o assicurare una completa assenza degli attacchi per lunghi periodi, esistono vari farmaci che sono in grado di ridurre in maniera significativa l'impatto negativo della malattia. Lo scopo ultimo della profilassi è infatti quello di migliorare la qualità di vita del paziente attraverso la riduzione di frequenza, durata e intensità delle crisi dolorose.

Per quanto riguarda il trattamento profilattico, questo deve essere iniziato solo nei pazienti con più di 4 crisi emicraniche/mese. È fondamentale inoltre instaurare un buon rapporto con il paziente in quanto è certo che un risultato positivo non è sempre raggiungibile con un primo approccio terapeutico e comunque è necessario un follow-up regolare e continuato per mesi, utilizzando la carta-diario delle cefalee come elemento in grado di orientare sull'efficacia di un trattamento posto in atto.

Una volta eliminati i fattori di rischio legati a comportamenti di vita non corretti (ad es. fumo, alcool, alimenti) o a farmaci (ad es. contraccettivi) esistono regole generali sulla durata delle terapie di profilassi, sulle istruzioni da fornire al paziente e sulla valutazione dell'efficacia del trattamento in corso.

Regole generali

1. Informare il paziente sui possibili effetti collaterali
2. Indirizzare le aspettative del paziente in modo realistico (senza prospettare "effetti miracolosi")
3. Iniziare a sospendere la terapia con dosi gradualmente
4. Proseguire la terapia per periodi di almeno 4-6 mesi prima di giudicarne la risposta
5. Istruire il paziente all'uso regolare del Diario della cefalea
6. Interrompere il trattamento prima dei 3 mesi in presenza di importanti effetti collaterali
7. Preferire una monoterapia, considerando l'associazione di farmaci di profilassi solo in caso di risposta insoddisfacente ad almeno due monoterapie
8. Individualizzare il trattamento considerando il rapporto rischio/beneficio in ogni singolo paziente.

Gli effetti collaterali e le controindicazioni delle varie classi farmacologiche sono gli aspetti principali che guidano la scelta di un determinato farmaco per quel particolare paziente.

Tabella 8 Profilassi dell'emicrania: farmaci consigliati

Farmaco	Dosi giornaliere consigliate (mg)	Principali controindicazioni	Possibili effetti collaterali
B-BLOCCANTI Propranololo Metoprololo Nadololo	40-120 100-200 80-120	Asma, scompenso cardiaco non controllato, blocco AV di II o III grado, arteriopatia periferica, m. di Raynaud, diabete mellito in trattamento	Bradycardia, ipotensione, broncospasmo, vasocostrizione periferica, disturbi del sonno, depressione (rari: impotenza, incubi)
CALCIO-ANTAGONISTI Flunarizina	5 (in casi particolari 10)	Depressione, sindromi parkinsoniane	Sonnolenza, aumento di peso, depressione
SEROTONINERGICI Pizotifene	c da 0.73 mg 2-3 volte/die	Ritenzione urinaria, glaucoma	Sonnolenza, aumento di peso
TRICICLICI Amitriptilina	10-50	Glaucoma, ipertrofia prostatica, gravi malattie cardiache, aritmie, epilessia, uso di IMAO	Sonnolenza, secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia, aritmie, aumento di peso
ANTIEPILETTICI Acido valproico/ Valproato di sodio Topiramato	800-1500 75-200 (standard 100)	Epatopatie, policistosi ovarica, trattamenti anticoagulanti Calcolosi renale	Disturbi gastrointestinali, aumento di peso, alopecia, irritabilità iperammoniemia, policisti ovarica, sonnolenza, tremori Parestesie, confusione, rallentamento eloquio, calo ponderale (rari: turbe visive, acidosi metabolica)

I farmaci di profilassi per cui sono disponibili chiare evidenze scientifiche di efficacia sono riportati in Tabella 8 insieme alle dosi consigliate, ai principali effetti collaterali e alle controindicazioni

Da segnalare che, diversamente che negli USA, l'acido valproico non è approvato con l'indicazione per emicrania in Italia. Il topiramato ha ricevuto in Italia nel maggio 2006 l'indicazione solo per l'emicrania resistente a precedenti terapie e con necessità di un piano terapeutico.

La metisergide (farmaco che agisce sul metabolismo della serotonina) non è compresa nell'elenco in quanto non è più in commercio in Italia. Tra gli antiepilettici, la lamotrigina è indicata solo nella profilassi dell'emicrania con aura ad elevata frequenza (forme rare con attacchi plurimensili).

Quando si consideri l'uso degli antiepilettici per la profilassi dell'emicrania in donne in età riproduttiva, occorre fornire alla paziente una informazione dettagliata sugli effetti potenzialmente teratogenici di questi farmaci.

GPP

Beta bloccanti

Il propranololo alla dose di 80-240 mg al giorno è efficace nel ridurre la frequenza degli attacchi emicranici⁵⁶. Una revisione Cochrane ha dimostrato che il propranololo è circa 2 volte più efficace del placebo nel ridurre la frequenza di cefalea (RR 1.94, 95%CI 1.61-2.35)⁵⁴.

Quando il propranololo venga prescritto in pazienti che utilizzano rizatriptan, il paziente deve essere avvertito di dimezzare la dose di rizatriptan e di non assumere rizatriptan entro le 2 ore dall'assunzione del propranololo⁴.

Propranololo 80-240 mg al giorno è indicato come terapia di prima linea per la profilassi emicranica.

A

In Italia il dosaggio di propranololo consigliato è di 40-120 mg al giorno ed è indicato per la profilassi emicranica.

GPP

Timololo, atenolo, nadololo e metoprololo possono essere utilizzati in alternativa al propranololo nella profilassi dell'emicrania

Un RCT condotto su 30 pazienti per valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento orale per 14 settimane con neбивololo (5 mg) e metoprololo (47.5-142.5 mg) nella profilassi dell'emicrania ha dimostrato che entrambi i farmaci sono equivalenti per riduzione della frequenza degli attacchi, rapidità di azione, durata e severità degli attacchi, consumo di analgesici con analoghi risultati sia per quanto concerne il miglioramento della disabilità emicranica che la qualità di vita. Il neбивololo è risultato più pratico per la assenza di titolazione e per una migliore tollerabilità⁵⁵.

Il Nebivololo 5 mg può essere utilizzato nel trattamento profilattico dell'emicrania in alternativa al metoprololo.

Antiepilettici

Una revisione della Cochrane ha dimostrato che gli antiepilettici come classe possono ridurre la frequenza di emicrania di 1.4 attacchi ogni 28 gg. I pazienti hanno una probabilità 2.4 volte superiore di avere una riduzione della frequenza di emicrania del 50% o più quando utilizzano gli antiepilettici rispetto al placebo⁵⁶.

L'NNT per ottenere tale riduzione è i seguente:

- Tutti gli antiepilettici: 3.9 (95% CI 3.4- 4.7)
- Topiramato: 3.9 (95% CI 3.4- 5.1)
- Valproato di sodio: 3.1 (95% CI 1.9- 8.9)
- Gabapentina: 3.3 (95% CI 2.1- 8.4)

Il topiramato riduce in modo significativo gli episodi di emicrania da 5.26 a 2.60 in 28 gg ($p < 0.001$)⁵⁷, e induce una maggiore riduzione media della frequenza degli attacchi rispetto al placebo (1.55 vs 0.47, $p < 0.001$)⁵⁸. La media men-

sile degli attacchi diminuisce significativamente nei pazienti che assumono topiramato 100 mg/die (da 5.4 a 3.3, $p < 0.001$) o 200 mg/die (da 5.6 a 2.6, $p < 0.001$) rispetto al placebo. La dose di 200 mg tende ad essere associata ad un numero maggiore di eventi avversi⁵⁹.

Il topiramato 100 mg è equivalente a propranololo 160 mg in termini di riduzione della frequenza degli attacchi, percentuale di responders ed uso di analgesici⁶⁰.

Uno studio ha dimostrato una efficacia maggiore del topiramato 100 mg rispetto al placebo nella riduzione del numero di giorni con emicrania in pazienti con emicrania cronica (6.4 vs 4.1, $p = 0.032$)⁶¹.

L'analisi complessiva dei dati di 3 RCT ha evidenziato una superiorità del topiramato nella riduzione del numero di giorni di cefalea nelle ultime 4 settimane di trattamento rispetto al basale (topiramato: 4.1 +/- 4.2 rispetto a 7.3 +/- 3.0; placebo : 5.6 +/- 4.9 rispetto a 7.3 +/- 3.1; $p < 0.01$)⁶².

Il topiramato è in grado di indurre miglioramento della qualità di vita rispetto al placebo⁶³.

In un piccolo studio in pazienti con emicrania cronica non è stata evidenziata alcuna differenza significativa tra il topiramato ed il valproato in termini di giorni con emicrania o di punteggio MIDAS⁶⁴.

Un RCT condotto su 328 pazienti affetti da emicrania cronica ha evidenziato una superiorità del topiramato 100 mg rispetto al placebo nella riduzione del numero dei giorni con cefalea emicranica o similemicranica $> 25\%$ (68.6% vs 51.6%, $p = 0.005$), $> 50\%$ (37.3% vs 28.8%, $p = 0.093$) e $> 75\%$ (15.0% vs 9.2%, $p = 0.061$). La riduzione media mensile dei giorni di cefalea è stata di 5.8 per il topiramato e 4.7 per il placebo ($p = 0.067$). Il topiramato è risultato superio-

re al placebo nel miglioramento degli item Role Restrictive ($p = 0.028$) e Emotional Function ($p = 0.036$) della MSQLQ, intensità del dolore ($p = 0.016$), vomito ($p=0.018$), fotofobia ($p=0.038$), fonofobia ($p = 0.010$), unilaterale del dolore ($p=0.015$), pulsatilità del dolore ($p=0.023$) e aggravamento con l'attività fisica ($p=0.047$)⁶⁵.

Uno studio ha preso in considerazione i dati di sicurezza e di tollerabilità del topiramato (50, 100 e 200 mg) nella profilassi emicranica relativi a 1580 pazienti partecipanti a 4 RCT. I drop out sono stati il 35% dei trattati con placebo, il 46% con topiramato 50 mg, il 38% con 100 mg ed il 46% con 200 mg. Eventi avversi sono stati presentati dal 12% dei soggetti del gruppo placebo, dal 15% del gruppo 50 mg, dal 20% con 100 mg e dal 24% con 200 mg.

Le parestesie sono risultate l'evento avverso più comune con il topiramato (35%, 51% e 49% rispettivamente con le dosi di 50 mg, 100 mg o 200 mg/die; placebo = 6%). Il calo ponderale con topiramato è risultato dose dipendente con calo medio pari a $-2.3 \pm 4.4\%$ (50 mg), $-3.2 \pm 7.0\%$ (100 mg) e $-3.8 \pm 5.0\%$ (200 mg) e significativamente superiore rispetto al placebo ($0.0 \pm 3.5\%$ $p < 0.001$). Tra tutti i pazienti trattati con topiramato il calo ponderale è stato compreso tra l'1% e il 6% nel 43% dei casi, tra il 6% ed il 10% nel 15% dei casi ed è risultato superiore al 10% nel 9% dei casi. Eventi avversi gravi sono occorsi nel 2% dei pazienti trattati con topiramato e nel 3% dei trattati con placebo. Ciò dimostra che il farmaco è sicuro ed abitualmente ben tollerato; gli eventi avversi più comuni sono risultati lievi o moderati e si sono verificati più frequentemente nel corso della titolazione⁶⁶.

Un RCT condotto su 73 pazienti ha dimostrato che la associazione di topiramato ed amitriptilina nella profilassi della emicrania è caratterizzata da una maggiore soddisfazione dei pazienti rispetto alle singole monoterapie sia ad 8

($p=0.006$) che a 12 settimane ($p<0.001$), fornendo un migliore controllo dei sintomi depressivi rispetto alla monoterapia con topiramato ($p=0.006$ e $p<0.001$, rispettivamente, dopo 8 e 12 settimane) ed un migliore profilo di tollerabilità rispetto alla monoterapia con amitriptilina ($p<0.001$)⁶⁷.

Il topiramato è raccomandato alle dosi di 75-200mg/die per la riduzione della frequenza e della severità dell'emicrania in pazienti con emicrania episodica e cronica

A

In Italia il dosaggio di topiramato utilizzato è di 75-100 mg/die

GPP

Un RCT di confronto tra topiramato (fino a 100 mg) ed amitriptilina (fino a 100 mg) nella profilassi dell'emicrania episodica condotto su 331 pazienti per 22 settimane non ha evidenziato differenze nella frequenza degli attacchi; tuttavia i pazienti trattati con topiramato hanno presentato un maggiore miglioramento della disabilità funzionale valutata mediante MSQ e MIDAS ($p=0.040$)⁶⁸.

Un RCT condotto su 62 pazienti per 8 settimane ha dimostrato la superiorità del topiramato a basso dosaggio (50 mg) rispetto a propranololo 80 mg per quanto riguarda riduzione della frequenza ($p = 0.036$), intensità ($p = 0.001$) e durata degli attacchi ($p = 0.048$)⁶⁹.

Uno studio comparativo tra sodio valproato (400 mg) e topiramato (50mg) in pazienti con emicrania episodica non ha dimostrato significative differenze di efficacia tra i 2 farmaci, evidenziando con il valproato una riduzione della frequenza media mensile da 5.4 a 4 attacchi e dell'intensità della cefalea da 7.7 a 5.8 ($p< 0.001$) e con il topiramato una riduzione della frequenza media mensile da 5.4 a 3.2 e dell'intensità da 6.9 a 3.7($p< 0.001$)⁷⁰.

A

Il valproato di sodio alla dose di 800-1500 mg al giorno è raccomandato in pazienti con emicrania episodica per ridurre la frequenza e la severità degli attacchi.

Un RCT condotto su 70 pazienti con cefalea cronica quotidiana ha dimostrato che il valproato di sodio (3 mesi) è più efficace nel trattamento dell'emicrania cronica rispetto alla cefalea di tipo tensivo: nei soggetti con emicrania cronica induce una maggiore riduzione della intensità massima e media del dolore e della sua frequenza rispetto al placebo ($p = 0.006$; $p = 0.03$ e $p = 0.000$, rispettivamente), mentre nei soggetti con cefalea di tipo tensivo cronica induce solo una riduzione della sua frequenza ($P = 0.000$)⁷¹.

Calcio- antagonisti

L'efficacia della flunarizina (5 mg e 10 mg) nella profilassi emicranica è stata comparata a quella del propranololo 160 mg. Entrambe le dosi di flunarizina si sono dimostrate equivalenti al propranololo nel ridurre la frequenza degli attacchi ($p < 0.001$) e non sono emerse differenze nel profilo di sicurezza⁷².

B

La dose indicata di flunarizina nella profilassi emicranica è 5 mg/die. Vanno tenuti presenti gli effetti collaterali per cui deve essere impiegata solo sotto stretto controllo specialistico.

Un RCT ha valutato l'efficacia e la sicurezza della cinnarizina 75 mg rispetto al valproato di sodio 600 su 125 pazienti (12 settimane) emicranici refrattari a triciclici e propranololo. In entrambi i gruppi di trattamento il numero, l'intensità e la durata degli attacchi è diminuita significativamente ($p < 0.05$). Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi in termini di efficacia né di tollerabilità.⁷³

Serotoninergici

Pizotifene

Il pizotifene è un agente profilattico di comune impiego. Due studi multicentrici (1 in doppio cieco, 1 in aperto) hanno dimostrato una riduzione della frequenza mensile degli attacchi maggiore in pazienti che utilizzavano pizotifene 1.5 mg al giorno e sumatriptan rispetto a quelli che assumevano placebo e sumatriptan (3.5 vs 3.9, $p = 0.008$) o solo sumatriptan (2.9 vs 3.2, $p = 0.23$). Inoltre entrambi gli studi hanno suggerito l'uso del pizotifene in emicranici con almeno 4 attacchi al mese⁷⁴.

