



**MEDICINA DI GENERE:
CULTURA DELLA DIFFERENZA - LA GESTIONE DELLE
MALATTIE CRONICHE IN CONSIDERAZIONE DEL GENERE**

25 OTTOBRE 2022

Emicrania e differenze di genere nella clinica e nella terapia



Giulia Pierangeli

Centro Cefalee

IRCCS delle Scienze Neurologiche di Bologna-ISNB
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie
Università di Bologna

Comportamenti e funzioni influenzate dagli ormoni sessuali

Meccanismi del dolore, sensibilità al dolore

Funzione cognitiva

Memoria

Risposta allo stress

Controllo motorio fine

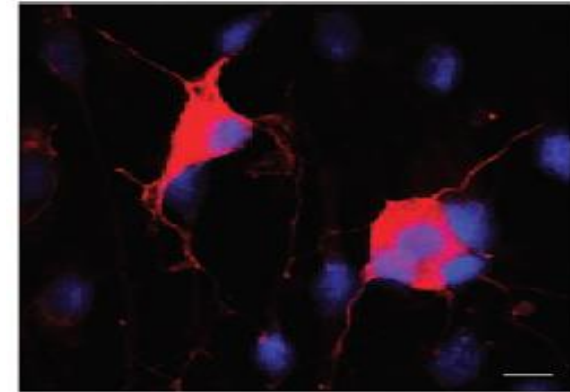
Neuroprotezione

Tono dell'umore

Suscettibilità alle crisi epilettiche

Distribuzione dei recettori per gli ormoni sessuali nel cervello al di fuori di ipotalamo e ipofisi

- Ippocampo
- Corteccia prefrontale
- Amigdala
- Corteccia sensitiva primaria
- Corteccia motoria primaria
- Locus coeruleus
- Nucleo del tratto solitario
- Grigio periacqueduttale
- Nucleo spinale trigeminale
- cervelletto-

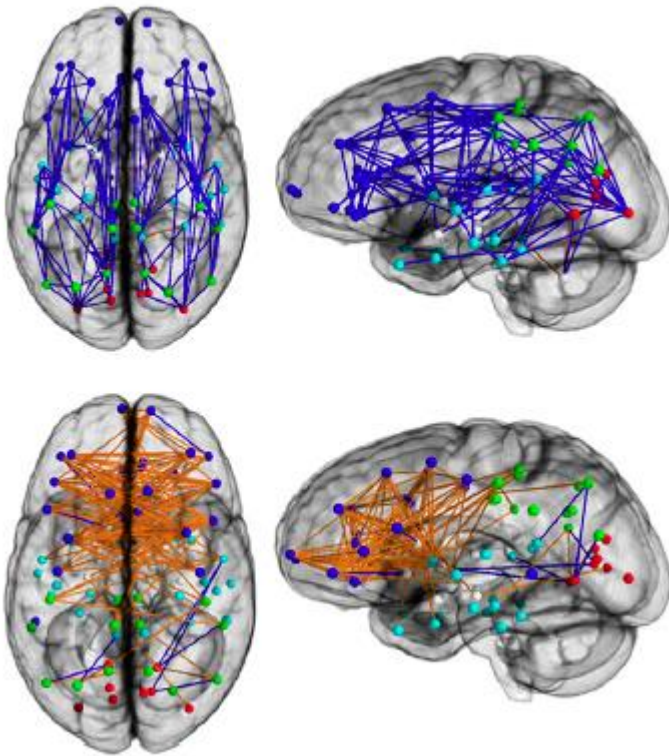


Estrogen receptor-alpha
(ER-a)
immunocytochemistry

Sex differences in the structural connectome of the human brain

MRI fiber tractography for the study of human connectome providing fundamental Insights into the organisation and integration of brain networks

A



Male brains have greater within-emisphere.

This would confer an efficient system for coordinated action in males

Female brains have greater interhemispheric connectivity. This would facilitate integration of the analytical and sequential reasoning modes of the left hemisphere with the spatial, intuitive processing of Information of the right hemisphere

Dimorphic neurology

Si occupa delle differenze fra uomo e donna nelle cause, manifestazioni, risposta alle terapie ed esiti delle malattie neurologiche

