



La cefalea

Prevalente nel mondo femminile, spesso è sottovalutata, diventando un vero e proprio handicap nella vita di tutti i giorni

L'emicrania è una malattia fortemente caratterizzata a livello di genere. In Italia affligge 6-7 milioni di persone, ma ben 4 milioni (27%) sono donne, colpite per lo più tra pubertà e menopausa^[1].

Ne soffre oltre una su 4, sviluppando forme più severe rispetto ai maschi, con maggiore disabilità e comorbidità.

Nel '94 Giovanni Battista Allais e Chiara Benedetto attivarono, all'Università degli Studi di Torino, il primo Centro cefalee della donna d'Italia.

Ora la prima mappatura al femminile nazionale promossa dalla Fondazione Onda insieme

A PRESCINDERE DA GENERE ED ETÀ, IL 15% DEGLI ITALIANI CHE NE SONO AFFETTI NON HA MAI VISTO UN CENTRO CEFALÉE. SOLO IL 9% SI È RECATO DAL MEDICO DI FAMIGLIA PER MAL DI TESTA

ad Alleanza cefalalgici, Anircef, Aic, Ainat, Sin, Sisc, Sno, Fisc e Fondazione Cirna ne ha individuati 143^[2] su tutto il territorio nazionale in base a:

- multidisciplinarietà delle competenze;
- garanzia di un protocollo per l'emicrania mestruale;
- servizio di *counselling* contraccettivo;
- supporto in corso di procreazione assistita, gravidanza e allattamento, ma anche nella menopausa.

Primo registro nazionale

Purtroppo, a prescindere dal genere e dall'età, il 15% degli

italiani affetti da emicrania non ha mai visto un centro cefalee.

Solo il 9% si è recato dal medico di famiglia per il proprio mal di testa. L'8% di chi arriva in questi centri risulta essersi recato, nei 2 anni precedenti, addirittura in pronto soccorso per un attacco che non riusciva più a controllare.

Il 42% ha fatto visite specialistiche non neurologiche che non sono potenzialmente utili a risolvere questa malattia.

Per di più, il 90% di questi pazienti si è sottoposto a esami diagnostici strumentali o di laboratorio spesso inutili nell'emicrania, caricando così il Sistema sanitario di spese inopportune, che sono peraltro

mutuabili nella misura del 67-93%. Questi sono solo alcuni dei dati emersi dal primo Registro nazionale per l'emicrania presentato in anteprima all'11° congresso nazionale dell'Anircef^[3], l'Associazione neurologica italiana per la ricerca sulle cefalee, svoltosi dal 22 -24 settembre al confine fra Roma e Città del Vaticano, presso l'Auditorium Conciliazione^[4].

Esami inutili

La miriade di esami strumentali spesso superflui (Tac, risonanza magnetica, elettroencefalogramma ecc.) che tante volte il paziente cefalalgico richiede al medico, spesso in realtà nasconde la sua necessità di essere rassicurato attraverso un rapporto più personalizzato, che lo faccia sentire aiutato da qualcuno che si occupa del suo problema personale, non soltanto con l'arida prescrizione di una terapia, ma anche attraverso una partecipazione empatica alla sua stessa sofferenza.

Nella maggior parte dei casi, per la diagnosi di una cefalea primaria basta un'attenta descrizione dei sintomi al medico di medicina generale e un accurato esame obiettivo da parte di quest'ultimo. Infatti, la diagnosi di emicrania è basata soprattutto su tre importanti elementi:

- la raccolta di un'anamnesi il più dettagliata possibile;
- il fatto che venga raccolta da un

medico competente;

- il fatto che il medico abbia il tempo sufficiente per farlo.

Quando approfondire

Se si tratta di cefalea di recente insorgenza o di una cefalea nota che ha avuto un improvviso peggioramento, ci si potrebbe trovare di fronte a una forma secondaria.

È questo il caso in cui il percorso diagnostico deve correttamente avvalersi

di alcuni esami strumentali, che andranno scelti in base alle condizioni di salute del paziente e alla sua sintomatologia.

Per il miglior percorso diagnostico e terapeutico ci sono comunque regole sia per il paziente sia per il medico curante.

È importante riportare al medico informazioni quali la familiarità (parenti di primo grado che soffrono di cefalea), il tipo di esordio del proprio mal di testa e la durata degli attacchi, l'eventuale presenza di fattori che, a parere del paziente, possono essere implicati nello scatenamento delle crisi (per esempio, poco o troppo riposo notturno, periodo di particolare stress, digiuno, assunzione di

particolari cibi e bevande ecc.), la sede e l'intensità del dolore, la presenza, costante o episodica, di sintomi associati, quella di fattori aggravanti gli attacchi quando sono già in corso, le terapie precedentemente seguite. Per presentare al medico una buona relazione su tutto questo durante la visita è meglio aiutarsi con un diario delle cefalee sul quale poter annotare ogni cosa, giorno per giorno.