Il pizotifene ha valore nella profilassi dell'emicrania

Da tenere in conto gli effetti collaterali, in particolare l'aumento di peso.

Metisergide

È una delle prime molecole impiegate nella cura preventiva dell'emicrania. La metisergide ha dimostrato in 4 studi controllati vs placebo la sua efficacia nel ridurre la frequenza dell'emicrania. Il suo uso però è limitato dai possibili effetti collaterali (fibrosi retroperitoneale e pleurica) in caso di uso protratto⁴.

La metisergide deve essere impiegata solo dietro supervisione specialistica

Antidepressivi

Triciclici

In una metanalisi di 38 studi sull'uso di antidepressivi in pazienti con cefalea cronica, solo la amitriptilina ha dimostrato un effetto terapeutico convincente in un numero sufficiente di pazienti. L'amitriptilina riduce l'headache index sia nell'emicrania che nella cefalea di tipo tensivo. Sei studi sugli SSRI hanno escluso invece una loro efficacia nella terapia della cefalea⁷⁵.

L'amitriptilina è significativamente superiore al placebo nella riduzione dell'headache index e della frequenza dell'emicrania alla dose di 25-150 mg/die.

Un RCT ha dimostrato che la venlafaxina 150 mg è superiore al placebo e alla venlafaxina 75 mg nella profilassi dell'emicrania senza aura, inducendo una riduzione dei giorni di cefalea rispetto al placebo ($p=0.006$) nonché una riduzione del consumo di analgesici ed una maggiore soddisfazione del paziente ad entrambi i dosaggi rispetto al placebo⁷⁶.

Un RCT di confronto tra venlafaxina e amitriptilina in pazienti emicranici ha evidenziato un significativo miglioramento dei parametri del dolore senza differenze però tra i gruppi di trattamento⁷⁷.

B

L'amitriptilina alla dose di 25-150 mg/die è raccomandata nella profilassi dell'emicrania

B

La venlafaxina alla dose di 75-150 mg al giorno è un'efficace alternativa agli antidepressivi triciclici nella profilassi dell'emicrania.

Un RCT condotto su 93 pazienti (8 settimane) ha dimostrato che la associazione di basse dosi di mirtazapina (4.5 mg) ed ibuprofene (400 mg) è inefficace nella terapia della cefalea di tipo tensivo cronica.⁷⁸

D

La mirtazapina non è raccomandata nella terapia della cefalea tensiva cronica

Botox

In un RCT per la valutazione della efficacia della tossina botulinica di tipo A a 75, 150 e 225 U rispetto al placebo nella profilassi dell'emicrania è stata dimostrata una riduzione simile del numero dei giorni di emicrania dopo 180 giorni nei gruppi trattati con farmaco e nel gruppo placebo ($p=0,817$)⁷⁹.

La tossina botulinica di tipo A non è raccomandata per la profilassi dell'emicrania di tipo episodico

D

Recentemente sono stati pubblicati due studi volti a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di onabotulinumtoxinA, come profilassi della cefalea in pazienti adulti con emicrania cronica. Nel primo i soggetti sono stati randomizzati (1:1) con iniezioni di onabotulinumtoxinA (155 U-195 U; $n=341$) o placebo ($n=338$) (due cicli) ogni 12 settimane. L'endpoint primario era la variazione media rispetto allo stato basale della frequenza della cefalea a 24 settimane.

Non si è verificata nessuna differenza significativa tra i gruppi con placebo versus onabotulinumtoxinA per l'endpoint primario, episodi di mal di testa ($-5,2$ vs $-5,3$, $P=0,344$). Differenze significative tra i gruppi sono stati osservati a favore del botox per gli endpoint secondari, i giorni mal di testa ($p=0,006$) e di giorni di emicrania ($p=0,002$). OnabotulinumtoxinA si è dimostrato sicuro e ben tollerato, con pochi eventi avversi correlati al trattamento.

Nel secondo dei 2 studi volti a valutare l'efficacia e la sicurezza di onabotulinumtoxinA per la profilassi della cefalea negli adulti con emicrania cronica, i soggetti sono stati randomizzati (1:1) a iniezioni di onabotulinumtoxinA (155U-195U, $n=347$) o placebo ($n=358$) ogni 12 settimane per due cicli. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dal cambiamento medio nei giorni di cefalea per 28 giorni, dal basale fino alla 21-24 settimana post-trattamento.

OnabotulinumtoxinA, è stata significativamente superiore al placebo per l'endpoint primario, cioè la frequenza dei giorni di mal di testa per 28 giorni, rispetto al basale (-9,0 onabotulinumtoxinA/-6.7 placebo, $p < .001$).

OnabotulinumtoxinA era significativamente favorito in tutti i confronti per endpoint secondario. OnabotulinumtoxinA era sicuro e ben tollerato, con pochi eventi avversi correlati al trattamento. Pochi pazienti (3,5% onabotulinumtoxin A/1.4% placebo) hanno interrotto a causa di eventi avversi⁸⁰.

Una meta-analisi di 8 RCT controllati con placebo su 1601 pazienti con emicrania episodica ha dimostrato che la tossina botulinica di tipo A non induce riduzione significativa della frequenza degli attacchi rispetto al placebo a 30, 60 e 90 giorni dopo la somministrazione⁸¹.

Un RCT ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della tossina botulinica di tipo A (200 U + placebo per os) rispetto al topiramato (da 100 a 200 mg + placebo i.m.) nel trattamento profilattico dell'emicrania cronica (60 pazienti, 10.5 mesi). Non è stata osservata nessuna differenza significativa di efficacia tra i gruppi relativamente all'esito primario (percentuale di responder al trattamento valutata mediante Physician Global Assessment) ad eccezione della percentuale di pazienti che riferiva netto miglioramento al 9° mese (tossina botulinica 27.3% vs topiramato 60.9%, $p=0.0234$). In entrambi i gruppi si è assistito ad un miglioramento dei giorni di emicrania e dei punteggi MIDAS e HIT-6. La tossina botulinica A ha dimostrato efficacia simile al topiramato nel trattamento profilattico di emicrania cronica con minor numero di eventi avversi e drop out⁸².

Un RCT condotto su 59 pazienti ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della tossina botulinica di tipo A (100 U + placebo per os) e del valproato di sodio (500 mg + placebo i.m.) nella riduzione della disabilità e dell'impatto associa-

to all'emicrania acuta e cronica. Entrambi i trattamenti hanno mostrato significativi miglioramenti nei punteggi di disabilità per l'emicrania, riduzione dei giorni di cefalea e dell'headache index. Nei pazienti trattati con tossina botulinica si è verificata una tendenza alla riduzione della gravità dell'emicrania, mentre in quelli tratti con valproato di sodio si è registrato un maggior numero di eventi avversi (75.8% vs 50%, $p = 0.04$) e di drop out (27.6% vs 3.3%, $p = 0.012$)⁸³.

Un RCT (80 pazienti) ha dimostrato che la tossina botulinica di tipo A (100 U) è statisticamente superiore al placebo nella profilassi della emicrania cronica senza abuso di analgesici per quanto concerne la riduzione degli attacchi (-31% vs -8.9%, $p < 0.001$). Il trattamento attivo è risultato superiore al placebo anche per gli endpoint secondari (giorni totali di cefalea, headache index, la qualità di vita)⁸⁴.

Raccomandazioni sull'uso della tossina botulinica di tipo A ed emicrania episodica:

La tossina botulinica di tipo A non è raccomandata in pazienti con emicrania episodica non inducendo una riduzione significativa della frequenza degli attacchi

D

Raccomandazioni sull'uso della tossina botulinica di tipo A ed emicrania cronica:

La tossina botulinica di tipo A è raccomandata nella profilassi dell'emicrania cronica.

B

Terapia nutrizionale

Gli stimolatori metabolici sono efficaci nella profilassi dell'emicrania e quasi privi di effetti avversi. Un RCT (54 pazienti, 3 mesi) condotto per valutare l'efficacia profilattica nell'emicrania dell'acido tioctico (600 mg) ha evidenziato solo una tendenza alla riduzione della frequenza degli attacchi nei pazienti trattati con farmaco attivo rispetto al placebo.

bo ($p = 0.06$) senza differenze significative negli esiti secondari. Questo studio non fornisce prove dell'utilità dell'acido tioctico nella profilassi dell'emicrania.⁸⁵.

Un RCT (40 pazienti, 3 mesi) ha dimostrato che il magnesio (600 mg per os) induce una maggiore riduzione della frequenza ($p = 0.005$) e della gravità (0.001) degli attacchi ed una riduzione dell'ampiezza della componente P1 dei PEV ($p < 0.05$) in pazienti con emicrania senza aura. Inoltre solo nel gruppo magnesio si è osservato con la SPECT un aumento del flusso sanguigno corticale in regione frontale infero/laterale ($p < 0.001$), temporale infero/laterale ($p = < 0.001$) e insulare ($p < 0.01$) facendo ipotizzare che l'azione terapeutica del magnesio possa esplicarsi sia con meccanismi neurogeni che vascolari⁸⁶.

B

L'Acido tioctico può ridurre la frequenza degli attacchi nella profilassi dell'emicrania

C

Il Magnesio può essere somministrato in quanto induce una maggiore riduzione della frequenza e della gravità degli attacchi

Altre terapie

Candesartan

Uno studio di piccole dimensioni ha dimostrato una sua efficacia verso placebo, con una riduzione del 22% di giorni di emicrania⁸⁷.

Acido acetilsalicilico

Uno studio ha dimostrato che potrebbe avere un modesto, ma non significativo, effetto profilattico in donne di media età⁸⁸.

Montelukast

La sua somministrazione per 3 mesi in pazienti emicranici ha determinato una riduzione $> 50\%$ degli attacchi nel 15.4 % dei trattati rispetto al 10.3 % del placebo ($p=0.304$)⁸⁹.

Acetazolamide

È poco tollerata nei pazienti emicranici e non risulta superiore al placebo⁹⁰.

Ossigeno iperbarico

Non ha efficacia nel trattamento preventivo dell'emicrania⁹¹.

Lanepitant

Il Lanepitant, antagonista NK1, non è superiore al placebo nel trattamento preventivo dell'emicrania⁹².

Buspirone

I pazienti emicranici con disturbi d'ansia trattati con buspirone hanno dimostrato una riduzione della frequenza di cefalea del 43.3% rispetto a 10% del placebo ($p=0.0025$).

Non c'è alcuna associazione tra risposta alla cefalea ed effetti ansiolitici⁹³.

Tonabersat

Il Tonabersat è un inibitore della cortical spreading depression, meccanismo alla base dell'emicrania con aura. Un RCT condotto su 123 pazienti (12 settimane) sull'uso del tonabersat (40 mg) nella profilassi della emicrania senza e con aura non ha evidenziato differenze significative nella riduzione del numero medio di giorni di emicrania (esito primario) rispetto al placebo. Il tonabersat si è caratterizzato per una buona tollerabilità, un maggior tasso di responders (62% vs 45%, $p < 0.05$) ed un minor ricorso a farmaci di salvataggio ($p = 0.02$) rispetto al placebo⁹⁴.

Un RCT ha valutato l'efficacia profilattica del tonabersat 40 mg rispetto al placebo (28 settimane, disegno crossover) in 39 emicranici con almeno 1 episodio mensile di aura negli ultimi 3 mesi. Il Tonabersat si è dimostrato efficace nella prevenzione degli attacchi di emicrania con aura ma non di

quelli senza aura. Il numero mediano di episodi di aura è risultato significativamente ridotto con tonabersat rispetto al placebo [1.0 (0-3.0) vs 3.2 (1.0 -5.0), $p = 0.01$] senza però variazione significativa nella mediana di giorni di emicrania con o senza aura. Tonabersat è risultato complessivamente ben tollerato⁹⁵.

C

Il tonabersat non è raccomandato nella profilassi dell'emicrania senza aura

B

Il tonabersat è raccomandato nella profilassi dell'emicrania con aura

Istamina

L'istamina ha un'affinità selettiva per i recettori H₃ e può inibire specificamente la risposta neurogena edemigena coinvolta nella fisiopatologia dell'emicrania. Un RCT condotto su 92 pazienti (12 settimane) ha dimostrato che l'istamina alla dose di 1-10mg bisettimanalmente è più efficace del valproato di sodio 500 mg nel ridurre l'intensità, la durata degli attacchi e l'assunzione di analgesici ($p < 0.001$), senza mostrare però differenze nella frequenza degli attacchi o nella disabilità.⁹⁶

L'istamina (1-10 mg bisettimanalmente) è risultata di efficacia pari al topiramato 100 mg in un RCT su 90 pazienti (12 settimane) per quanto concerne frequenza, intensità, durata degli attacchi, consumo di analgesici e disabilità⁹⁷.

L'istamina (1-10 mg bisettimanalmente) è risultata equivalente alla tossina botulinica di tipo A (50 U) in un RCT su 100 pazienti (12 settimane) in termini di frequenza, intensità, durata degli attacchi, consumo di analgesici e disabilità.⁹⁸

C

L'istamina può ridurre l'intensità, la durata degli attacchi e l'assunzione di analgesici rispetto al valproato

Bibliografia

1. Bussone G, Cefalee. In: Sghirlanzoni A, Lauria G, Nardocci N, Pareyson D (eds). *Terapia delle malattie neurologiche con principi di diagnosi*. Edi- Ermes 2004; 148-171.
2. Geraud G, Keywood C, Senari JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003; 43:376-388.
3. Rapoport AM, Tepper SJ, Sheftell FD et al. Which triptan for which patients? *Neurol Sci*. 2006; 27 (Suppl 2): S123-9.
4. *British national formulary*, 56 th ed. London:BMJ publishing;2008
5. Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikerman A, Englert R, floeter T, et al. Placebo -controlled comparison of effervescent acetyl salicylic acid, Sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004; 24(11): 947-54.
6. Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, et al. Quiring JN. Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine. *Headache*. 2005 Apr;45(4):283-92.
7. MacGregor EA, Dowson A, Davies PT. Mouth-dispersible aspirin in the treatment of migraine: a placebo-controlled study. *Headache*. 2002 Apr;42(4):249-55.
8. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache*. 2005 Sep;45(8):973-82.
9. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M et al. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. a randomized controlled trial. *Headache*. 2001 Jul-Aug;41(7):665-79.