Patologie cerebrovascolari

Demenze

Malattia di Parkinson

Sclerosi multipla

Epilessia

Emicrania

Prevalenza

14% della popolazione mondiale



Sesta patologia
per **prevalenza**
del genere umano

Leading causes 2016

	Mean % change in number of prevalent cases (2006–16)	Mean % change in all-age prevalence rate (2006–16)	Mean % change in age- standardised prevalence rate (2006–16)
1 Permanent caries	9.4	-2.7	-3.4
2 Latent tuberculosis infection	12.6	0.1	-1.7
3 Tension headache	10.5	-1.7	-2.3
4 Age-related hearing loss	26.0	12.1	0.3
5 Iron-deficiency anaemia	9.5	-2.6	-0.9
6 Migraine	13.3	0.8	-0.5
7 G6PD trait	12.5	0.1	0.3
8 Genital herpes	18.7	5.5	-0.4
9 Refraction and accommodation	17.3	4.3	-3.8
10 Ascariasis	-5.2	-15.6	-14.9
11 Periodontal diseases	25.9	12.0	2.2
12 Fungal skin diseases	18.2	5.2	2.4
13 Acne vulgaris	5.1	-6.5	2.0
14 Other skin diseases	25.5	11.6	4.4
15 Low back pain	18.0	5.0	-2.1
16 Vitamin A deficiency	-2.7	-13.4	-10.7
17 Deciduous caries	7.3	-4.6	0.7
18 Falls	27.6	13.5	4.7
19 Hepatitis B	10.9	-1.3	-2.2
20 Sickle cell trait	17.5	4.5	6.2
21 Premenstrual syndrome	9.3	-2.8	-2.1
22 Hookworm disease	-0.7	-11.7	-10.8
23 Trichuriasis	0.4	-10.7	-9.6
24 Diabetes	22.0	8.5	-1.9
25 Asthma	17.5	4.5	3.5
26 Other musculoskeletal disorders	14.6	1.9	-3.6
27 G6PD deficiency	13.1	0.6	1.8
28 Dermatitis	12.2	-0.2	0.7
29 Edentulism	27.3	13.2	-0.9
30 Osteoarthritis	30.0	15.6	0.9