Le linee guida per la valutazione ottimale del paziente

cefalalgico sono state pubblicate sulla rivista *Headache* dall'Ahs (*American headache society*) già nel 2013^[5]. Sono definite con la sigla Cwt, acronimo di *Choosing wisely tips*, che può essere tradotta come

"Scegli cosa fare con grande oculatezza", e si articolano grossomodo in 5 punti:

- evitare esami di *neuroimaging* in pazienti con una cefalea stabile e una sintomatologia che corrisponde ai criteri diagnostici;
- a esclusione delle situazioni di emergenza, è meglio sostituire l'esame Tac con uno di risonanza magnetica, che espone il paziente a un minor carico di radiazioni ed è anche più precisa, nonostante i costi per il Ssn siano maggiori;

NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI, PER LA DIAGNOSI DI UNA FORMA PRIMARIA BASTA UN'ATTENTA DESCRIZIONE DEI SINTOMI AL MEDICO E UN ACCURATO ESAME OBIETTIVO DA PARTE DI QUEST'ULTIMO

- se il paziente non fa parte della popolazione di uno studio clinico, nell'emicrania non è consigliata la deattivazione chirurgica delle zone grilletto, i cosiddetti *trigger point*;
- nelle cefalee ricorrenti, come trattamento di prima scelta non sono consigliati farmaci contenenti oppioidi o butalbital (per esempio, optalidon), una raccomandazione che ormai appare vetusta e superflua essendo ormai noto il rischio di abuso che possono indurre;
- è sconsigliato il ricorso protratto e frequente a farmaci da banco liberamente acquistabili in farmacia senza prescrizione medica.

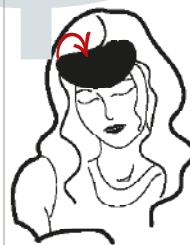
Tutto il mondo è Paese

La denuncia fatta da Piero Barbanti, al congresso di Roma, circa l'inadeguato ricorso a esami diagnostici inutili, trova riscontro in una ricerca correlata alle linee guida *Choosing wisely tips* dell'*American headache society*. Uno studio pubblicato l'anno successivo su *Jama*, dai ricercatori dell'Università del Michigan diretti da Brian C. Callaghan^[6], indica che, nei 4 anni precedenti l'indagine, erano stati effettuati esami di *neuroimaging* nel 12,4% di tutte le visite per mal di testa e nel 9,8% di tutte quelle per emicrania, con una spesa totale per il sistema sanitario Usa di 3,9 miliardi di dollari, di cui 1,5 per la sola emicrania. Considerando tutte le forme di cefalea, fra il 1995 e il 2010 l'impiego di *neuroimaging*

risultava aumentato dal 5,1% al 14,7%. Purtroppo, questo trend in aumento non è tuttora del tutto esaurito, come testimonia uno studio pubblicato a gennaio su *Headache*, da Evan L. Reynolds e coll., della Ann Arbor University, che dà piena ragione al monito lanciato da Barbanti^[7].

Punti di vista

La prima e più grande paura dei pazienti, che per la prima volta, hanno un violento attacco di emicrania e poi ne sono perseguitati per lungo tempo, è che siano stati colpiti da un tumore cerebrale, una paura da cui spesso il medico deve dissuaderli durante la visita in studio. Peraltro, come ha evidenziato da molti anni Russell Packard in questo contesto, pazienti e medici non vedono mai le cose allo stesso modo e la differenza si fa ancora più evidente di fronte alla terapia individuata^[8]. Se il 68% dei medici pensa che, per i propri pazienti, la cosa più importante sia ottenere la prescrizione di un farmaco, in realtà solo il 20% di essi è alla ricerca della pillola magica. Oltre vent'anni dopo, Richard Lipton ha indicato che, per il paziente, i principali attributi della terapia sono rapido e completo sollievo dal dolore e assenza di recidive^[9]. Per una pillola così



**È INIZIATA
UNA NUOVA ERA
NEL TRATTAMENTO
DELLE CEFALÉE,
IN PARTICOLARE
DELL'EMICRANIA,
GRAZIE
ALL'AVVENTO
DEI NUOVI
MONOCLONALI
ANTI-CGRP**

sono anche disposti a pagare costi elevati come quelli dei triptani preferiti dal 50% dei pazienti e la rapida insorgenza di un completo sollievo dal dolore è considerata anche dal medico una priorità molto importante.