10. Dib M, Massiou H, Weber M et al. Profenid Migraine Study Group. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology*. 2002 Jun 11;58(11):1660-5.
11. Electronic medicines compendium. (cited 16 oct 2008). Available from url: <http://www.emc.medicines.org.uk/>
12. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med*. 2000 Dec 11-25;160(22):3486-92.
13. Suthisisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2007 Nov; 41(11):1782-91
14. Vecsei L, Gallacchi G, Sagi I et al. Diclofenac epolamine is effective in the treatment of acute migraine attacks. A randomized, crossover, double blind, placebo-controlled, clinical study. *Cephalalgia* 2007;27(1):29-34
15. Wentz AL, Jimenez TB, Dixon RM et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose study of the cyclooxygenase-2 inhibitor, GW406381, as a treatment for acute migraine. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2008; 15(4):420-7
16. Sandrini G, Cerbo R, Del Bene E et al. Efficacy of dosing and re-dosing of two oral fixed combinations of indomethacin, prochlorperazine and caffeine compared with oral sumatriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: a double-blind, double-dummy, randomised, parallel group, multicentre study. *International journal of clinical practice* 2007;61(8):1256-69
17. Silberstein SD, Mannix LK, Goldstein J et al. Multimechanistic (sumatriptan-naproxen) early intervention for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2008;71(2):114-21

18. Schoenen J, De Klippel N, Giurgea S et al. Almotriptan and its combination with aceclofenac for migraine attacks: a study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalalgia* 2008;28(10):1095-105
19. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol.* 2007 Jun; 254(6):705-12
20. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD008041. DOI: 10.1002/14651858.CD008041.pub2.
21. Diener HC, Jansen JP, Reches A et al. Eletriptan and Cafergot Comparative Study Group. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol.* 2002;47(2):99-107.
22. Friedman BW, Kapoor A, Friedman MS et al. The relative efficacy of meperidine for the treatment of acute migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Emerg Med* 2008 Dec; 52(6):705-13
23. Alemdar M, Pekdemir M, Selekler HM. Single-dose intravenous tramadol for acute migraine pain in adults: a single-blind, prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Therapeutics* 2007;29, (7): 1441-7.
24. Kelly AM, Walcynski T, Gunn B. The Relative Efficacy of Phenothiazines for the Treatment of Acute Migraine: A Meta-Analysis. *Headache.* 2009
25. Callan JE, Kostic MA, Bachrach EA, Rieg TS. Prochlorperazine vs. promethazine for headache treatment in the emergency department: a randomized controlled trial. *The Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008;79(1):11-5

26. Friedman BW, Esses D, Solorzano C et al. A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. *Annals of emergency medicine* 2008;52(4):399-406
27. Hill CH, Miner JR, Martel ML. Olanzapine versus droperidol for the treatment of primary headache in the emergency department. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2008;15(9):806-11
28. Colman I, Friedman BW, Brown MD, et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ*. 2008; 336:1359
29. Singh A, Alter HJ, Zaia B. Does the Addition of Dexamethasone to Standard Therapy for Acute Migraine Headache Decrease the Incidence of Recurrent Headache for Patients Treated in the Emergency Department? A Meta-analysis and Systematic Review of the Literature. *Acad Emerg Med*. 2008 Oct 25
30. Kelly AM, Kerr, D, Clooney M. Impact of oral dexamethasone versus placebo after ED treatment of migraine with phenothiazines on the rate of recurrent headache: a randomised controlled trial. *Emergency medicine journal* 2008;25(1):26-9
31. Rowe BH, Colman I, Edmonds ML et al. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache* 2008; 48(3):333-40
32. British Association for the Study of Headache Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication-overuse headache, 3rd edition. Hull, 2007
33. Chabriat H, Danchot J, Hugues FC, Joire JE. Combined aspirin and metoclopramide in the acute treatment of migraine attacks: a review. *Headache Q* 1997; 8(2):118-121

34. Azzopardi TD, Brooks NA. Oral metoclopramide as an adjunct to analgesics for the outpatient treatment of acute migraine. *Ann Pharmacother* 2008 Mar; 42(3):397-402
35. Parlak I, Erdur B, Parlak M et al. Intravenous administration of metoclopramide by 2 min bolus vs 15 min infusion: does it affect the improvement of headache while reducing the side effects? *Postgrad Med J* 2007;83(984):664-8
36. Ramacciotti AS, Soares B, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2) CD004842
37. Simmonds M K, Rashiq S, Sobolev IA et al. The effect of single-dose propofol injection on pain and quality of life in chronic daily headache: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg* 2009;109(6):1972-80
38. Belsey J. The clinical and financial impact of oral triptans in the management of migraine in the UK: a systematic review. *J Med Economics* 2000; 3:35-47
39. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia*. 2002 Apr;22(3):209-21. Erratum in: *Cephalalgia*. 2002 Jul;22(6):488.
40. Edmeads J. Defining response in migraine: which endpoints are important? *Eur Neurol*. 2005;53 Suppl 1:22-8. Epub 2005 May 3. Review.
41. Loder E. Fixed drug combinations for the acute treatment of migraine: place in therapy. *CNS Drugs*. 2005;19(9):769-84. Review.
42. Mannix Lk. Effect of triptans on the quality of life of patients with migraine. *Headache Q* 2002; 13(3):11-21
43. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002 Oct;22(8):633-58. Erratum in: *Cephalalgia*. 2003 Feb;23(1):71.

44. Poolsup N, Leelasangkaluk V, Jittangtrong J et al. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2005 Dec;30(6):521-32. Review.
45. Diener HC. Efficacy of almotriptan 12.5 mg in achieving migraine-related composite endpoints: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in patients controlled study in patients with previous poor response to sumatriptan 50 mg. *Curr Med Res Opin.* 2005 Oct;21(10):1603-10.
46. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA.* 2007 Apr 4;297(13):1443-54.
47. Cady RK, Martin VT, Géraud G et al. Rizatriptan 10-mg ODT for early treatment of migraine and impact of migraine education on treatment response. *Headache.* 2009 May;49(5):687-96
48. Freitag F, Smith T, Mathew N et al. and AEGIS Investigator Study Group. Effect of early intervention with almotriptan vs placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. *Headache* 2008;48(3):341-54
49. Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski WW, and Adolescent Migraine Steering Committee. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007;120(2):390-6
50. Winner P, Linder SL, Lipton RB et al. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47(4):511-8
51. Linder SL, Mathew NT, Cady RK et al. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2008;48(9):1326-36

52. D'Amico D, Lanteri- Minet M. Migraine preventive therapy: selection of appropriate patients and general principles of management. *Expert Rev Neurother* 2006; 6 (8): 1147-1157
53. US Headhache consortium, Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag F et al. Evidence -based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. [cited 16 oct. 2008]. Avible from url: <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf>
54. Linde K, Rossnagel K, propranolol for migraine prophylaxis (Cochrane review). In:the Cochrane Library,Issue 1.London:Wiley;2006.
55. Schellenberg R, Lichtenthal A, Wohling H et al. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache* 2008;48(1):118-25
56. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003226. Review.
57. Mei D, Ferraro D, Zelano G et al. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2006 Sep-Oct;29(5):269-75.
58. Edwards KR, Potter DL, Wu SC et al. Topiramate in the preventive treatment of episodic migraine: a combined analysis from pilot, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Spectr*. 2003 Jun;8(6):428-32.
59. Silberstein SD, Loder E, Forde G et al. The impact of migraine on daily activities: effect of topiramate compared with placebo. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jun;22(6):1021-9.
60. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlföf C et al. MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004 Aug;251(8):943-50.

61. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW et al. Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007 Feb;47(2):170-80.
62. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache*. 2007 Jan;47(1):13-21.
63. Diamond M, Dahlöf C, Papadopoulos G et al. Topiramate improves health-related quality of life when used to prevent migraine. *Headache*. 2005 Sep;45(8):1023-30.
64. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Nov-Dec;28(6):277-9
65. Silberstein S, Lipton R, Dodick D et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache* 2009;49(8):1153-62
66. Adelman J, Freitag FG, Lainez M et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. *Pain Med* 2008; 9(2):175-85
67. Keskinbora K, Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. *Clinical neurology and neurosurgery* 2008; 110(10):979-84
68. Dodick DW, Freitag F, Banks J et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009;31(3):542-59
69. Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta neurologica Scandinavica* 2008;118(5):301-5

70. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A et al. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. *Headache*. 2006 Apr;46(4):642-8.
71. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S et al. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008;9(1):37-41
72. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia*. 2002 Apr;22(3):209-21. Erratum in: *Cephalalgia*. 2002 Jul;22(6):488.
73. Togha M, Rahmat Jirde M, Nilavari K et al. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate. *J Headache Pain* 2008;9(2):77-82
74. Cleland PG, Barnes D, Elrington GM et al. Studies to assess if pizotifen prophylaxis improves migraine beyond the benefit offered by acute sumatriptan therapy alone. *Eur Neurol* 1997;38(1):31-8
75. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111(1):54-63
76. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E et al. (2005), The Efficacy and Safety of Venlafaxine in the the prophylaxis of migraine." *Headache* 45(2): 144-52.
77. Bulut S, Berilgen MS, Baran A et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004 Dec;107(1):44-8.
78. Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2007;14 (2):187-93

79. Relja M, Poole AC, Schoenen J et al. European BoNTA Headache Study Group. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. *Cephalalgia*. 2007 Jun;27(6):492-503. Epub 2007 Apr 11.
80. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK et al. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):804-14. Epub 2010 Mar 17.
81. Shuhendler AJ, Lee S, Siu M et al. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy*. 2009 Jul;29(7):784-91
82. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache*. 2009 Nov-Dec;49(10):1466-78.
83. Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 2008;48(2):210-20
84. Freitag FG, Diamond S, Diamond M, Urban G Botulinum Toxin Type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache* 2008;48(2):201-9
85. Magis D, Ambrosini A, Sándor P et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis. *Headache* 2007;47(1):52-7
86. Koseoglu E, Talaslioglu A, Gonul AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* 2008;21(2): 101-8

87. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 1 (289 Pt 1): 65-9.
88. Benseñor IM, Cook NR, Lee IM et al. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis in women. *Cephalalgia*. 2001 Apr;21(3):175-83.
89. Brandes JL, Visser WH, Farmer MV et al. Protocol 125 study group. Montelukast for migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2004 Jun;44(6):581-6.
90. Vahedi K, Taupin P, Djomby R et al. DIAMIG investigators. Efficacy and tolerability of acetazolamide in migraine prophylaxis: a randomised placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2002 Feb;249(2):206-11.
91. Eftedal OS, Lydersen S, Helde G et al. A randomized, double blind study of the prophylactic effect of hyperbaric oxygen therapy on migraine. *Cephalalgia* 2004. 24 (8): 639-44.
92. Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG et al. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention. *Cephalalgia*. 2001 Mar;21(2):102-6.
93. Lee ST, Park JH, Kim M. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist, buspirone hydrochloride, in migraineurs with anxiety: a randomized, prospective, parallel group, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2005 Sep;45(8):1004-11.
94. Goadsby PJ, Ferrari MD, Csanyi A et al. Tonabersat TON-01-05 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of the cortical spreading depression inhibiting agent tonabersat in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2009 Jul;29(7):742-50
95. Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW et al. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet* 2009;8(8):718-23

96. Millan-Guerrero RO, Isais-Millan R, Barreto-Vizcaino S et al. Subcutaneous histamine versus sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized, controlled, double-blind study. *Eur J Neurol* 2007;14(10):1079-84
97. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Barreto-Vizcaíno S et al. Subcutaneous histamine versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind study. *Eur Neurol*. 2008;59(5):237-42. Epub 2008 Feb 8.
98. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S, Barreto-Vizcaíno S et al. Subcutaneous histamine versus botulinum toxin type A in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind study. *Eur J Neurol*. 2009 Jan;16(1):88-94.

Come curare le altre Cefalee

Come curare le altre Cefalee

La terapia delle varie forme di cefalea a grappolo: attuali vedute in tema di scelta del farmaco

Il paziente affetto da cefalea a grappolo è terrorizzato al solo pensiero della ricomparsa delle crisi dolorose e quando giunge all'osservazione del medico è spesso in condizioni di estrema agitazione ed inquietudine. È innanzitutto importante tranquillizzarlo fornendogli una corretta informazione sulla sua malattia, rassicurandolo in particolare sulla benignità del suo disturbo. Dato che in alcuni casi la comparsa delle crisi dolorose può essere facilitata da varie cause, è bene che queste vengano individuate con un'accurata anamnesi e possibilmente allontanate. I fattori più comuni sono il fumo, l'alcool, i sonnellini pomeridiani, l'ipoglicemia prolungata, gli accessi di ira, gli stress prolungati, la luce abbagliante, i voli intercontinentali e le alterazioni del ritmo sonno/veglia.

Trattamento acuto della cefalea a grappolo

Pochi sono gli studi farmacologici di buona qualità metodologica nella cefalea a grappolo¹.

Triptani

Il sumatriptan 6 mg sc induce il pain relief entro 15 minuti nel 73-96% dei pazienti con attacco di cefalea a grappolo²⁻⁵.

Il sumatriptan 20 mg per via nasale agisce più lentamente inducendo il pain relief nel 57% dei pazienti dopo 30 minuti⁶.

Lo zolmitriptan 5 e 10 mg per via nasale induce il pain relief a 30 minuti nel 50% e 63% rispettivamente e alla dose di 10 mg per os nel 47% dei pazienti^{7,8}.

A

L'iniezione sottocutanea di sumatriptan 6 mg è raccomandata come prima scelta nel trattamento acuto della cefalea a grappolo

A

Il sumatriptan o lo zolmitriptan per via nasale è raccomandato nel trattamento acuto della cefalea a grappolo quando il paziente non tolleri il sumatriptan sottocutaneo

Ossigeno

In un RCT su 19 pazienti è stata confrontata l'efficacia della somministrazione di ossigeno al 100% tramite maschera rispetto ad aria ambiente a 6 l/ min per 15 min. Il punteggio medio di sollievo dal dolore per l'ossigeno al 100% era $1.9 + 0.22$ mentre per l'aria ambiente era $0.77 + 0.23$ (9). Uno studio precedente aveva riportato un sollievo dal dolore nel 75% dei pazienti dopo trattamento con ossigeno al 100%.

L'ossigeno al 100% (7-12 l/min) dovrebbe essere considerato per il trattamento dell'attacco acuto in tutti i pazienti con cefalea a grappolo.

Trial sull'uso di ossigeno iperbarico non hanno dimostrato una efficacia preventiva convincente.

Lidocaina

Un RCT ha dimostrato che l'instillazione di lidocaina al 10% induce sollievo dal dolore entro 37 min in pazienti con cefalea a grappolo acuta (placebo = 59; $p < 0.001$)¹⁰

L'uso di gocce di lidocaina al 10% dovrebbe essere considerato in pazienti con attacchi di cefalea a grappolo non risolti da triptani per via sottocutanea o nasale o da ossigeno al 100%.

Terapia di profilassi

Nella cefalea a grappolo accanto al fondamentale trattamento dell'attacco acuto che vede nel sumatriptan il farmaco di prima scelta e nell'ossigeno un'alternativa è altrettanto indispensabile instaurare, se possibile, una terapia di profilassi.

Il trattamento preventivo è diretto a ridurre la durata degli attacchi nella forma episodica e a controllare la frequenza degli attacchi sia nella forma episodica che nella forma cronica.

I fattori da considerare prima di iniziare qualsiasi trattamento in un paziente con cefalea a grappolo sono molteplici: il numero delle crisi, la loro durata, la loro intensità, l'età del paziente, la concomitanza di altre patologie etc. Occorre ancora tenere conto del fatto che la forma cronica e quella episodica possono rispondere in maniera differente al medesimo trattamento.

Inoltre, mentre non sussistono dubbi nelle forme croniche, il trattamento preventivo nelle forme episodiche deve tenere conto della fase del grappolo per il possibile rischio di sottoporre il paziente a terapie impegnative quando invece il grappolo è in via di esaurimento spontaneo.

La maggior parte di pazienti con cefalea a grappolo hanno necessità di una terapia profilattica quando:

1. gli attacchi sono frequenti, severi, a rapida insorgenza e spesso troppo brevi perché un trattamento sintomatico sia efficace.

2. La terapia sintomatica postpone l'attacco, ma non interferisce sull'andamento del grappolo.
3. La terapia sintomatica può portare ad un abuso di farmaco.
4. La durata del grappolo può prolungarsi per mesi.

Il goal della terapia di profilassi è di arrivare ad una rapida scomparsa delle crisi e mantenere questa scomparsa con il minor numero possibile di side-effects fino alla fine del periodo di grappolo.