32 Thalassaemia trait
33 Anxiety disorders
39 Schistosomiasis

GBD, 2016

Prevalenza dell'Emicrania in Italia



Maschi

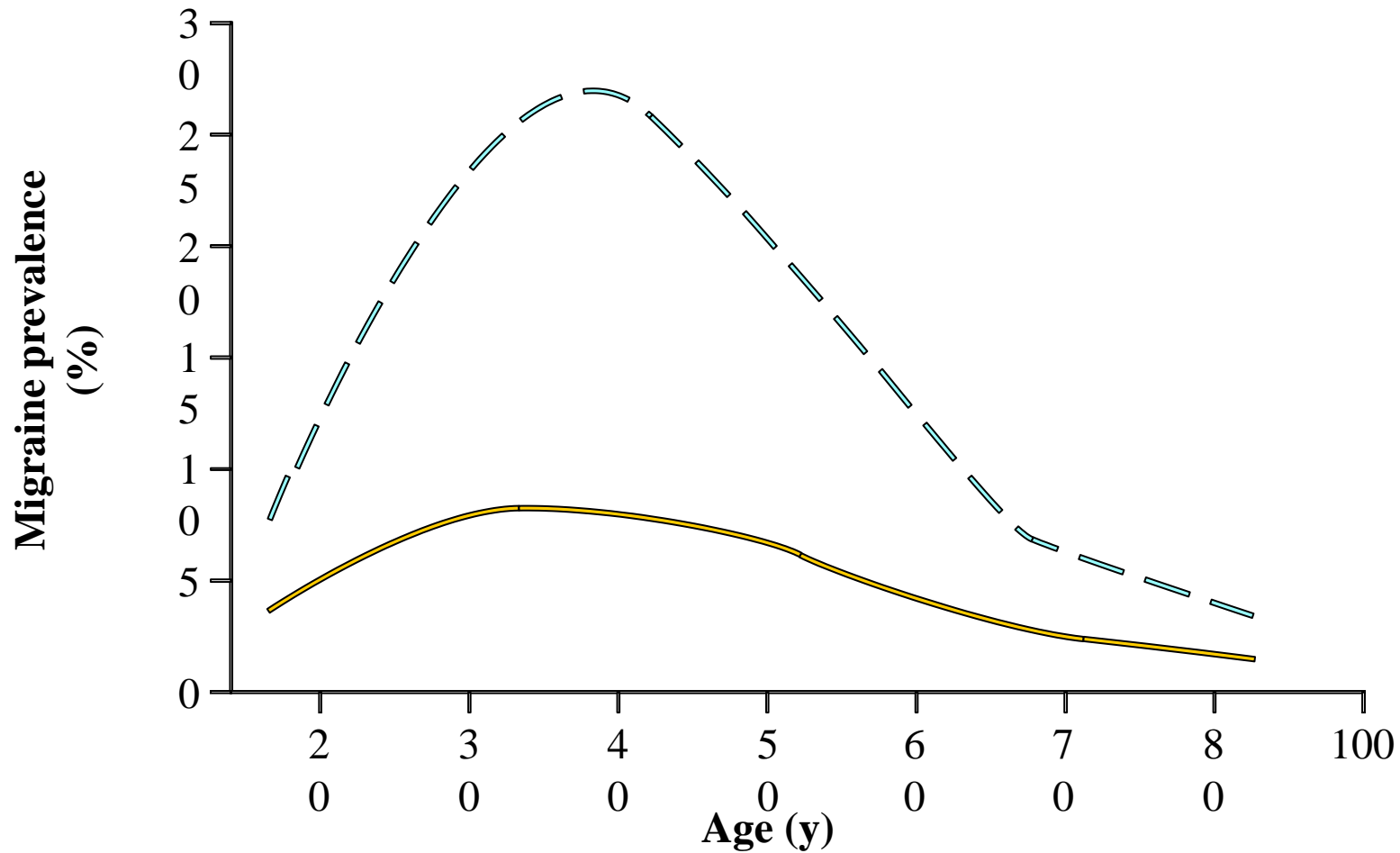
9%

Femmine

18%

D'Alessandro et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:21-27

Prevalenza dell'Emicrania Specifica per Sesso ed Eta' negli Usa



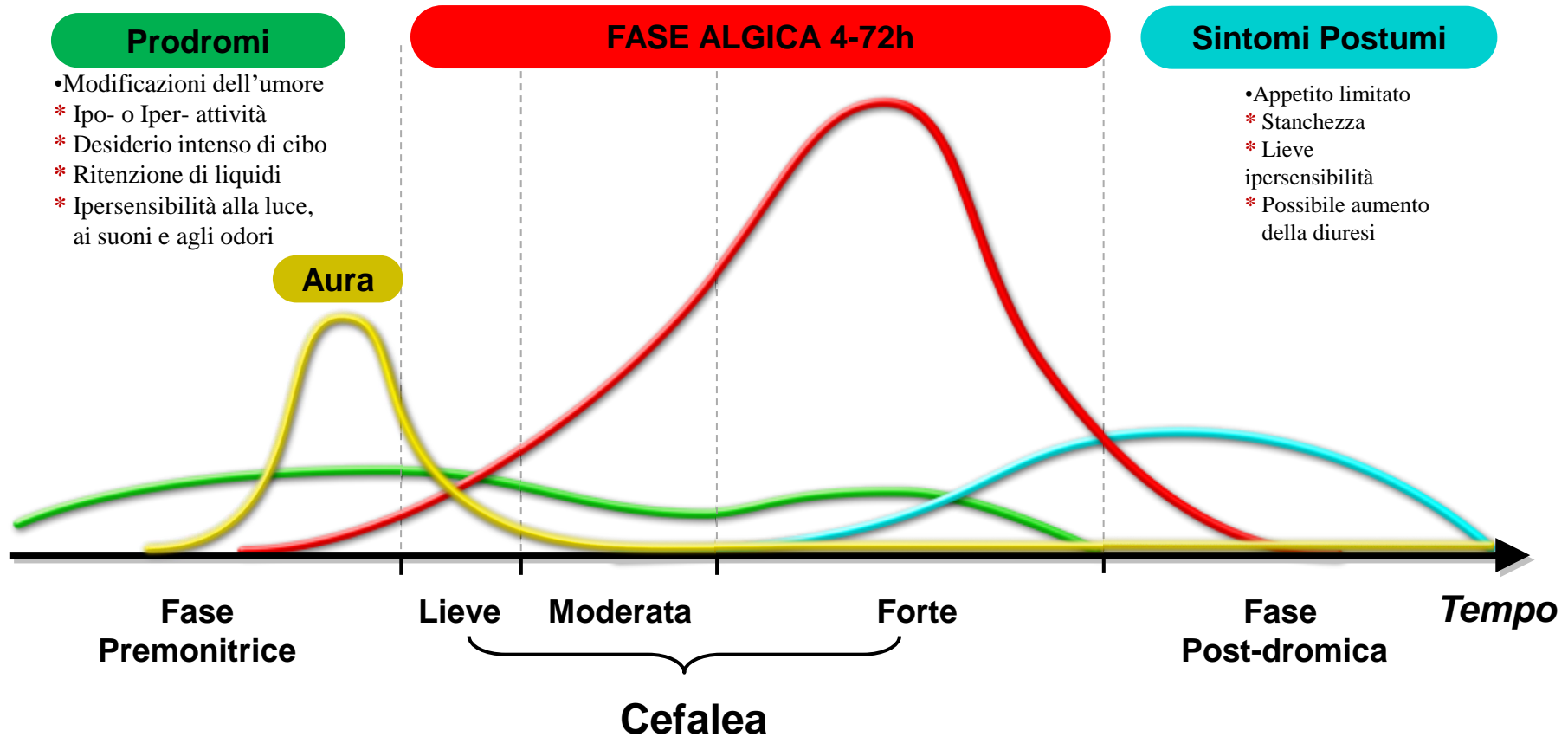
Definizione di Eemicrania secondo l'International Headache Society

**Si tratta di una cefalea idiopatica ricorrente,
che si manifesta con attacchi della **durata di 4-72 ore.****

Caratteristiche tipiche della cefalea sono:

- localizzazione unilaterale,
- dolore pulsante,
- intensità media o forte,
- aggravamento con le attività fisiche di routine,
- associazione con nausea, fotofobia e fonofobia

Eemicrania: un continuum di sintomi



Cady R et al. *Headache*. 2002;42:204–216.

Linde M. *Acta Neurol Scand*. 2006;114:71–83.

Linde M. *Cephalgia*. 2006; 26; 712–721.