La verità è che la pillola magica che va bene per tutti non esiste perché, soprattutto quando si cura un cefalalgico, non bisogna mai essere troppo sicuri.

Lo stesso farmaco può funzionare ugualmente bene in due pazienti che hanno una cefalea apparentemente diversa e, al contrario, due pazienti che presentano quella che appare come la stessa forma di cefalea potrebbero trarre giovamento da farmaci diversi.

La ragione è semplice, ognuno risponde a proprio modo sia alla malattia sia alla terapia e nessuno può saperlo prima.

Anche se, nella maggior parte dei casi, da un punto di vista statistico, i pazienti sono inquadrabili all'interno di una certa categoria di trattamenti, in realtà, ogni scelta terapeutica ha sempre una minima connotazione tentativa perché il medico prova quella che, a suo parere, gli appare come la migliore terapia per quel paziente affetto da quel tipo di cefalea. A priori, nessun medico,

nemmeno quelli delle tanto osannate università americane, può mai avere l'assoluta certezza che un determinato trattamento funzionerà in un certo paziente dopo averlo visitato una sola volta, anche se fosse il più bravo cefalologo del mondo.

Potrà pensare che, molto probabilmente, quel certo farmaco andrà bene, ma finché non lo proverà davvero non potrà esserne sicuro, perché, soprattutto nella cefalea, ogni paziente è diverso dall'altro e risponde alle cure sempre a modo proprio.

Le nuove terapie

Ciò vale per le consuete terapie così come per i nuovi monoclonali anti-Cgrp che, allo stesso modo, non vanno bene per tutti. L'anno scorso l'Aifa^[10] ha indicato quali sono i pazienti più adatti al trattamento con Aimovig (erenumab), Ajovy (fremanezumab) ed Emgality (galcanezumab) in regime di rimborsabilità.

Si tratta di adulti con almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese, negli ultimi 3 mesi (punteggio Midas ≥ 11), già trattati con altre terapie di profilassi, con una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento, o che siano intolleranti o abbiano controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci di profilassi.

Quindi, il paziente ideale è

quello più complesso, affetto da una emicrania cronica e farmaco-resistente.

Secondo l'*American headache society*, i pazienti adatti a questo trattamento devono presentare:

- diagnosi di Ichd-3^[11] per emicrania cronica;
- diagnosi di emicrania episodica secondo i criteri Ichd-3, con o senza aura, con 4-7 giorni mensili di cefalea e intolleranza o inadeguata risposta a trattamento di 6 settimane per almeno 2 dei seguenti farmaci:
 1. topiramato;
 2. sodio valproato;
 3. beta-bloccanti;
 4. triciclici;
- Srni o altri trattamenti di livello A o B delle linee guida Aan-Ahs 2012;
- intolleranza o inadeguata risposta ad almeno 2 iniezioni trimestrali di botox;
- disabilità moderata/grave alle scale Midas e/o Hit-6;
- 8-14 giorni mensili di cefalea ogni mese e soddisfazione dei criteri indicati sopra, anche senza valutazioni Midas/Hit-6.

Monoclonali e controllo in remoto

Come sottolineato da Piero Barbanti dell'Università San Raffaele di Roma e Direttore dell'Unità cura e ricerca cefalee e dolore dell'Irccs - San Raffaele capitolino, nonché presidente dell'Anircef, è ormai iniziata una nuova era nel trattamento delle cefalee e dell'emicrania, in particolare, grazie all'avvento dei

nuovi monoclonali anti-Cgrp (Cgrp - *Calcitonin gene-related peptide*).

Questi farmaci rappresentano la nuova frontiera della profilassi^[12,13], che ha sradicato farmaci che duravano da 50 anni (calcioantagonisti, betabloccanti ecc.). Ottenendo una miglior risposta in chi rispondeva bene ai vecchi triptani^[14], con una sola somministrazione bimensile o trimestrale, a seconda del *brand*, si comportano come una sorta di vaccino che libera dal dolore chi aveva fino a 2/3 attacchi/die.

Dopo aver attraversato l'era dei triptani, in cui occorreva assumere il farmaco al bisogno per stroncare gli attacchi uno alla volta (già era un importante progresso perché con i farmaci precedenti non c'era nemmeno la certezza di riuscirci), poter usufruire di un trattamento che, con una somministrazione mensile o bimensile, gli attacchi non li fa nemmeno presentare, ad alcuni pazienti cronici potrà essere sembrato un dono divino. L'era delle prescrizioni *bis o tris in die* che si usavano per i sintomatici da assumere al bisogno sarà presto sostituita da quella di prescrizioni tipo 1 sc/*bimensis* o *trimensis* cioè un'iniezione sottocute bimensile o trimensile. ■



????