I principi della farmacoterapia di profilassi sono i seguenti:

1. iniziare le cure il più presto possibile nel periodo del grappolo;
2. continuare la terapia finchè il paziente non sia libero da crisi da almeno due settimane;
3. ridurre il farmaco gradualmente e non di colpo;
4. ridare il farmaco all'inizio del successivo periodo di grappolo.

Se un attacco violento si verifica nonostante il trattamento di profilassi, farmaci per l'attacco acuto quali ad es. Ossigeno o Sumatriptan debbono essere usati.

La scelta del farmaco potrà dipendere da:

1. la precedente risposta al farmaco;
2. i precedenti effetti collaterali;
3. le controindicazioni all'uso del farmaco;
4. il tipo di cluster (episodica o cronica);
5. la lunghezza del grappolo;
6. l'età e lo stile di vita del paziente.

La combinazione di due o più farmaci può essere necessaria.

Negli ultimi anni sono state introdotte importanti innovazioni nella terapia profilattica di questa cefalea, prima fra tutte l'uso dei calcioantagonisti e in particolare del Verapamil. Questo trattamento considerato ora di prima scelta dovunque

nel mondo, presenta un effetto collaterale che è l'insorgenza di stipsi e a volte ipotensione. Prima di instaurarlo è sempre consigliabile eseguire al paziente un elettrocardiogramma per escludere critici difetti di conduzione.

Il Verapamil alla dose di 360 mg tre volte al giorno è stato dapprima confrontato con il litio carbonato alla dose di 900 mg/die ed ha dimostrato un'efficacia superiore al 75% nell'80% dei pazienti con cefalea a grappolo cronica. La sua azione è anche più rapida di quella del litio in quanto alla prima settimana di trattamento i pazienti migliorati con il Verapamil sono il 50% mentre quelli con il litio sono il 37%.

In un recente studio è stata confrontata l'efficacia del Verapamil nella profilassi della cefalea a grappolo in doppio cieco contro placebo su 20 pazienti affetti da cefalea a grappolo episodica. Si è trovato che la frequenza delle crisi e il consumo di analgesici è stato significativamente ridotto già dalla prima settimana di terapia e ancor più nella seconda settimana nei pazienti che usavano il Verapamil mentre non è stato visto nessun miglioramento nel gruppo placebo. Gli effetti collaterali trovati nel gruppo con Verapamil non sono stati tali da sospendere la cura. Riteniamo perciò che anche alla luce di questo studio il farmaco debba essere consigliato subito sia nella profilassi della forma episodica che della forma cronica¹¹.

Il litio resta comunque una valida alternativa in particolare nel trattamento della cefalea a grappolo di tipo cronico. Considerato farmaco d'elezione prima dell'avvento del Verapamil, è impiegato alla posologia di 900 mg/die.

È necessario un controllo della funzionalità renale e tiroidea e soprattutto della litiemia per evitare effetti collaterali come poliuria, tremori, vomito, diarrea, edemi e sonnolenza che compaiono oltre il livello di 1,2 mEq/l. È noto comunque che l'efficacia terapeutica è indipendente dalla litiemia

Il prednisone sembra avere un'efficacia nelle forme croniche. Va comunque impiegato in casi selezionati e resistenti alle altre forme di trattamento, può essere associato al litio o al Verapamil e si è dimostrato particolarmente indicato per le forme che presentano un'elevata resistenza ad altre terapie.

Gli effetti collaterali del farmaco ne controindicano comunque trattamenti prolungati, si consigliano cicli di 2 settimane partendo da un dosaggio di 50-60 mg e progressivamente calando fino alla completa sospensione.

L'uso del cortisone per via ev è da riservarsi solo per casi resistenti a tutti i tentativi precedentemente descritti, in pazienti affetti da serie di episodi giornalieri e che comunque vanno ospedalizzati e monitorizzati durante il trattamento.

La forma cronica di cluster deve essere trattata con Verapamil o Litio da soli o in combinazione. Nei casi resistenti si può inserire il corticosteroide (prednisone per os 60 mg/die) per breve tempo (2-3 settimane in dosi decrescenti) in associazione a Verapamil o Litio. Un'altra possibilità è il Desametasone (8 mg/die per due settimane e 4 mg/die per una settimana).

Trattamenti più prolungati con cortisone si possono attuare nelle forme particolarmente resistenti di tipo cronico. In questi casi bisogna considerare gli effetti collaterali a lungo termine.

Circa il 10% dei pazienti con cefalea a grappolo non rispondono al trattamento di profilassi o hanno significative controindicazioni ai farmaci di profilassi e per questi casi potrebbe essere presa in considerazione una terapia chirurgica validata da studi internazionali su casistiche ampie.

Profilassi farmacologica

Calcio antagonisti

Studi in aperto dimostrano che il verapamil riduce la frequenza e la severità della cefalea a grappolo¹².

In un piccolo RCT il verapamil alla dose di 360 mg ha determinato una riduzione della frequenza > 50% nell'86% dei pazienti¹¹.

Dosi maggiori di verapamil (fino a 960mg al giorno) sono previste nel trattamento preventivo: è necessario un controllo ECG.

Il verapamil (240- 960 mg/die) è raccomandato nel trattamento preventivo della cefalea a grappolo

B

Litio

Un piccolo trial in doppio cieco di confronto tra litio 800 mg verso placebo nella terapia della cefalea a grappolo è stato interrotto precocemente per impossibilità a stabilire la superiorità rispetto al placebo¹². Litio e verapamil si sono dimostrati superiori al placebo in un piccolo trial¹¹.

Derivati dell'Ergot

L'ergotamina è stata precedentemente utilizzata per il trattamento preventivo della cefalea a grappolo, ma non sono disponibili evidenze scientifiche¹².

Antagonisti serotoninergici

Non esistono studi controllati sull'uso della metisergide nella cefalea a grappolo.

Un piccolo studio ha dimostrato l'efficacia del pizotifene nella cefalea a grappolo ma una successiva revisione ha concluso che tali effetti sono minimi¹³.

Melatonina

Un piccolo studio (20 pazienti) in doppio cieco riporta una efficacia della melatonina nella riduzione della frequenza della cefalea a grappolo rispetto al placebo ($p < 0.03$)¹⁵.

Antiepilettici

Uno studio in doppio cieco controllato verso placebo non ha evidenziato efficacia del valproato nella terapia preventiva della cefalea a grappolo. Tale studio mostrava una risposta placebo particolarmente alta.

Il topiramato e la gabapentina sono risultati efficaci nella terapia della cefalea a grappolo in studi in aperto¹².

Steroidi

Uno studio controllato in doppio cieco ha dimostrato che l'iniezione suboccipitale di una miscela di betametasone a lunga e breve azione in pazienti con cefalea a grappolo episodica e cronica induce la scomparsa della cefalea nell'85% dei pazienti trattati dopo una settimana, a differenza del placebo (0%, $p = 0.0001$)¹⁶. Dopo 4 settimane 8 degli 11 responders continuavano a non presentare attacchi ($p = 0.0026$).

L'opinione degli esperti suggerisce che il prednisone può essere usato, in pazienti selezionati refrattari ad altri trattamenti, per trattamenti preventivi brevi sebbene non esistano evidenze da trial clinici specifici¹³.

Il prednisone può anche essere dato in aggiunta a Litio o Verapamil ed è con vantaggio usato come "terapia ponte" per un periodo di 2 settimane all'inizio di un ciclo di grappolo.

La dose tipica di partenza è 50-80 mg./die che deve essere calata lentamente in due/tre settimane.

Terapia chirurgica della CG cronica e farmaco resistente

La terapia chirurgica viene indicata solo nei pazienti in cui siano state dimostrate con certezza la totale inefficacia o refrattarietà ai trattamenti farmacologici. I pazienti devono avere inoltre le seguenti caratteristiche:

- cefalea strettamente unilaterale;
- completa refrattarietà alla terapia medica o controindicazioni clinicamente significative alla terapia farmacologica;
- assenza di disturbi di personalità.

L'intervento sul trigemino è quello che, in passato, ha prodotto i risultati migliori anche se la comparsa di danni corneali e di anestesia dolorosa ne hanno inficiato i risultati. Questa ed altre procedure chirurgiche producono generalmente una riduzione del dolore in circa il 50% dei casi, con una elevata percentuale di ricaduta già nel primo anno dall'intervento. Da segnalare la persistenza del tipico dolore oculare anche dopo enucleazione del globo oculare stesso o, addirittura, l'esordio della malattia in pazienti in cui era stata precedentemente praticata l'exeresi del globo oculare. Questi elementi indicano chiaramente una natura centrale del dolore della CG e possono spiegare la limitata efficacia di una terapia chirurgica basata unicamente su un intervento su strutture periferiche.

Stimolazione cerebrale profonda dell'ipotalamo (DBS)

La scoperta, durante l'attacco di CG, di una attivazione ipotalamica tramite studi di PET ha permesso di identificare, per la prima volta nella storia delle cefalee essenziali, un possibile target cerebrale per curare la CG. Sulla base di queste osservazioni è stato proposto un nuovo approccio neurochirurgico per i pazienti con CG cronica farmacoresistente.

L'approccio consiste nella stimolazione inibitoria per via stereotassica della regione ipotalamica che durante le crisi risulta attivata. La metodica della deep brain stimulation è già in uso corrente da anni per varie condizioni, in particolare per i disordini del movimento. La DBS applicata per la prima volta al mondo presso l'istituto Neurologico C.Besta nel 2000 si è dimostrata sicura, con effetti collaterali estremamente rari e con una mortalità assolutamente trascurabile. Un ulteriore vantaggio di questa metodica è la completa reversibilità dell'intervento. Questo nuovo approccio stereotassico sull'ipotalamo è stato praticato per la prima volta su un paziente affetto da CG cronica che da tempo non aveva alcun vantaggio dalle terapie mediche. Data la persistenza dell'efficacia a distanza di oltre 4 anni dall'intervento, che non ha dato effetti collaterali significativi, altri pazienti affetti da CG cronica intrattabile sono stati sottoposti all'intervento, con scomparsa delle crisi e senza effetti collaterali¹⁷.

Questi risultati stanno aprendo importanti e nuove prospettive, sia per il trattamento delle forme farmacoresistenti di CG cronica sia per l'interpretazione del meccanismo alla base della CG. In particolare, è possibile ritenere che il termine tutt'oggi ancora in uso di cefalea vasomotoria sia definitivamente da abbandonare alla luce dei dati acquisiti negli ultimi anni e che dimostrano il ruolo cruciale del sistema nervoso centrale e in particolare dell'ipotalamo nella fisiopatologia della CG.

Cenni di terapia delle altre forme di TACs

La SUNCT era ritenuta una forma totalmente farmacoresistente. Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia della lamotrigina in alcuni pazienti affetti da questa forma.

Studi con f-MRI hanno dimostrato l'attivazione dell'ipotalamo posteriore durante le crisi di SUNCT, come si verifica nella CG. Questa osservazione e le forti similitudini cliniche

tra CG e SUNCT, nonché l'efficacia della hypothalamic deep brain stimulation nella cura delle forme farmacoresistenti di CG, hanno portato a sperimentare tale metodica neurochirurgica anche in un caso di SUNCT farmacoresistente. I risultati sono stati eccellenti anche in questo caso. Il follow-up ad 1 anno e mezzo conferma, oltre che l'efficacia della metodica, la sua completa tollerabilità¹⁸.

Hemicrania cronica parossistica ed emicrania continua

La terapia d'elezione di queste due forme è l'indometacina, alla dose usuale di 150 mg/die; talora sono sufficienti dosi inferiori, raramente dosi superiori^{17,13}.

L'indometacina a dosi fino a 225 mg al giorno è raccomandata per la profilassi dell'emicrania parossistica ed emicrania continua.

D

Trattamento dell'emicrania continua, parossistica e sunct

La risposta all'indometacina è parte integrante alla diagnosi di emicrania parossistica ed emicrania continua. L'indometacina è efficace a dosi fino a 225 mg al giorno¹².

La Lamotrigina può essere efficace per il trattamento della SUNCT^{12,13}.

Cluster-tic

In questa caso coesistono le crisi di CG e di nevralgia del trigemino. Il dolore delle due forme di cefalea può essere presente in tempi diversi oppure, più di rado, contemporaneamente. Il trattamento è differenziato in ogni caso: è necessario, infatti, trattare il paziente con la terapia specifica della CG e della nevralgia del trigemino anche se le crisi delle due forme sono contemporanee.

Nevralgia trigeminale

Terapia medica

Il trattamento della nevralgia trigeminale può essere sia medico che chirurgico; come vedremo, molti pazienti finiscono per percorrere entrambe le strade, sebbene in tempi diversi. Se infatti la risposta ai trattamenti medici è inizialmente elevata, tanto da consentire in oltre l'80 % dei casi un controllo pressoché completo della sintomatologia, nel tempo si assiste ad una progressiva perdita di efficacia dei trattamenti, anche in politerapia. In questi casi è inevitabile prendere in considerazione le possibili opzioni chirurgiche.

Storicamente, il primo farmaco di documentata efficacia nella NT è la fenitoina, introdotta nel 1942 da Berguignon. Ma fu con l'introduzione della carbamazepina nel 1962, che questi soggetti iniziarono a ricevere la prima terapia efficace e con un discreto profilo di tollerabilità. Nel tempo l'armamentario terapeutico si è esteso, coinvolgendo numerosi altri farmaci, soprattutto ad azione antiepilettica o antispastica-antinocicettiva centrale.

Di seguito vengono riportate alcune sintetiche schede relative ai farmaci disponibili, la cui efficacia è stata documentata in letteratura.

Carbamazepina (CBZ)

Prima scelta. Risposta iniziale nell'80 % dei pazienti. Efficace in 48 ore, ma l'effetto diminuisce nel tempo.

Meccanismo d'azione: stabilizzazione della membrana pre e post-sinaptica, riduzione della conduttanza dei canali del Na⁺.

Posologia: iniziare con 100 mg due volte al giorno, aumentando gradualmente il dosaggio fino a controllo della sintomatologia. Dose abituale 400- 1200 mg/die.

Effetti collaterali: sintomi cerebellari, diplopia, alterazioni ematologiche, epatopatia, rash cutaneo, nausea e vomito. Frequenti all'inizio, tendono a scomparire nel tempo.

Baclofen

Efficacia appena inferiore alla CBZ, usato anche come prima scelta o in associazione (azione sinergica).

Meccanismo d'azione: derivato del GABA, si lega al recettore GABA_A ritardando l'influsso di ioni Ca⁺⁺, riducendo quindi il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori.

Posologia: iniziare con 5-10 mg/die. Titolazione lenta fino a risposta clinica soddisfacente. Dosi medie 50-75 mg/die in 3 somministrazioni. Va sospeso gradualmente (allucinazioni, convulsioni).

Effetti collaterali: transitori all'inizio del trattamento. Ipotensione posturale, sedazione, debolezza muscolare.

Fenitoina

Efficace nel 25% dei casi. Può essere somministrato in add-on in caso di intolleranza o inefficacia della carbamazepina e/o del baclofen. La forma iniettabile è utilizzabile per il trattamento in acuto degli stati nevralgici.

Meccanismo d'azione: stabilizza la membrana dei neuroni del SNC, agendo sui canali del Na⁺.

Posologia: 200/400 mg 1.2 volte al giorno (lunga emivita).

Effetti collaterali: diplopia, atassia, epatopatia, ipertrofia gengivale, alterazioni ematologiche.

Oxcarbazepina

In caso di intolleranza alla carbamazepina. Trial clinici su piccoli gruppi ne dimostrano un'efficacia in 24 ore.