Migraine is not just headache

CLINICAL FEATURES OF MIGRAINE

- Aura symptoms occur in 20% of migraine attacks
- Characteristic symptoms of aura include:
 - Flashing lights (photopsia)
 - Shimmering zig-zag lines
 - Areas of lost visual field
- Headaches last 2-72 hours
- Severe headache
 - Located unilaterally (usually) or bilaterally (occasionally)
 - Pulsatile/throbbing quality
 - Aggravated by physical activity
- Intolerance of noise (phonophobia)
- Intolerance of light (photophobia)
- Pale facial appearance
- Nausea and vomiting

PERIODICITY PROFILE

FASI E SINTOMI DELL'ATTACCO EMICRANICO

normalità	I prodromi	II aura	III cefalea	IV risoluzione	V remissione	normalità
appetito	buono	depresso, ansioso	depresso, ansioso	buono	depresso	appetito normale
ritmo sonno/veglia	normale	alterato	alterato	normale	alterato	ritmo sonno/veglia normale
intolleranza alla luce	assente	presente	presente	assente	assente	intolleranza alla luce assente
intolleranza ai rumori	assente	presente	presente	assente	assente	intolleranza ai rumori assente
intolleranza agli odori	assente	presente	presente	assente	assente	intolleranza agli odori assente
malumore	assente	presente	presente	assente	assente	malumore assente
nausea	assente	assente	presente	assente	assente	nausea assente
vomito	assente	assente	presente	assente	assente	vomito assente
pallore	assente	presente	presente	assente	assente	pallore assente
eritema	assente	assente	assente	assente	assente	eritema assente
confusione	assente	assente	assente	assente	assente	confusione assente
scarsa memoria	assente	assente	assente	assente	assente	scarsa memoria assente
mancanza di concentrazione	assente	assente	assente	assente	assente	mancanza di concentrazione assente
senso di tensione	assente	presente	presente	assente	assente	senso di tensione assente
irritabilità	assente	presente	presente	assente	assente	irritabilità assente
ostilità	assente	presente	presente	assente	assente	ostilità assente
fonofobia	assente	presente	presente	assente	assente	fonofobia assente
fotofobia	assente	presente	presente	assente	assente	fotofobia assente
parlato lieve	assente	assente	assente	assente	assente	parlato lieve assente
per evitare l'aggravamento del dolore	assente	assente	assente	assente	assente	parlato lieve per evitare l'aggravamento del dolore assente

Emicrania

Fase di aura

I disturbi visivi (gli aspetti più comuni dell'aura emicranica) comprendono una visione indistinta e annebbiata, scotomi, teicopsia, linee scintillanti a zig-zag, flash luminosi.

Nell'aura altre manifestazioni possono presentarsi da sole o in combinazione.

Fase di cefalea

Cefalea acuta e pulsante; all'inizio unilaterale, può poi diffondersi al lato opposto

Confusione, scarsa memoria, mancanza di concentrazione

Senso di tensione, irritabilità, ostilità

Fonofobia (sensibilità ai suoni)

Fotofobia (sensibilità alla luce)

Palloro, sudorazione

Possibile eritema locale

Parlato lieve per evitare l'aggravamento del dolore

Vomito, nausea

Aura Eemicranica

- **AURA VISIVA (80%)**

Disturbi visivi con caratteristica distribuzione emianopsica che iniziando dal centro del campo visivo si sposta verso la periferia o viceversa.

DURATA: 5-60 minuti (mediamente 20-30 min)

* **SINTOMI POSITIVI** (fotopsie): spot o flash luminosi, semplici immagini geometriche scintillanti

* **SINTOMI NEGATIVI**: scotomi scintillanti (“spettri di fortificazione”) tipicamente a ferro di cavallo, ma anche linee a “zig-zag”. Nelle forme più gravi, perdita totale o parziale del campo visivo

Meno comuni:

* **SCOTOMA A MOSAICO**: scomposizione cromatica delle immagini

* **“Sindrome di Alice nel paese delle meraviglie”**: distorsione delle immagini

- **AURA SOMATOSENSORIALE:**

Sintomi positivi o negativi di natura sensitiva che accompagnano ma più spesso seguono il deficit visivo:

- ipoestesia o parestesie (“puntura di spilli”) avvertite in regione cheiro-orale o digito-linguale omolateralmente al disturbo visivo e controlateralmente alla fase algica

DURATA: 5-60 min

- **DEFICIT DEL LINGUAGGIO:**

Sintomi positivi (disartria) o negativi (afasia) che possono associarsi al disturbo visivo

DURATA: 5-60 min

M. 34 aa.

h.19.19

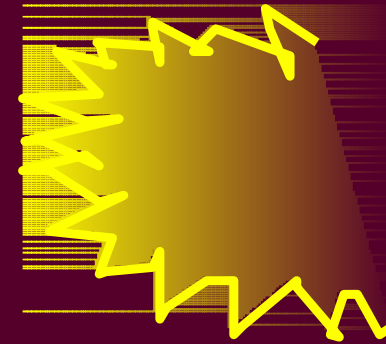
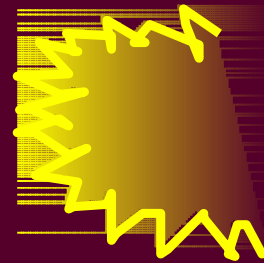
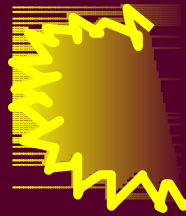
3