Costi elevati

Il peggior handicap dei nuovi farmaci era il prezzo, finché l'Aifa non ha iniziato a concederne la rimborsabilità.

Fra galcanezumab (1 sc ogni 30 giorni), fremanezumab (1 sc ogni 30-90 giorni) ed erenumab (1 sc ogni 28 giorni), è stato quest'ultimo il primo a riceverla, nel luglio 2020[11], e ora lo stanno seguendo anche gli altri in una sorta di mutuo riconoscimento Ema-like.

L'ultimo a ricevere la rimborsabilità per la prevenzione dell'emicrania nel paziente adulto è l'eptinezumab, risarcibile in Europa dal 25 gennaio. Peraltro, si tratta anche del primo per via endovenosa e, verosimilmente, l'Aifa presto seguirà le indicazioni dell'Ema.

Endovena, sottocute e Os

L'eptinezumab è il primo inibitore Cgrp per via endovenosa autorizzato per l'emicrania. Infatti, gli altri tre anti-Cgrp in commercio, erenumab (Amgen), galcanezumab (Eli Lilly) e fremanezumab (Teva), sono somministrati per via sottocutanea.

L'eptinezumab, somministrabile ogni 3 mesi, sarà disponibile con il brand Vyepti della Lundbeck. Agisce bloccando il recettore del peptide correlato al gene della calcitonina e ha il vantaggio di un'azione più rapida grazie alla somministrazione sistemica che il medico effettua nel corso delle visite di controllo da effettuarsi ogni 3/4 mesi.

Dopo i positivi risultati degli studi di fase III Promise 1 e Promise 2[15] a questi 4 farmaci

si aggiungerà presto atogepant, un anti-Cgrp orale di Biohaven Pharmaceutical /Allergan per pazienti con emicrania episodica e

cronica, che aumenta il portafoglio anti-Cgrp potenziando ulteriormente questa nuova classe[16].

Smartwatch per l'emicrania

Al congresso Anirce di Roma[17] è stato presentato anche un device da polso che si chiama Patch-Ai dove Ai sta per Artificial intelligence, quindi, intelligenza artificiale.

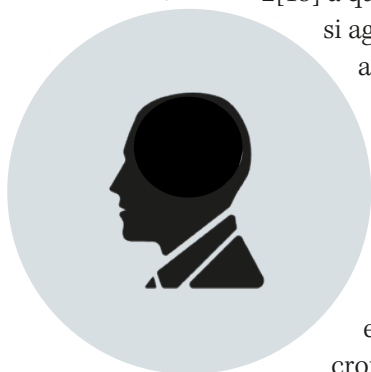
Promette di migliorare l'assistenza dei pazienti emicranici che, nel 91% dei casi, l'hanno preferito alla consueta visita con il neurologo, che li avrebbe sottoposti a 51 domande

cartacee al giorno per mesi. Invece, Patch-Ai li controlla online anche con semplici domande del tipo: "Allora, come va oggi?"

A seconda della risposta del paziente, ne regola la terapia in tempo reale inviando al medico l'andamento del mal di testa, con notevole risparmio di tempo, costi e disagio per il malato.

Lo studio presentato da Bruno Colombo, Responsabile del Centro Cefalee dell'Ospedale San Raffaele di Milano, ha dimostrato che migliora del 30% circa la compliance, cioè l'accettazione del trattamento, con conseguente aumentata efficacia del farmaco passata dal 23 al 70%, secondo la valutazione con la scala Midas usata in tutto il mondo per monitorare l'andamento di questi pazienti, attestandone anche la riduzione della disabilità[18].

L'erenumab, il monoclonale usato nello studio condotto dal gruppo di Colombo, ha pressoché dimezzato i giorni di mal di testa (49-55% in meno) e più che dimezzando il ricorso ad altri farmaci di soccorso (52%) di cui questi pazienti prima abusavano. Questo device apre la nuova era della possibilità di seguire davvero, nella vita reale, l'andamento del mal di testa dei pazienti e dell'impatto che i farmaci, nuovi o vecchi che siano, hanno su di esso[19], con molto meno gravame per il paziente[20]. ■



PRESENTATO UN DEVICE DA POLSO CHE PROMETTE DI MIGLIORARE L'ASSISTENZA DEI PAZIENTI EMICRANICI CHE, NEL 91% DEI CASI, L'HANNO PREFERITO ALLA CONSUETA VISITA CON IL NEUROLOGO