Meccanismo d'azione: simile alla carbamazepina di cui è un derivato. Inibisce le scariche neuronali ripetute e riduce la propagazione sinaptica riducendo la conduttanza dei canali del Na⁺.

Posologia: 10-20 mg/Kg/die (iniziare con 300 mg una volta al giorno fino a 1200 mg in 2-3 somministrazioni).

Effetti collaterali: vertigini ed atassia (più lievi e meno frequenti che con CBZ).

Gabapentina

Efficacia dimostrata in diversi trial clinici: efficace anche in caso di dolore da neuropatia diabetica o post- erpetica.

Meccanismo d'azione: aumenta la disponibilità di GABA nel SNC.

Posologia: 300 mg dose iniziale fino a 2400 mg/die.

Effetti collaterali: sonnolenza, astenia, alterazioni delle funzionalità renali.

Lamotrigina

Efficace sia in aggiunta alla carbamazepina o fenitoina che in ionoterapia.

Meccanismo d'azione: agisce sui canali del Na⁺ stabilizzando le membrane e impedendo il rilascio di neurotrasmettitori, soprattutto il glutammato.

Posologia: l'efficacia è raggiunta a dosi comprese tra 100 e 400 mg/die.

Effetti collaterali: frequenti in caso di politerapia. Rash cutanei, diplopia, vertigini, stitichezza, nausea e sonnolenza.

Topiramato

Efficacia documentata anche in pazienti con NT in corso di sclerosi multipla.

Meccanismo d'azione: potenzia l'attività dei recettori del GABA ed antagonizza l'attività eccitatoria del glutammato.

Posologia: dose iniziale 25 mg/die, incremento di 25 mg/settimana fino a 100-400 mg/die.

Effetti collaterali: vertigini, diplopia, parestesie, disturbi cognitivi, calo ponderale, aumento della pressione endoculare.

Valproato

Efficacia documentata in un singolo trial in reparto.

Meccanismo d'azione: agisce sui canali del Na⁺ stabilizzando le membrane ed impedendo il rilascio di neurotrasmettitori, soprattutto il glutammato.

Posologia: l'efficacia è ottenuta a dosi comprese tra 500 e 1000 mg/die.

Effetti collaterali: rash cutanei, diplopia, vertigini, stipsi, nausea e vomito, sonnolenza, alopecia, aumento ponderale, pancreatite, epatopatia, alterazioni ormonali.

Clonazepam

Di seconda scelta dopo provata inefficacia.

Terapie chirurgiche

La terapia chirurgica nella NT ha indicazioni nei casi non responsivi ai farmaci o in quelli in cui un'iniziale efficacia venga progressivamente perduta nel tempo. Le tecniche chirurgiche disponibili possono essere divise in tre gruppi:

- tecniche percutanee;
- decompressione micro vascolare;
- radiochirurgia stereotassica.

Tecniche percutanee

L'accessibilità percutanea al ganglio di Gasser e alla radice retro-gasseriana attraverso il foro ovale ha favorito lo sviluppo di numerose tecniche d'intervento che utilizzano tale via d'accesso. Gli interventi percutanei mirano a produrre un danno permanente, più o meno selettivo, del ganglio di Gasser o della radice trigeminale. Sebbene gravati da un alto tasso di recidiva, sono poco invasivi e possono essere ripetuti anche più volte. Abbandonati per effetti collaterali e scarsa selettività della lesione prodotta (l'acqua bollente, il fenolo e l'alcool, la terapia percutanea si avvale oggi soprattutto di: termolisi a radiofrequenza, rizolisi chimica con glicerolo a compressione del ganglio di Gasser con palloncino).

La termolisi a radiofrequenza utilizza l'effetto termico prodotto da radiofrequenza; determina una lesione selettiva che produce analgesia senza anestesia (necessaria la collaborazione del paziente). Garantisce inoltre una elevata percentuale di successo con basso rischio di complicanze. Il dolore recidiva nel 25 % dei casi.

La rizolisi con glicerolo è basata sulle proprietà neurotossiche del glicerolo e non richiede collaborazione del paziente. Minore è la selettività territoriale (il glicerolo viene iniettato nella cisterna trigeminale) e il dolore recidiva nel 40% dei casi.

Infine, nella compressione del ganglio di Gasser con palloncino, un catetere di Fogarty viene inserito nella cisterna e gonfiato con liquido radiopaco (200 mmHg per 1'). Ciò determina un danno selettivo delle fibre di grosso calibro e dunque si garantisce la conservazione riflesso corneale nei casi coinvolgenti la prima branca. Le recidive si attestano intorno al 20%.

Decompressione microvascolare

Proposta da Peter Jannetta nel 1966, rappresenta secondo alcuni un trattamento casuale e non sintomatico. È efficace in una elevatissima percentuale di casi e fa registrare una bassa incidenza di recidive (10%). La tecnica è tuttavia caratterizzata da una invasività molto più elevata; è indicata nei casi con una lunga aspettativa di vita e conflitto neurovascolare evidenziabile in neuroimaging.

Radiochirurgia stereotassica

Una dose elevata di radiazioni viene somministrata in un'unica sessione, in un'area-target identificata con precisione sub millimetrica, previa immobilizzazione del capo mediante dispositivi di fissazione scheletrica. La tecnica ha modesti effetti collaterali sulla sensibilità ed una ridotta incidenza di recidive (10%). Gli effetti terapeutici si ottengono a distanza di mesi dall'esecuzione della procedura e ciò ne riduce il grado di accettazione da parte dei pazienti.

In pazienti con nevralgia del trigemino (TN), l'imaging di routine del capo individua le cause strutturali fino al 15% dei pazienti e può essere considerata utile

C

I deficit sensoriali del Trigemino, il coinvolgimento bilaterale del nervo trigemino, e gli anormali riflessi trigeminali sono associati ad un aumentato rischio di TN sintomatica (STN) e devono essere considerati utili per distinguere STN dalla nevralgia classica del trigemino

B

Ci sono prove sufficienti per sostenere o confutare l'utilità della RM per identificare la compressione neurovascolare del nervo trigemino

B

Per il controllo del dolore dovrebbero essere offerti:

Carbamazepina
o oxcarbazepina

A

B

C Per il controllo del dolore possono essere considerati utili il baclofen e la lamotrigina

C Per i pazienti con TN ganglio refrattaria alla terapia medica, le tecniche percutanee, coltello gamma, e la decompressione microvascolare può essere considerato

Il ruolo della farmacoterapia vs chirurgia nel trattamento del TN nei pazienti con SM rimane incerta²⁰.

Alcune questioni riguardanti la diagnosi, la terapia farmacologica e il trattamento chirurgico della nevralgia del trigemino (TN) sono ancora incerte.

L'American Academy of Neurology e la Federazione Europea delle Società Neurologiche hanno elaborato delle linee guida generali per la gestione di questa condizione. Dopo la revisione sistematica della letteratura è venuto a una serie di raccomandazioni evidence-based. Nei pazienti con TN la RM può essere considerata per identificare i pazienti con cause strutturali. La presenza di deficit sensoriali del trigemino, il coinvolgimento bilaterale, e anormali riflessi trigeminali deve essere considerati utili per rivelare TN sintomatico, mentre età di insorgenza più giovane, il coinvolgimento della prima divisione, mancanza di risposta al trattamento e anormale potenziali evocati trigeminali non sono utili per distinguere la forma sintomatica da quella classica.

Carbamazepina (evidence based), oxcarbazepina (migliore tollerabilità) dovrebbero essere offerte come terapia di prima linea per il controllo del dolore. Per i pazienti con TN refrattaria alla terapia medica può essere considerato la terapia chirurgica precoce. Tecniche percutanee, gamma knife e la decompressione microvascolare possono essere considerate.

La decompressione microvascolare può essere considerata rispetto ad altre tecniche chirurgiche per fornire durata mas-

sima di libertà dal dolore. Il ruolo della chirurgia versus terapia farmacologica nella gestione del TN nei pazienti con sclerosi multipla rimane incerta²¹.

Bibliografia

1. Ekbom K. Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. *Cephalalgia*. 1995 Oct;15 Suppl 15:33-6. Review.
2. Ekbom K, Krabbe A, Micieli G, Prusinski A et al. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. *Cephalalgia*. 1995 Jun;15(3):230-6. Erratum in: *Cephalalgia* 1995 Oct;15(5):446.
3. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A et al. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurol Scand*. 1993 Jul;88(1):63-9.
4. Ekbom K (agosto 1991). The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan.. *N Engl J Med* 325 (5): 322-6.
5. Göbel H, Lindner V, Heinze A et al. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology*. 1998 Sep;51(3):908-11.
6. Van Vliet JA, Bahra A, Martin et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):630-3.
7. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD et al. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):821-6. Erratum in: *Neurology*. 2007 Nov 20;69(21):2029.
8. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE et al. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology*. 2000 May 9;54(9):1832-9.
9. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol*. 1985 Apr;42(4):362-3.

10. Costa A, Pucci E, Antonaci F et al. The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. *Cephalalgia*. 2000 Mar;20(2):85-91.
11. Leone M, D'Amico D, Frediani F et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology*. 2000 Mar 28;54(6):1382-5.
12. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs*. 2003;63(16):1637-77. Review.
13. May A, Leone M, Afra J et al. Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias. *Eur J Neurol*. 2006 Oct;13(10):1066-77.
14. Steiner TJ, Hering R, Couturier EG et al. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia*. 1997 Oct;17(6):673-5.
15. Leone M, D'Amico D, Moschiano F et al. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia*. 1996 Nov;16(7):494-6.
16. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):92-6. Epub 2005 Oct 3.
17. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *J Med*. 2001. Nov 8: 345 (19): 1428-9.
18. Leone M, Franzini A, D'Andrea G et al. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol*. 2005 Jun, 57 (6): 921-7.
19. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM et al (2006) *The Headaches*. 3rd Edition – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

20. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008 Oct 7;71(15):1183-90. Epub 2008 Aug 20. Review.
21. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J et al. American Academy of Neurology Society; European Federation of Neurological Society. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008 Oct;15(10):1013-28. Epub 2008 Aug 21.

Terapie non farmacologiche

Questo capitolo ha un ruolo soltanto informativo su tecniche sulla cui utilità non esistono evidenze univoche in letteratura, ma sono di uso diffuso nella pratica. (non sono raccomandazioni)

La cefalea come malattia psicosomatica

Tra le varie ipotesi sulle cause della cefalea non mancano gli autori che azzardano l'ipotesi psicosomatica. Chi soffre di cefalea, presenta spesso note di nevrosi ed alla fine è sempre difficile stabilire se la nevrosi sia causata dal dolore cranico o viceversa. È certo che le crisi cefalalgiche possono essere scatenate in determinate situazioni di collera repressa, di aggressività, di ansia, di disagio in generale nei rapporti interpersonali. Molti ritengono che il male di testa, specie se accompagnato da "testa vuota e confusa" si debba ritenere più una difesa del soggetto, come una fuga da una situazione difficile, piuttosto che un sintomo. Un soggetto potrebbe avvertire "male di testa o testa pesante, non libera" quando è alle prese con problemi difficili, il disturbo avrebbe solo lo scopo di rompere il contatto con una realtà carica di tensione. In varie occasioni la cefalea scatta quando il soggetto involontariamente "cerca scuse" senza che se ne renda veramente conto.

Non è infrequente sentire frasi come “mi hai fatto venire il mal di testa”, “non continuare nel fare rumori altrimenti mi viene il mal di testa” un modo elegante questo per fare interrompere ogni momento difficile o per sottrarsi ad una situazione che richiederebbe maggiore capacità di tolleranza.

Si ritiene che l’inserimento di uno psichiatra in un centro per la cura delle cefalee sia indispensabile e questo va detto per vincere le resistenze che molti pazienti hanno ancora verso un approccio neuropsichiatrico del problema, rimanendo sempre in attesa della compressa risolutrice.

Spesso non si tiene conto del logoramento psicologico ed affettivo del soggetto con le sue negative ripercussioni familiari nell’ambito del lavoro.

I centri principali per la cura delle cefalee, nel Nord-America, privilegiano il trattamento psicologico, utilizzando anche metodi che insegnano l’autocontrollo delle reazioni fisiche della cefalea (biofeedback) o tramite (training autogeno), che è sempre una tecnica di autocontrollo. Bisogna ricordare che il dolore cranico è prevalentemente psicogeno (cioè di origine psichica) almeno una volta su 4 (25%). Il problema comunque è sempre quello di capire il perché, individuare le cause che determinano una reazione psichica che si manifesta con un disturbo fisico: la cefalea.

Bisogna anche aggiungere che spesso è difficile stabilire fra medico e paziente un valido rapporto perché non da tutti viene valorizzato questo aspetto psicologico della cefalea e soprattutto il paziente è ostinato nel considerare il proprio dolore come una sofferenza di organo.

I trattamenti psicologici

Numerosi pazienti con cefalea di tipo tensivo utilizzano un approccio psicosomatico e comportamentale. Anche gli emicranici possono trarne vantaggio. Se un paziente ha pro-

blemi psichiatrici e soffre di una cefalea sintomo di una psiconevrosi, l'intervento di uno psichiatra si impone. Tale questione non sarà affrontata in questo libro.

Noi affronteremo piuttosto il vantaggio degli interventi di tipo psicosomatico, a livello dei fattori emozionali legati al mal di testa. L'approccio psicosomatico può essere, per esempio, seguito da un neurologo o da uno psicologo di formazione comportamentale.

Come abbiamo già visto, l'approccio psicosomatico mette l'accento sulla relazione che esiste tra livello psichico e fisico. Non si considera l'emicrania come una malattia psicosomatica, ma essa è spesso associata, nelle forme "miste" ad una componente psicologica.

L'approccio comportamentale

Oltre l'approccio psicologico tradizionale, è possibile l'approccio comportamentale (behavioral therapy). Questo nuovo metodo insiste sull'analisi del comportamento del soggetto.

L'approccio comportamentale non si fonda sulle teorie freudiane o neo-freudiane. È essenzialmente orientato verso l'analisi delle situazioni con il paziente e tende a scoraggiare i comportamenti negativi e ad incoraggiare i comportamenti positivi. Questo rinforzo continuo del terapeuta dei comportamenti positivi tende a spingere il soggetto ad adoperare sempre di più attitudini suscettibili di apportargli un migliore equilibrio mentale.

L'approccio comportamentale può essere utilizzato insieme con tecniche di rilassamento e di biofeedback.

I pazienti che soffrono di emicrania senza aura e quelli con cefalea di tipo tensivo sono quelli che più possono trarre vantaggio da queste tecniche.

Per esempio un paziente stressato può sviluppare diverse turbe psicologiche come l'ansia generalizzata, la depressione, le fobie, ecc. Lo stress medesimo e le turbe che esso può suscitare o esacerbare possono generare mal di testa o amplificare malattie preesistenti di tipo emicranico.

Questo paziente beneficerà di un intervento psicologico che gli permetta di ridurre le fonti di stress nella sua vita e di apprendere nuovi metodi di reazione rivolti agli avvenimenti che creano o aumentano il suo stress.

In certi casi, gli sarà necessario effettuare delle scelte per giungere a diminuire le fonti di stress. Così il paziente dovrà considerare una riduzione delle proprie ore di lavoro qualora fossero eccessive o ancora dovrà ricorrere ad una terapia coniugale o esaminare la possibilità di una separazione se esiste troppa tensione nel rapporto di coppia.