6

12

18

22 min

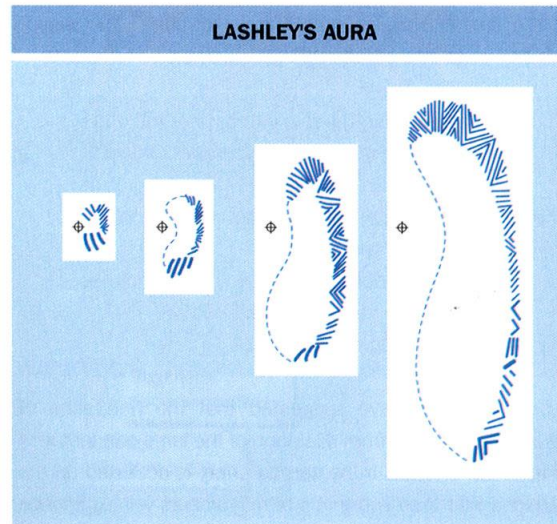


" INIZIA NELLA PARTE INTERNA DELL' OCCHIO SINISTRO E SI SPOSTA LENTAMENTE VERSO L' ESTERNO. INIZIALMENTE E' PICCOLO, SI INGRANDISCE, ANDANDO VERSO L' ESTERNO. E' COLORATO. LEGGERE E' UN PROBLEMA, LA VISIBILITA' NON C'E' DOVE LA PARTE E' FRASTAGLIATA E TUTTO IL CAMPO VISIVO NON E' CHIARO."

Aura emicranica



● **Figure 1.7** A fortification spectra seen during a migraine aura (as quoted by Airy in 1870 from Tennyson '... as yonder walls rose slowly to a music slowly breathed, a cloud that gathered shape'. (Courtesy of the Royal Society of London.)



● **Figure 5.4** Line drawings of Lashley's aura moving across his visual field.²⁷



Roc. An. 17 yrs

REVIEW ARTICLE

Open Access

Clinical features of visual migraine aura: a systematic review

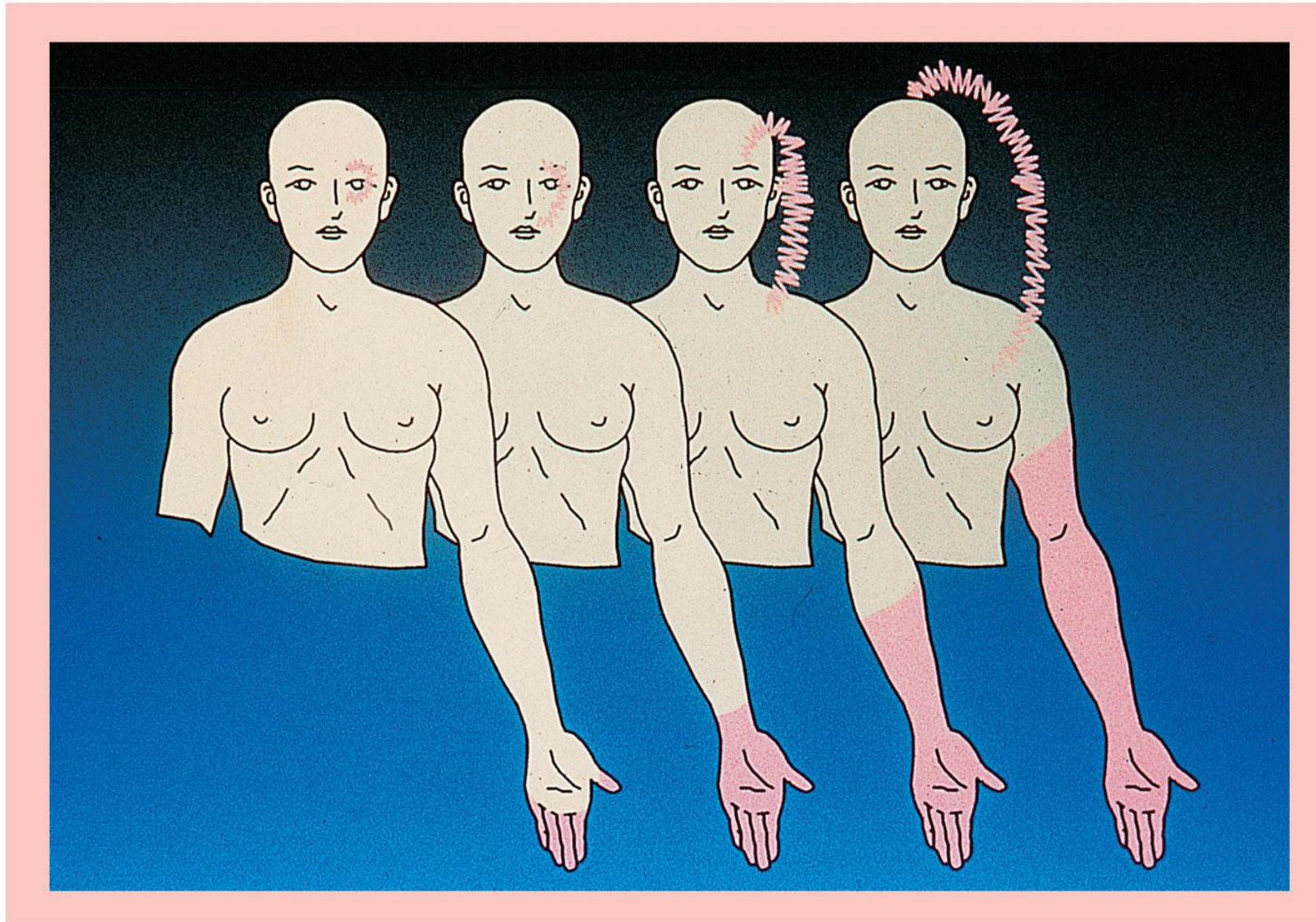


Michele Viana^{1,2*}, Erling Andreas Tronvik^{3,4}, Thien Phu Do⁵, Chiara Zecca^{1,6} and Anders Hougaard⁵

Revisione di 378 studi. Selezionati 14.

Gli autori ne derivano una lista di 23 tipi diversi di aura. I più frequenti sono:

- Flash di luce abbagliante
- Visione annebbiata
- Linee a zig zag
- Scotomi

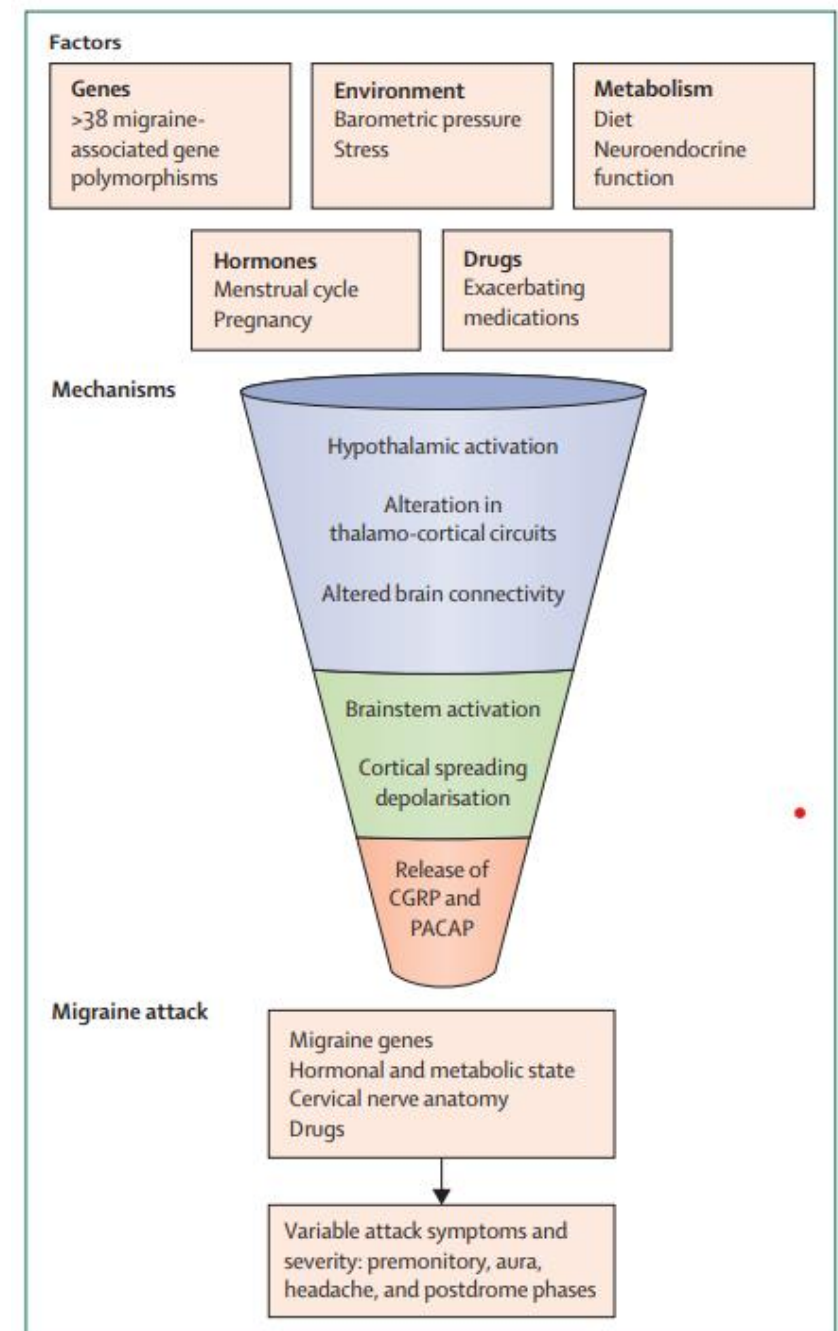


Paresthesias are the second most common migraine aura

Spiering ELH, 1996

Fisiopatologia dell'attacco di emicrania

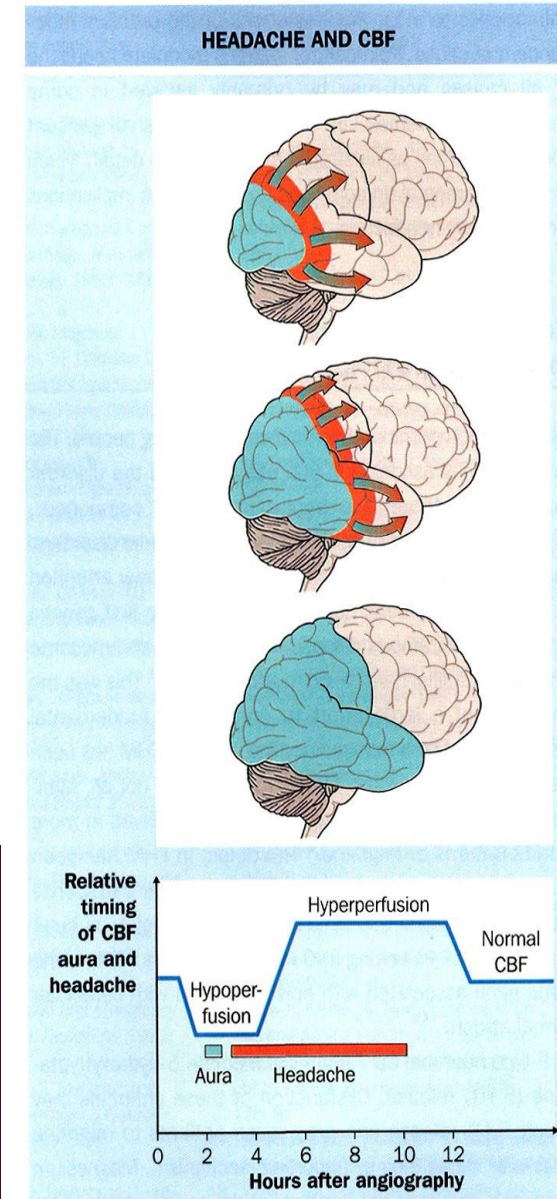
- Studi PET e di RMN funzionale mostrano modificazioni attività a livello dell'ipotalamo nelle ore precedenti l'attacco
- Studi PET mostrano aumentata attività a livello della corteccia occipitale correlata con aumentata sensibilità alla luce
- Studi PET mostrano che l'attivazione a livello del tronco cerebrale è correlata con la nausea
- Studi elettrofisiologici dei circuiti talamici e talamo-corticali mostrano nella fase prodromica alterazioni nei circuiti che connettono il talamo e la corteccia
- Studi di neuroimmagini strutturali e funzionali mostrano alterazioni nella attività talamica e talamo-corticale coinvolta nelle alterazioni del controllo del sistema nocicettivo caratteristiche dell'attacco emicranico