In altri casi, il paziente dovrà giungere a modificare la sua percezione degli avvenimenti: ci sono situazioni che presentano un fattore di stress inevitabile, per esempio il caso della nascita di un bambino o ancora la perdita di una persona cara. Se tali avvenimenti comportano un certo grado di ansia per tutti, l'interpretazione che ognuno ne fa può accrescere considerevolmente l'ansia vissuta. Esistono anche molte situazioni che occasionalmente possono generare stress alla maggior parte delle persone ma che possono essere vissute con ansia da alcuni; può essere così per chi prova una difficoltà di affermazione e deve esprimere la sua opinione in pubblico o per chi soffre di fobia sociale e che deve partecipare ad un ricevimento.

Il ruolo della terapia comportamentale consiste dunque nell'analizzare con il paziente i fattori di stress, identificare delle soluzioni e apprendere nuovi comportamenti. Così guidato, il paziente sarà in grado di reagire allo stress in modo adeguato.

Il trattamento psicologico deve essere individualizzato per rispondere ai bisogni specifici di ogni persona. In tutti i casi in cui fattori di stress influenzano l'esordio o l'intensità dei mal di testa, il paziente potrà beneficiare di un trattamento di rilassamento.

Esistono numerosi metodi di rilassamento. Essi possono essere raggruppati in due categorie: i metodi attivi, che implicano l'esecuzione di movimenti fisici (rilassamento progressivo, yoga), e i metodi passivi (training autogeno, meditazione trascendentale, ipnosi).

Il rilassamento progressivo di Jacobson

Il rilassamento progressivo di Jacobson è una delle tecniche privilegiate da numerosi terapeuti. La sua efficacia è stata diverse volte dimostrata da ricerche cliniche. È particolarmente indicato per pazienti più tesi e per quelli che hanno difficoltà a restare immobili a lungo e a distendersi per suggestione. Con queste tecniche, il paziente impara a contrarre e decontrarre i muscoli del suo corpo con esercizi fisici.

Questo metodo presenta molti vantaggi. I principi della contrazione muscolare permettono al soggetto di imparare ad identificare il livello di tensione di differenti parti del suo corpo e ad abbassare questa tensione. Eventualmente, egli può anche imparare a ridurre in modo differenziato la tensione muscolare. Così, un soggetto che svolge un lavoro su uno schermo catodico, posizione che determina una certa tensione nei muscoli del dorso, del collo e delle braccia, può imparare a distendere le sue gambe durante il suo lavoro.

lo yoga

Lo yoga, è definito da Petit Larousse come segue: “Sistema filosofico dell'India, che fa coincidere lo stato perfetto con la contemplazione, l'immobilizzazione assoluta, l'estasi, le pratiche ascetiche”. Si tratta chiaramente di una disciplina dall'accesso difficile ma che, secondo gli adepti, apporta rilassamento e benessere

Secondo Tondriau e Devondel, autori di un lavoro sullo yoga, "il 90% dei yogisti sono ciarlatani ed illuminati". I due autori ribadiscono che lo yoga non è una disciplina seria. Sembra in tutti i casi che ci si potrebbe abbandonare agli esercizi yoga senza mai acquisire lo spirito dello yoga. Si potrebbe comunque, sembrerebbe così, acquisire questo spirito limitandosi a un numero ristretto di esercizi.

Lo yoga è basato su una filosofia indù difficile da comprendere per uno spirito occidentale. Nella misura in cui questa filosofia e gli esercizi apportano distensione agli adepti, si potrebbe considerare come vantaggioso per tutti gli individui che soffrono di mal di testa, ma sembra poco pratico raccomandare a tutti i pazienti che soffrono di mal di testa di apprendere lo yoga, tenuto conto della distanza tra questo sistema di pensiero e il vissuto quotidiano della maggior parte di essi.

Bisogna notare che non ci sono studi clinici controllati sullo yoga. Non si sa se è più efficace di altre terapie di rilassamento per il trattamento degli emicranici e delle cefalee. Non è definito come una risposta a questo o quel sintomo ma come un approccio globale della vita.

Il training autogeno di Schultz

Il training autogeno di Schultz rimane il metodo passivo più diffuso e più efficace per ottenere un benefico rilassamento. Consiste nell'imparare a sentire ciascuna parte del proprio corpo come carica, calda e distesa. Ripetendosi frasi auto-suggestive, il paziente finisce per sentire, dopo molte sedute, questa sensazione di caricamento, di caldo e di benessere in tutto il corpo. Egli apprende anche a respirare profondamente, con calma ed efficacemente. Il suo ritmo cardiaco tende a regolarizzarsi e a diminuire. Con il tempo, il paziente arriva a un rilassamento profondo in alcuni minuti.

Nel 1930 in Germania, il dottor Johannes Schultz ha elaborato la tecnica del training autogeno. Egli ha formulato frasi che portano il paziente al rilassamento. Il terapeuta funge da professore, un pò come il maestro di yoga, senza interferire con apprendimento. Il dottor Wolfgang Luthe, un allievo di Schultz, ha sviluppato questa tecnica a Montreal e l'ha insegnata a molti medici che la applicano correntemente.

L'ipnosi

L'ipnosi serve soprattutto nel trattamento del dolore cronico, per esempio quello di origine talamico. Questo metodo non è molto pratico essendo dovuto alla relazione di dipendenza che si deve stabilire tra il terapeuta e il paziente. Ora, lo scopo di un trattamento valido per il mal di testa è di arrivare all'indipendenza del paziente. L'auto-ipnosi, frattanto, può essere utilizzata come tecnica di rilassamento psichico e fisico nel trattamento delle cefalee di origine psicologica. È una tecnica che può essere molto efficace se è insegnata da un terapeuta di esperienza.

Il biofeedback

Dispositivi piuttosto complessi vengono utilizzati per monitorare accuratamente varie funzioni dell'organismo, come la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la temperatura, la tensione muscolare e l'attività cerebrale, funzioni di cui il soggetto non è normalmente cosciente. Fornendo all'individuo informazioni sul livello di queste attività, il biofeedback consente di imparare a controllare una funzione dell'organismo in precedenza non utilizzata, oppure controllata in modo involontario. Questo controllo delle proprie funzioni si può ricollegare alle pratiche di autodisciplina psicologica delle culture orientali, che sono comuni ai maestri di yoga e di Zen.

In pratica si tratta di insegnare al paziente come raggiungere quella capacità di controllo volontario che si è dimostrata efficace nel ridurre sia l'intensità che la frequenza della

cefalea. Va sottolineato che un adeguato allenamento è indispensabile per ottenere integralmente i benefici del trattamento.

Perché vi sia una risposta adeguata da parte del paziente, è necessario scegliere la tecnica di biofeedback più opportuna. Ad esempio, nel caso di pazienti con una cefalea vascolare i metodi possibili sono due: in pazienti con emicrania tipica, noi abbiamo osservato che il controllo della temperatura è quello da preferirsi, nei pazienti con cefalea di tipo tensivo puro, la tecnica di biofeedback più indicata è invece l'EMG training.

L'agopuntura

Benchè tutti i trial che testano l'agopuntura nella terapia di profilassi dell'emicrania e della cefalea di tipo tensivo presentino diverse difficoltà interpretative legate alla mancanza di una standardizzazione unica dell'intervento e del tipo di controllo, due recenti revisioni sistematiche della Cochrane Collaboration hanno sostenuto l'efficacia di tale tecnica nel trattamento sia dell'emicrania sia della cefalea di tipo tensivo frequente o cronica.

Nella review dedicata all'emicrania¹ sono stati presi in considerazione 22 studi effettuati su un totale di 4419 pazienti. Gli autori concludono che vi è una consistente evidenza scientifica che l'agopuntura fornisca un beneficio aggiuntivo rispetto al solo trattamento degli attacchi acuti o al trattamento di routine. Negli studi in cui l'agopuntura viene comparata a procedure di agopuntura placebo di varia natura, non si evidenziano differenze significative fra l'agopuntura vera e quella placebo, ma peraltro i risultati dei singoli studi variano considerevolmente gli uni rispetto agli altri. Negli studi in cui invece si effettua un raffronto fra agopuntura e alcuni farmaci, l'agopuntura risulta almeno di pari efficacia, se non di efficacia a volte addirittura maggiore, rispetto ai prodotti farmaceutici regolarmente usati nella profilassi dell'emicrania e presenta meno effetti collaterali.

Alla luce di tutti i dati obiettivati, gli autori suggeriscono che l'agopuntura dovrebbe essere considerata una normale opzione di trattamento nei pazienti emicranici che desiderano sottoporvisi.

Nella revisione dedicata alla cefalea di tipo tensivo², dall'analisi di 11 studi effettuati su un totale di 2317 pazienti, gli autori concludono che l'agopuntura può essere un valido approccio non farmacologico in pazienti con cefalee di tipo tensivo episodiche frequenti o croniche. Negli studi dove era stata comparata l'agopuntura al solo trattamento farmacologico dell'attacco acuto o al trattamento routinario, si dimostra un beneficio significativamente maggiore nei pazienti sottoposti ad agopuntura per risposta alla terapia, riduzione di giorni di cefalea e diminuzione dell'intensità del dolore. Nel caso dei trials sulle cefalee di tipo tensivo, inoltre, l'agopuntura risulta significativamente più efficace dell'agopuntura placebo sia per la risposta generica alla terapia sia per una serie di altri parametri clinici.

In conclusione le terapie non farmacologiche possono affiancare il trattamento farmacologico ed essere preferite ai farmaci in casi particolari:

- intolleranza o gravi effetti collaterali ai farmaci prescritti
- età pediatrica
- gravidanza o allattamento
- età avanzata con altre politerapie
- importante ruolo favorente di situazioni di tipo emotivo e di tipo muscolare
- preferenza del paziente

BIBLIOGRAFIA

1. Linde K, Allais G, Brinkhaus B et al. Acupuncture for migraine prophylaxis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art.No.:CD001218. DOI: 10.1002/14651858.CD001218.pub2
2. Linde K, Allais G, Brinkhaus B et al. Acupuncture for tension-type headache. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD007587. DOI: 10.1002/14651858.CD00758

Terapie Locali

Tossina botulinica

La tossina botulinica inibisce il rilascio di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare ma la sua azione nell'emicrania non è ancora totalmente definita. In studi RCT non si sono raccolte negli anni solide evidenze a favore di una sua primaria azione periferica sulla muscolatura craniale e, quindi, non possiede indicazioni nelle cefalee primarie di tipo tensivo. Per contro un'azione a livello centrale, sostenuta probabilmente da una inibizione dell'iperattività del sistema trigeminovascolare e da un blocco dell'infiammazione neurogenica, la pongono come terapia emergente nel dolore emicranico, specie se cronico. I pazienti devono essere a conoscenza che un effetto ottimale può essere raggiunto dopo alcuni cicli di terapia. Il trattamento non deve essere ripetuto a frequenze inferiori ai 3 mesi.

Tossina botulinica: indicazioni al trattamento

- Emicrania cronicizzata invalidante (con o senza abuso analgesico)
- Non risposta ai tradizionali trattamenti farmacologici di profilassi
- Presenza di effetti collaterali eccessivi dati dalle terapie in atto

- Controindicazione ai trattamenti standard di profilassi
- Particolari popolazioni o situazioni (anziani, rischi di inaccettabili effetti collaterali da trattamenti farmacologici tradizionali, piloti d'aereo, studenti sotto esame, atleti, ecc.)
- Presenza di cattivo uso od abuso di farmaci
- Coesistente spasmo/contrattura di mandibola, capo-collo

D La tossina botulinica non è raccomandata per il trattamento preventivo dell'emicrania episodica

D La tossina botulinica non è raccomandata per il trattamento preventivo della cefalea di tipo tensivo cronica

N.B. *Dati recenti sostengono che la tossina botulinica A può essere utile per il trattamento preventivo della emicrania cronica. Gli studi pubblicati con ampie casistiche negli Stati Uniti meritano ulteriori approfondimenti attraverso uno studio multicentrico europeo.*

Tossina Botulinica: dosi utilizzate

Non vi è ancora una standardizzazione di dose totale (range 100-250 U tossina A). Uso di tossina A, non dati per tossina B:

- Tipo A: Botox 200 U, Dysport 500 U

Modalità di trattamento

Manca ad oggi un metodo standardizzato dei siti di inoculazione. Due sono le metodiche più utilizzate:

- Punti fissi bilaterali (vari schemi proposti), mai unilateralmente
- Punti in sede dolente (frontale, occipitale, temporale, trapezio, splenio capo-collo, paraspinali)

Fattori predittivi di risposta al trattamento con tossina botulinica nell'emicrania cronicizzata:

- Dolore unilaterale
- Presenza di allodinia cutanea sullo scalp
- Presenza di allodinia muscolare pericraniale

Effetti collaterali, tutti reversibili in circa due settimane:

- Cefalea
- Arrossamento congiuntivale
- Relaxatio muscoli frontali
- Ptosi palpebrale

Non vi sono evidenze per l'utilizzo della tossina botulinica tipo A nella terapia di profilassi delle cefalee primarie di tipo tensivo e nell'emicrania episodica. Vi sono dati a favore di un suo impiego nell'emicrania cronicizzata, specie se coesiste un abuso analgesico. Va considerato l'elevato effetto placebo (aggirarsi intorno al 42%), evidenziato negli studi controllati. Le maggiori evidenze attuali sono a favore di una riduzione da parte della tossina botulinica A della durata e della severità degli attacchi, piuttosto che una riduzione della loro frequenza assoluta.

Stimolazione del nervo grande occipitale

La stimolazione non dolorosa dei nervi periferici può avere effetto analgesico che è strettamente dipendente dall'intensità della corrente elettrica erogata. La procedura prevede l'impianto in regione suboccipitale (sul nervo grande occipitale sulle sue ramificazioni) di stimolatori elettrici. Frequenza, durata di stimolo e voltaggio sono quindi regolate in modo da indurre una lieve sensazione parestesica nella sede di applicazione.

Indicazioni al trattamento

Emicrania cronica:

- Non risposta a precedenti trattamenti farmacologici di profilassi codificati
- Invalidante
- Spesso concomita abuso analgesico.
- Risposta positiva in più del 50% dei casi

Cefalea a grappolo cronica:

- Non risposta a precedenti trattamenti farmacologici di profilassi codificati
- In alcuni casi come trattamento precedente od alternativo alla DBS
- Segnalazioni di risposte positive in studi isolati, con pochi casi alla DBS, non RCT

Limitazioni al trattamento:

- Invasività, seppur intervento bene tollerato
- Sensibilità del device a campi magnetici
- Frequente necessità di revisione chirurgica locale (infezioni, migrazioni dell'elettrodo, sostituzione/malfunzionamento batterie)
- Assenza di parametri ottimali e codificati di stimolazione

Le cefalee in pronto soccorso

La cefalea è un'evenienza estremamente comune nel Pronto Soccorso (PS), riguardando circa il 2-3% di tutte le visite. Nonostante siano più di 300 le condizioni mediche che possono causare cefalea, fortunatamente la maggior parte delle cefalee sono benigne.

Le più frequenti ragioni che portano il paziente a ricorrere alle cure del Pronto Soccorso sono riassumibili in:

- Primo attacco della vita
- Il peggior “mal di testa” mai provato
- Attacco più violento degli altri
- Attacco diverso dagli altri
- Dolore che non recede dopo terapia usuale
- Attacco accompagnato da stato ansioso

Dal momento che la cefalea può essere un sintomo di gravi malattie, è importante un approccio ordinato nella diagnosi differenziale. In PS, quando si valuta un paziente con cefalea, il primo passo consiste nell'identificare o escludere una cefalea secondaria sulla base della storia clinica e dell'esame obiettivo generale e neurologico.

Quando sono presenti segnali diagnostici di allarme (Tabella 9) possono essere necessari degli accertamenti diagnostico-strumentali (Tabella 10)

Tabella 9. Allarmi diagnostici nella valutazione delle cefalee

Allarmi di cefalea	Diagnosi differenziale	Possibile iter diagnostico
Cefalea che insorge dopo i 50 anni	Arterite temporale, neoplasie	VES, Neuroimaging
Insorgenza improvvisa	Emorragia subaracnoidea, apoplezia pituitaria, emorragia da lesione o malformazione vascolare	Neuroimaging, rachicentesi se TC negativa
Aumento della frequenza e gravità della cefalea	Neoplasie, ematoma subdurale, abuso di farmaci	Neuroimaging, screening tossicologico
Cefalea di nuova insorgenza in pazienti con fattori di rischio per HIV e neoplasie	Meningite (cronica o carcinomatosa), ascesso cerebrale, metastasi	Neuroimaging, rachicentesi se neuroimaging negativo
Cefalea associata a malattie sistemiche (febbre, rigidità, rash)	Meningite, encefalite, malattia di Lyme, infezioni sistemiche, malattie vascolari del collagene	Neuroimaging, rachicentesi, sierologia
Sintomi o segni neurologici focali (diversi dall'aura tipica)	Neoplasie, malformazioni vascolari, stroke, malattie vascolari del collagene	Neuroimaging, valutazione vascolare collagene (anticorpi antifosfolipidi)
Papilledema	Neoplasie, pseudotumor, meningite	Neuroimaging, rachicentesi
Cefalea post-traumatica	Emorragia intracranica, ematoma subdurale, ematoma epidurale	Neuroimaging cerebrale, cranio e midollo cervicale

Tabella 10 - Esami strumentali in PS nel sospetto di una cefalea secondaria

Rx cranio	Sospetta patologia dei seni fronto-mascellari
TC encefalo	Sospetta neoplasia, emorragia subaracnoidea o intraparenchimale (in presenza di segni neurologici all'esame obiettivo)
RM encefalo	Come la TC, più patologia infiammatorio-infettiva intracerebrale
Ecodoppler dei vasi epiaortici e doppler transcranico	Sospetto di patologia ischemica cerebrale e dissecazione carotido-vertebrale
Rachicentesi	Sospetto di meningo-encefalite, sempre dopo esame TC cranio e nel sospetto di emorragia subaracnoidea
Esami di laboratorio e tossicologici	Esclusione di patologie concomitanti e assunzione sostanze esogene

Una volta escluse cefalee secondarie, bisogna diagnosticare il tipo di cefalea primaria per intraprendere un trattamento adeguato.

È, quindi, necessario, nella valutazione iniziale, che il medico raccolga informazioni anamnestiche che includano gli eventi che hanno preceduto l'insorgere della cefalea (storia di traumi, uso di farmaci, esposizione a sostanze tossiche) e che osservi eventuali segni di allarme che suggeriscano la possibilità di una cefalea secondaria. Studi recenti hanno dimostrato che la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica nucleare (RM) dell'encefalo hanno

scarsa rilevanza nel paziente cefalalgico, in assenza di segni di allarme. Tuttavia, la possibilità di una cefalea secondaria deve essere tenuta in considerazione, specie se non rientra nei criteri diagnostici dell'International Headache Society (IHS) o se la risposta al trattamento è atipica. Dal 25 al 55% dei pazienti che afferisce al PS per cefalea risulta essere poi affetto da emicrania e da cefalea di tipo tensivo; le cefalee associate a malattie sistemiche riguardano il 33-39% dei pazienti, mentre le cefalee secondarie a gravi condizioni neurologiche (emorragia subaracnoidea, neoplasie, meningiti o emorragie intracraniche) sono presenti nell'1-19% dei pazienti.

Gli strumenti per distinguere tra cefalee primarie e secondarie in PS sono l'anamnesi e l'esame obiettivo. Poiché molti pazienti che si rivolgono al PS per cefalea presentano un esame obiettivo generale e neurologico normale, un'accurata anamnesi è spesso il passo più importante per giungere a una corretta diagnosi. In PS, nonostante il tempo a disposizione sia limitato, bisogna sempre analizzare il contesto in cui è insorta la cefalea per arrivare a un corretto inquadramento diagnostico. Le principali domande da porre al paziente con cefalea in PS sono le seguenti:

- Perché questa cefalea ha spinto il paziente al PS?
- Quando è iniziata questo tipo di cefalea?
- Il paziente ha già presentato precedentemente attacchi simili?
- In che occasione è iniziato questo attacco di cefalea?
- Localizzazione: dove fa male la testa?
- Quale è la caratteristica del dolore?
- Sono presenti altri problemi di salute?
- Quali altri sintomi sono associati alla cefalea?

Esame obiettivo generale e neurologico

Dopo aver completato l'anamnesi, bisogna innanzitutto valutare i parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura); quindi il paziente deve essere attentamente esaminato mediante un esame obiettivo neurologico, cardiologico e polmonare e mediante un'attenta auscultazione delle carotidi. Particolare attenzione nell'esame obiettivo neurologico dovrà essere posta alla valutazione dello stato di coscienza, alla ricerca di una rigidità nucale, di eventuali segni focali (motori, sensitivi), di deficit del campo visivo, di alterazioni nella palpazione dell'arteria temporale e alla ricerca di "trigger points". È utile inoltre eseguire: tonometria oculare, nel sospetto di un glaucoma; osservazione del canale auricolare per evidenziare un sanguinamento secondario a trauma, infezioni o colesteatomi; rilevazione di perdita di liquido dal naso o dalle orecchie, che suggerisce una possibile perdita di liquor cefalo-rachidiano (LCR).

Pertanto dovrebbe essere eseguito un esame obiettivo neurologico completo. Il rilievo di confusione mentale o di uno stato di coscienza alterato potrebbero indicare una grave lesione neurologica con coesistente effetto massa. Si dovrà, quindi, eseguire un esame del fondo oculare, senza l'uso di midriatici, in quanto potrebbero mascherare una dilatazione pupillare da erniazione cerebrale; un edema della papilla è indicativo di ipertensione endocranica ed è un campanello di allarme che induce a eseguire un esame neuroradiologico. Bisogna effettuare poi un test del campo visivo per scoprire eventuali difetti; una cefalea frontale associata a un deficit del campo visivo bitemporale suggerisce una massa pituitaria; nel glaucoma possono comparire alterazioni del campo visivo con piccoli scotomi, così come nella neurite ottica o nelle lesioni espansive o nell'emicrania. Una oftalmoplegia può risultare da un'aumentata pressione intracranica, da una lesione espansiva o da una compressione sui nervi oculomotori da aneurismi o malformazioni artero-venose (AVM). Una sindrome di Horner può trovarsi in asso-

ciazione con cefalea a grappolo, con emicranie parossistiche o con lesioni intracraniche o carotidee. La presenza di deficit neurologici focali può indicare una lesione cerebrale e richiede una valutazione neuroradiologica.

Diagnosi delle cefalee secondarie

Dopo aver eseguito l'anamnesi e l'esame obiettivo neurologico, il medico deve identificare o escludere cause secondarie di cefalea. Le più comuni sono lesioni espansive, ascessi cerebrali, emorragia subaracnoidea, ictus, meningite, AIDS, arterite a cellule giganti (arterite temporale), disordini di cranio, collo, orecchie e naso.

Cefalee primarie

Una volta escluse cefalee secondarie, il passo successivo è quello di diagnosticare e trattare le cefalee primarie secondo i criteri di classificazione ICHD-II e le linee guida per il trattamento. Tuttavia in PS è sufficiente differenziare il primo livello della classificazione ICHD-II, cioè distinguere emicrania con e senza aura, cefalea a grappolo e cefalea di tipo tensivo.

Un gruppo di lavoro multidisciplinare della Regione Emilia-Romagna ha pubblicato nel 2004 un documento di consenso in forma di raccomandazioni diagnostiche per differenziare i principali tipi di cefalea secondaria da causa organica non traumatica dalle cefalee primarie, nell'ambito del PS. Il documento si articola in quattro "scenari" ai quali ricondurre il quadro clinico del paziente, ognuno formato da una costellazione di sintomi che dovrebbero facilitare l'identificazione dell'eziologia della cefalea.

Lo studio di validazione dell'efficacia del citato algoritmo diagnostico utilizzato prospetticamente per 30 giorni in 8 PS della regione Emilia Romagna, ha evidenziato come l'applicazione dei 4 scenari clinici comprenda circa l'85% dei casi che si presentano al PS con il problema principale

di cefalea. Lo strumento si è rivelato sensibile (con minor specificità) nell'identificare tutte le forme di cefalea secondarie riconducibili a cause organiche potenzialmente letali ma soprattutto efficace nell'identificare i pazienti con cefalea primaria che costituivano, come atteso, la maggior parte degli accessi in PS. Riconoscere i pazienti con cefalea primaria implica la possibilità di dimmetterli dal PS affidandoli ad una gestione ambulatoriale specialistica che riduca i futuri accessi in PS e i ricoveri spesso inappropriati in ambiente neurologico.

Scenario	Sintomi	Indicazioni diagnostiche
1	Grave cefalea, ad esordio improvviso (thunderclap headache), o con segni neurologici associati, o con vomito o sincope all'esordio	<ul style="list-style-type: none"> • TC Encefalo • Se la TC Encefalo è negativa, dubbia o di scarsa qualità diagnostica, è indicato eseguire la puntura lombare (PL) • Se la PL è normale: esame neurologico eseguito entro 24 ore
2	Grave cefalea, associata a febbre e/o rigor nucale	<ul style="list-style-type: none"> • TC Encefalo + PL
3	Cefalea di recente insorgenza (giorni o settimane), o progressivamente ingravescente o persistente	<ul style="list-style-type: none"> • TC Encefalo + Esami ematochimici+indici di flogosdi (VES, PCR) • Se gli accertamenti sono negativi: visita neurologica entro 7 giorni
4	Storia di pregressa cefalea; l'attacco è qualitativamente simile ai precedenti	<ul style="list-style-type: none"> • Parametri vitali + visita neurologica + esami ematochimici • Se negativi: dimissione dopo terapia sintomatica e affidamento al medico di medicina generale e a un ambulatorio neurologico o Centro Cefalee per un controllo a lungo termine

Trattamento delle cefalee primarie in Pronto Soccorso

Il trattamento delle cefalee in PS è diviso in due fasi: inquadramento diagnostico e trattamento. Dal momento che la maggior parte dei pazienti che si presentano in PS sono molto agitati e preoccupati dal proprio mal di testa, vi è spesso una tentazione iniziale di trattare subito il paziente. Tuttavia, non bisogna assolutamente dimenticare che è sempre necessario porre una diagnosi accurata prima di iniziare una terapia. Spesso i pazienti emicranici che si presentano in PS tendono ad avere numerosi attacchi o necessitano di ulteriori terapie. Il Sumatriptan per via sottocutanea è efficace nell'87% dei pazienti alleviando non solamente il dolore, ma anche la nausea e il vomito. Il Sumatriptan si somministra a un dosaggio di 6 mg e può essere ripetuto 1 ora dopo in caso di necessità fino a un massimo di due iniezioni giornaliere; non dovrebbe essere somministrato in pazienti con un'ipertensione non ben controllata, con malattie coronariche, renali o epatiche, in gravidanza, o in pazienti che soffrono di emicrania basilare o emiplegica; non dovrebbe, inoltre, essere utilizzato in pazienti con cefalea e deficit neurologici associati. Inoltre, è spesso difficile in PS differenziare una emicrania con aura da una cefalea con un ictus in evoluzione. Il Sumatriptan pertanto dovrebbe essere somministrato solamente dopo aver stabilito una diagnosi; non dovrebbe essere utilizzato come test diagnostico, dal momento che le cefalee associate a meningite e ad arterite a cellule giganti possono rispondere al Sumatriptan. Spesso, i pazienti che si presentano in PS hanno presentato una cefalea con insorgenza improvvisa, associata a prolungati periodi di vomito: se si sospetta una disidratazione, è opportuno reidratare i pazienti per via endovenosa. Inoltre, presentando molti pazienti fotofobia e fonofobia è utile farli accomodare in una stanza buia e silenziosa.

Anche la Diidroergotamina (DHE), data per via endovenosa in associazione alla metoclopramide o proclorperazina, è spesso utile nel bloccare un attacco di emicrania. Il pazien-

te viene prima trattato con 10 mg di metoclopramide o 5mg di proclorperazina; dopo trenta minuti, viene somministrato DHE 0.5-1.0 mg per infusione endovenosa lenta in due minuti. La DHE può essere ripetuta 1 ora dopo in caso di necessità. La DHE è controindicata nelle malattie vascolari, nella sepsi, in caso di ipertensione non controllata e in gravidanza. Gli effetti collaterali comprendono nausea, vomito e crampi muscolari.

Se Sumatriptan e DHE sono controindicati, può essere utile il trattamento con un agente antinfiammatorio non steroideo (FANS), quale Ketorolac per via intramuscolare. Il Ketorolac si somministra per via intramuscolare a un dosaggio iniziale di 30-60 mg, seguito da una dose successiva di 30 mg dopo circa 8 ore.

Gli antagonisti dopaminergici come la metoclopramide, la clorpromazina e la proclorperazina, dati per via orale, rettale o parenterale, sono molto efficaci, e sono stati utilizzati per anni con successo per alleviare la nausea e il vomito associati all'emicrania. In PS, la somministrazione per via endovenosa di questi farmaci è spesso molto efficace sia da sola che in associazione a DHE. Proclorperizina, a un dosaggio di 10 mg per via endovenosa, può essere somministrata inizialmente e ripetuta entro 30 minuti in caso di necessità. Data l'alta frequenza di ipotensione ortostatica conseguente all'uso di clorpromazina, dovrebbero essere infusi 500 mg di soluzione salina prima di somministrare 10 mg endovena di clorpromazina, ripetibile in 30-60 minuti in caso di necessità. Questi farmaci possono causare, inoltre, sedazione, acatisia, crisi distoniche acute e altri sintomi extrapiramidali inclusi torcicollo e crisi oculogire.

Un'altra possibilità terapeutica di successo, specie nel sopprimere lo stato di male emicranico, è rappresentata dall'utilizzo di corticosteroidi come il desametasone a un dosaggio di 10 mg endovena seguito da una dose di 4mg ogni 6 ore in caso di necessità.

Crisi di cefalea a grappolo

Il trattamento sintomatico più efficace per la cefalea a grappolo è il sumatriptan, a dosi di 6 mg per via sottocutanea, ripetibile almeno 1 ora dopo ma non più di due volte al giorno, ha un rapido effetto ed è considerato un agente molto efficace per il trattamento di un attacco acuto.

L'ossigeno somministrato in quantità adeguate (a una velocità di flusso di 7 L/min per 10-15 minuti) e con una maschera senza un apparecchio per la respirazione, è un trattamento molto efficace; inoltre è di facile impiego, non ha effetti collaterali e agisce rapidamente.

Cefalea di tipo tensivo

I pazienti che soffrono di cefalea di tipo tensivo raramente necessitano di una visita in PS, dal momento che possono far fronte al loro disturbo a casa mediante l'utilizzo di diversi analgesici. Tuttavia, un problema è rappresentato da quei pazienti che presentano una cefalea cronica o quotidiana associata ad abuso di analgesici e che si rivolgono al PS come ultima speranza per il sollievo dal dolore (“sindrome della goccia che fa traboccare il vaso”). Questi pazienti necessitano di una accurata visita specialistica e richiedono un trattamento sia profilattico che per gli attacchi di cefalea e vanno seguiti nel tempo in ambulatori specialistici.

Follow-up

L'uso del PS per il trattamento di una cefalea primaria è il più delle volte una perdita di tempo e di risorse economiche. I pazienti che si presentano in PS per un trattamento della cefalea dovrebbero essere indirizzati al medico di base per essere adeguatamente curati e seguiti nel tempo. I pazienti che si recano frequentemente in PS dovrebbero essere inviati a uno specialista nel campo delle cefalee, che dovrà intraprendere un programma di cura efficace riguardante sia la profilassi che la terapia dell'attacco. È necessario, pertanto, che venga rivolto ogni sforzo per garantire un trattamento efficace dei pazienti con emicrania e cefalea a grappolo a domicilio o presso lo studio del medico di base.

Lecture Consigliate

Newman LC, Lipton RB. Emergency department evaluation of headache. *Neurologic emergencies*. Vol. 16 (2):285-303, 1998

Silberstein SD. Evaluation and emergency treatment of headache. *Headache* 32:369-404, 1992

Carrea GF, Gerson DE, Schnur J, et al. Computed tomography of the brain in patients with headache or temporal lobe epilepsy. Findings and cost-effectiveness. *J Comput Assist Tomogr* 1:200-203, 1977

Cuetter AC, Aita JF. CT scanning in classic migraine. *Headache* 23:195, 1983

Edmeads J. Challenges in the diagnosis of acute headache. *Headache* 2:537-540, 1990

Larson EB, Omenn GS, Lewis H. Diagnostic evaluation of headache. Impact on computerized tomography and cost-effectiveness. *JAMA* 243:359-362, 1980

Headache Classification Subcommittee of the IHS. The International Classification of headache disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia* 24 (suppl 1): 1-160, 2004

Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 342:29-36, 2000

Newman LC, Lipton RB, Solomon S. Headache history and neurologic examination. In Tollison CD, Kunkel RS (eds). *Headache diagnosis and treatment*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993, pp.23-30

Cortelli P, Cevoli S, Nonino F et al. Evidence-based diagnosis of nontraumatic headache in the emergency department: a consensus statement on four clinical scenarios. *Headache* 44:587-95, 2004

Grimaldi D, Nonino F, Cevoli S et al. Risk stratification of non-traumatic headache in the emergency department. *J Neurol*. 2009;256(1):51-7.

Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 325:316-321, 1991

Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology* 36:995-997, 1986

Tfelt-Hansen P, Olesen J, Aebelholt-Krabbe A et al. A double-blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43: 369-371, 1980

Lane PL, Ross R. Intravenous chlorpromazine- preliminary results in acute migraine. *Headache* 25:302-304, 1985

Jones J, Sklar D, Dougherty J et al. Randomised double-blind trial of intravenous prochlorperazine for the treatment of acute headache. *JAMA* 261:1174-1185, 1989

Fogan L. treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen air inalation. *Arch Neurol* 42:362-363, 1985.

Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 325; 322-326, 1999

Appendici

APPENDICE

Strumenti utili nella diagnostica dell'emicrania

Il primo è un Diario più completo, con dati sulle caratteristiche degli attacchi e con informazioni dettagliate sull'efficacia delle terapie per l'attacco. Il secondo rappresenta una forma più semplice, utile per pazienti già noti al medico, in cui la diagnosi è certa: serve per fornire le informazioni più importanti alle visite di controllo: frequenza, intensità, numero di farmaci utilizzati per l'attacco.

Diario della cefalea - Versione dettagliata

Giorno	Ciclo mestruale	Intensità	Aura si/ho	Altri sintomi	Disabilità 1/2/3	Farmaco e dosaggio	Efficacia del farmaco +/++/+++	Recidiva entro la 24 ore
1		0 1 2 3						
2		0 1 2 3						
3		0 1 2 3						
4	X	0 1 2 3	No	N.V.	2	Nome farmaco 25 mg		
5	X	0 1 2 3						
6	X	0 1 2 3						
7		0 1 2 3						
8		0 1 2 3						
9		0 1 2 3						
10		0 1 2 3						
11		0 1 2 3						
12		0 1 2 3						
13		0 1 2 3						
14		0 1 2 3						
15		0 1 2 3						

Diario della cefalea – Versione breve

DIARIO DELLA CEFALEA – Versione breve

	giorni del mese																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Gennaio																														
Febbraio																														
Marzo																														
Aprile																														
Maggio																														
Giugno																														
Luglio																														
Agosto																														
Settembre																														
Ottobre																														
Novembre																														
Dicembre																														

Inserire un numero indicativo dell'intensità del dolore nelle caselle corrispondenti a tutti i giorni con

Emicrania : 1= cefalea lieve; 2= Cefalea media; 3= Cefalea forte

Aggiungere il segno X se è stato assunto un farmaco per l'attacco

Indicare i periodi in cui è stata assunta TERAPIA DI PROFILASSI

Farmaco ... Farmaco ... Farmaco ... Farmaco ... Farmaco ... Farmaco ... Farmaco ...

MIDAS (Migraine Assessment Disability Score)

Versione italiana: D'Amico et al, Cephalalgia 2001

Questionario MIDAS*

ISTRUZIONI: risponda, per favore, alle domande che seguono relativamente a TUTTI i mal di testa di cui ha sofferto negli ultimi 3 mesi. Scriva la sua risposta nella casella a fianco di ogni domanda. Scriva zero se non ha svolto nel corso degli ultimi tre mesi le attività indicate nelle domande.

- Quanti giorni di assenza dal lavoro o da scuola ha fatto negli ultimi tre mesi a causa del mal di testa?
___ giorni
- Per quanti giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, il suo rendimento sul lavoro o a scuola si è ridotto della metà o più della metà a causa del mal di testa? (Non conteggi i giorni di assenza dal lavoro o da scuola che ha già indicato nella risposta alla prima domanda)
___ giorni
- Per quanti giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, non ha svolto i lavori di casa a causa del mal di testa?
___ giorni
- Per quanti giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, il suo rendimento nei lavori di casa si è ridotto della metà o più della metà a causa del mal di testa? (Non conteggi i giorni che ha già indicato nella risposta alla terza domanda)
___giorni
- Per quanti giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, non ha partecipato ad attività familiari, sociali o di svago a causa del mal di testa?
___giorni

- Per quanti giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, ha sofferto di mal di testa? (Se un mal di testa è durato più di un giorno, sommi tutti i giorni)
___ giorni
- Su una scala da 0 a 10, quale è stata mediamente l'intensità del dolore durante questi mal di testa? (Dove 0 = assenza di dolore e 10 = dolore fortissimo, non potrebbe essere peggio)

*

Copyright Innovative Medical Research 1997

Versione italiana sviluppata nel contesto del Programma di ricerca finalizzata Ministero della Sanità, convenzione n. ICS 030. 3/RF98.38 – Responsabile DR. G. Bussone, Centro Cefalee Istituto Neurologico C. Besta, Milano.

Gradi di disabilità

score (somma domande 1-5) = 0-5 : grado I

score (somma domande 1-5) = 6-10 : grado II

score (somma domande 1-5) = 11-20 : grado III

score (somma domande 1-5) = 21 o più : grado IV

MIGRAINE ACT **(Migraine Assessment of Current Therapy)**

Per favore, rispondere a tutte le seguenti 4 domande, con un SI o NO mettendo una crocetta nella casella corrispondente

Quando Lei assume la terapia

Il farmaco per l'Emicrania che Lei usa, funziona in modo costante nella maggior parte degli attacchi?

Quando Lei assume la terapia

Il mal di testa scompare entro 2 ore?

Quando Lei assume la terapia

È in grado di tornare alla Sua normale funzionalità entro 2 ore?

Quando Lei assume la terapia

Si sente abbastanza tranquillo con il suo trattamento tanto da poter pianificare le attività quotidiane?

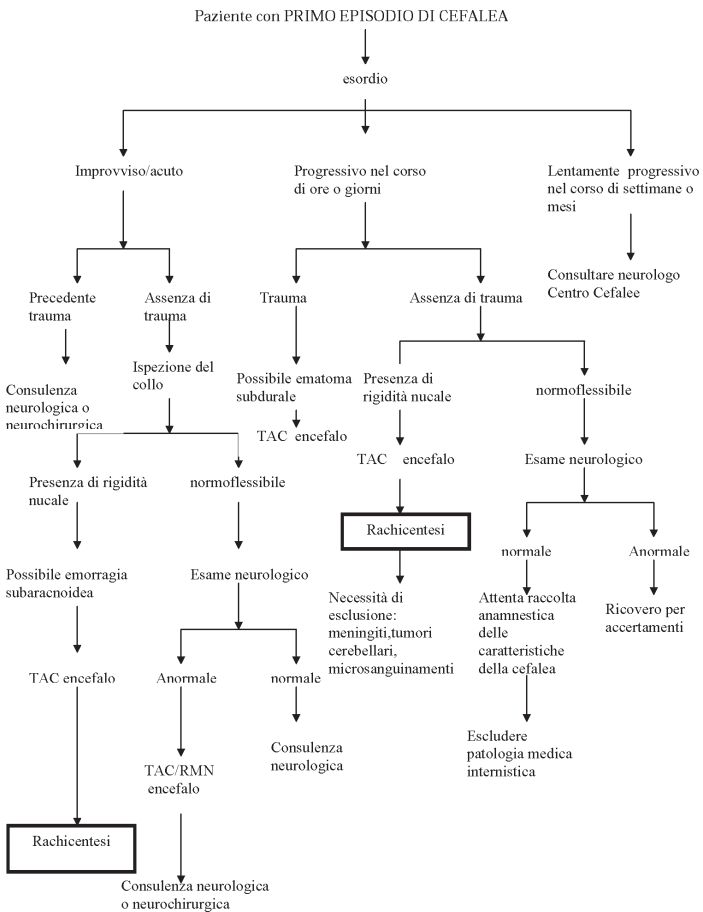
Punteggio del MIGRAINE ACT

Strumento per identificare i pazienti che necessitano di una modifica del loro attuale trattamento sintomatico dell'Emicrania

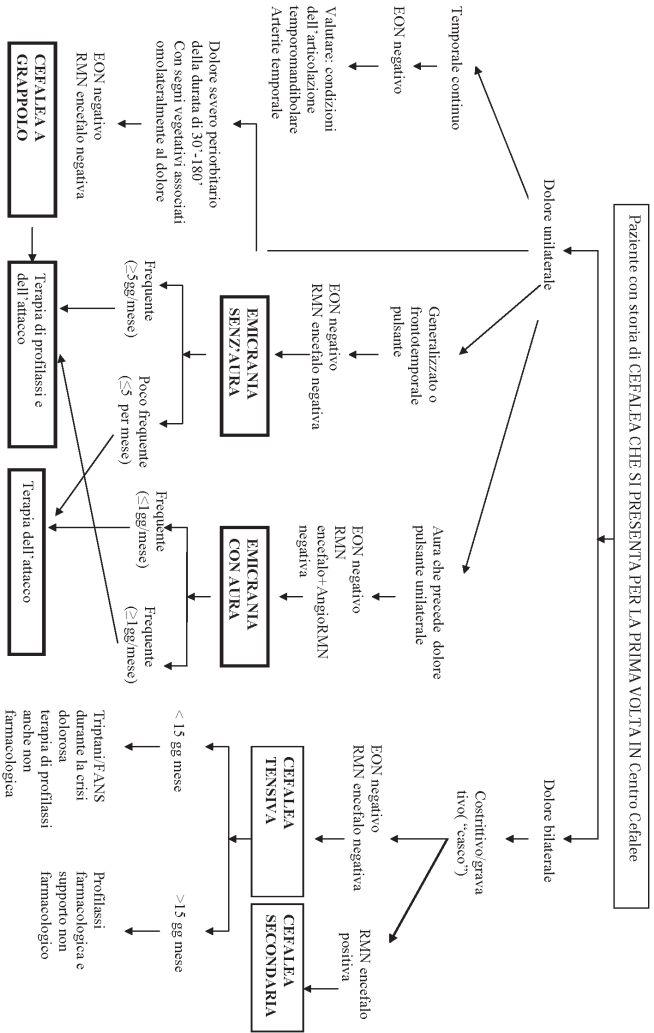
PUNTEGGIO: una o più risposte "NO" sono indicative della necessità di un cambiamento terapeutico. Un numero maggiore di risposte NO indica la necessità di una maggiore attenzione ai bisogni terapeutici del paziente

Copyright: Practical Solutions in Medicine Ltd. 2004 etc

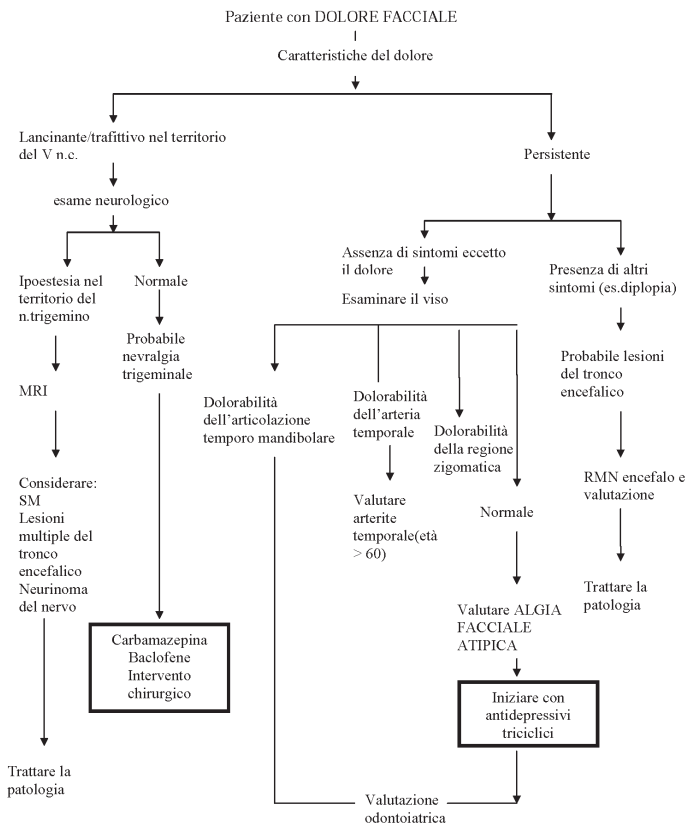
Flow chart 1



Flow chart 2



Flow chart 3



Glossario

AVM	Arteriovenous malformation
CCQ	Cefalea Cronica Quotidiana
CCT	Studi clinici controllati
CG	Cefalea a grappolo
CO	Contraccettivi orali
COMT	Catecol-O-metil transferasi
DBS	Deep Brain Stimulation
DHE	Diidroergotamina
FANS	Farmaci antinfiammatori non steroidi
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GPP	Good practice point
HC	Hemicrania Continua
HRQOL	Health Related Quality of Life
ICHD	International Classification Of Headache Disorders
IHS	International Headache Society
IIHWOP	Idiopathic intracranial hypertension without papilledema
LCR	Liquor cefalo-rachidiano
LPT	Lost Productive Time
MIDAS	migraine disability assessment
MIGRAINE-ACT	Assessment of Current Therapy

MOH	Medication Overuse Headache
MRM	Menstrually related migraine
NDPH	New daily persistent headache
PMM	Pure menstrual migraine
PMS	Sindrome Premestruale
RCT	Studi randomizzati controllati
RS	Revisioni sistematiche
SSRI	Serotonin Selective Receptor Inhibitors
STN	Nevralgia del trigemino sintomatica
SUNCT	Short-lasting Unilateral Neuralgiform pain with Conjunctival injection and Tearing
TACS	Trigeminal Autonomic Cephalgias
TN	Nevralgia del trigemino
TOS	Terapia ormonale sostitutiva
YLDs	Years Lived with Disability