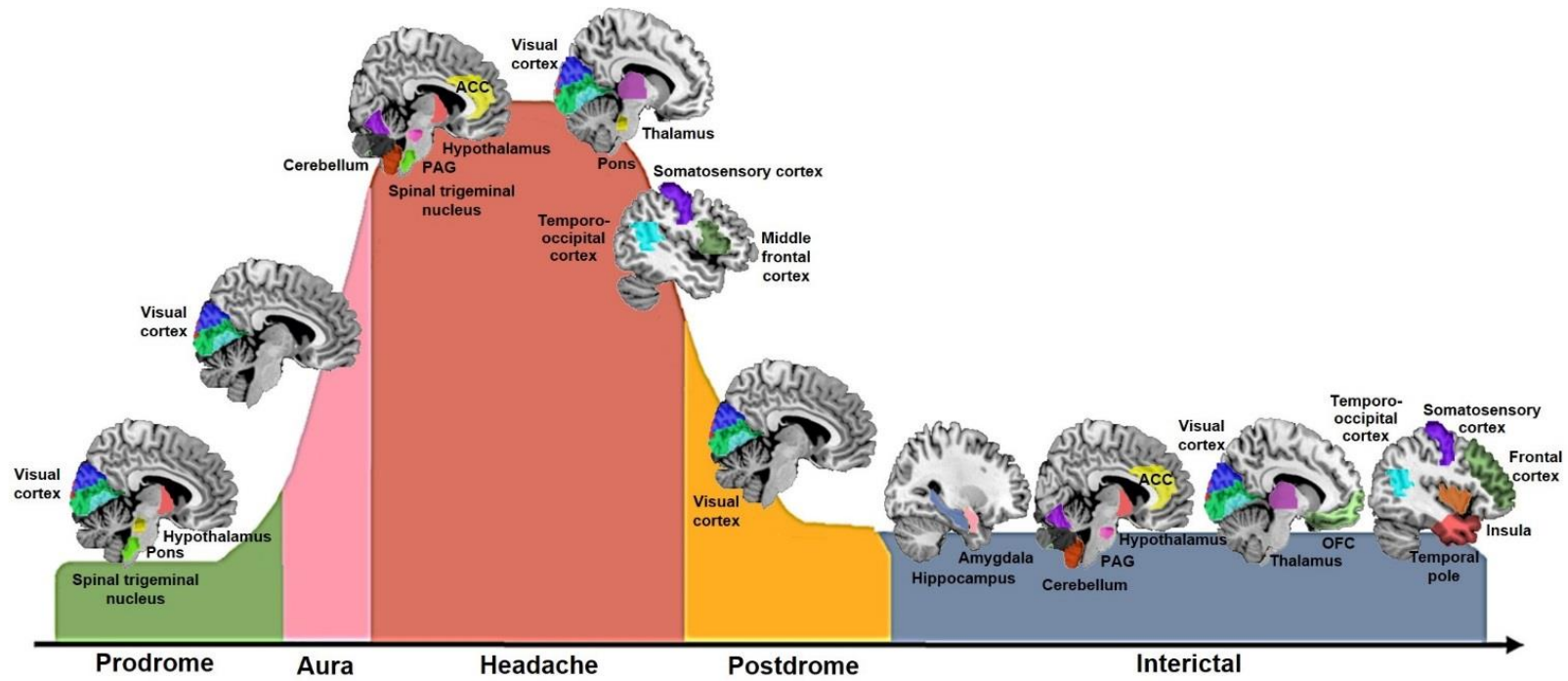


Aura: Fisiopatologia

Il substrato fisiopatologico dell'aura emicranica è rappresentato dalla "*Cortical Spreading Depression*" (CSD) descritta per la prima volta da **Leao nel 1944** in seguito a studi sulla corteccia di coniglio.

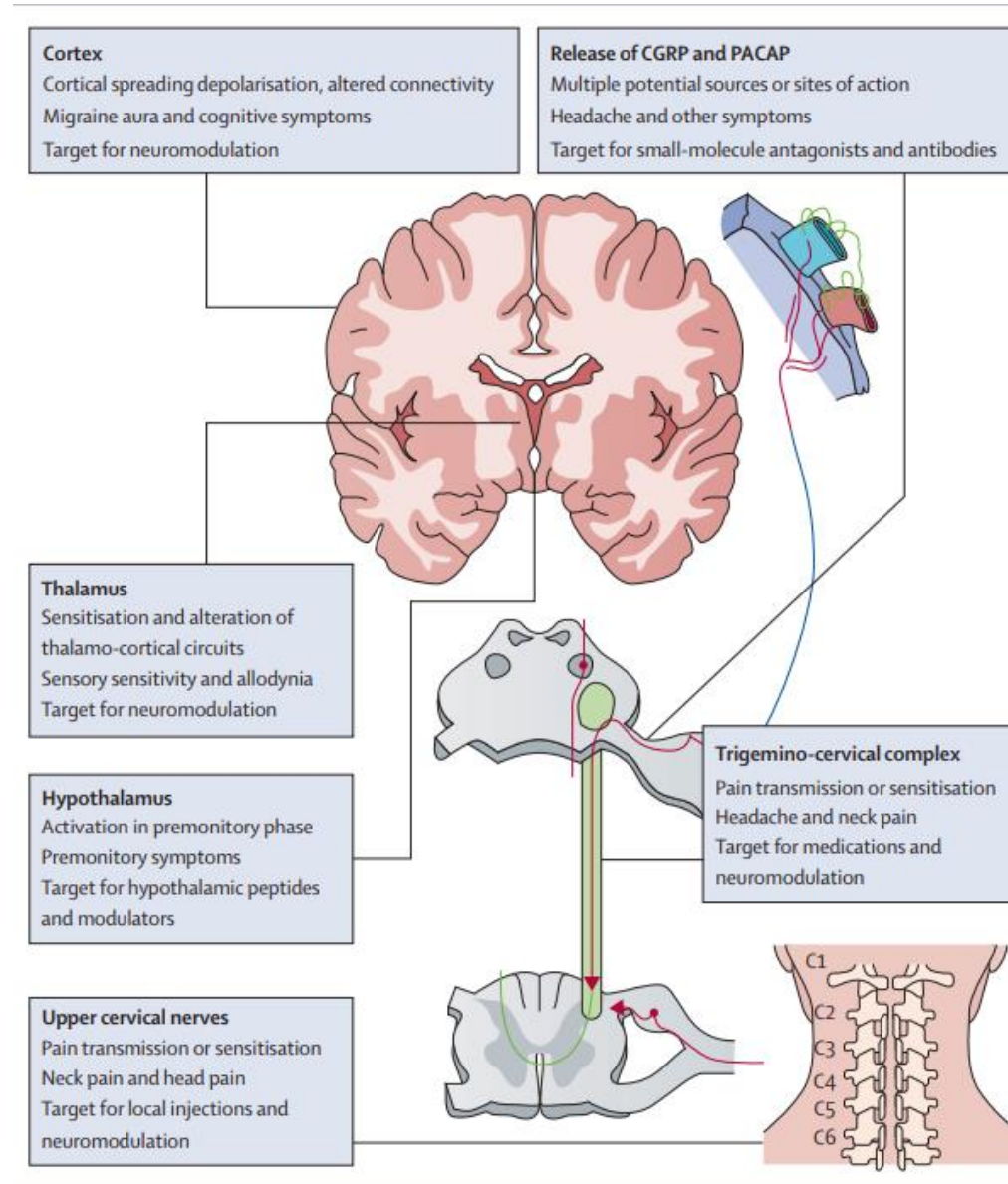
La CSD è un evento neurovascolare caratterizzato da un'onda di depolarizzazione neuronale e gliale che si propaga anteriormente lungo la corteccia cerebrale a partenza dai lobi occipitali alla velocità di 2-3 mm/min. E' accompagnata da un iniziale importante incremento del flusso ematico cerebrale di breve durata seguito da una fase più prolungata di ipoperfusione cerebrale che si propaga parallelamente all'ondata di depolarizzazione. Determina le manifestazioni neurologiche dell'aura emicranica.



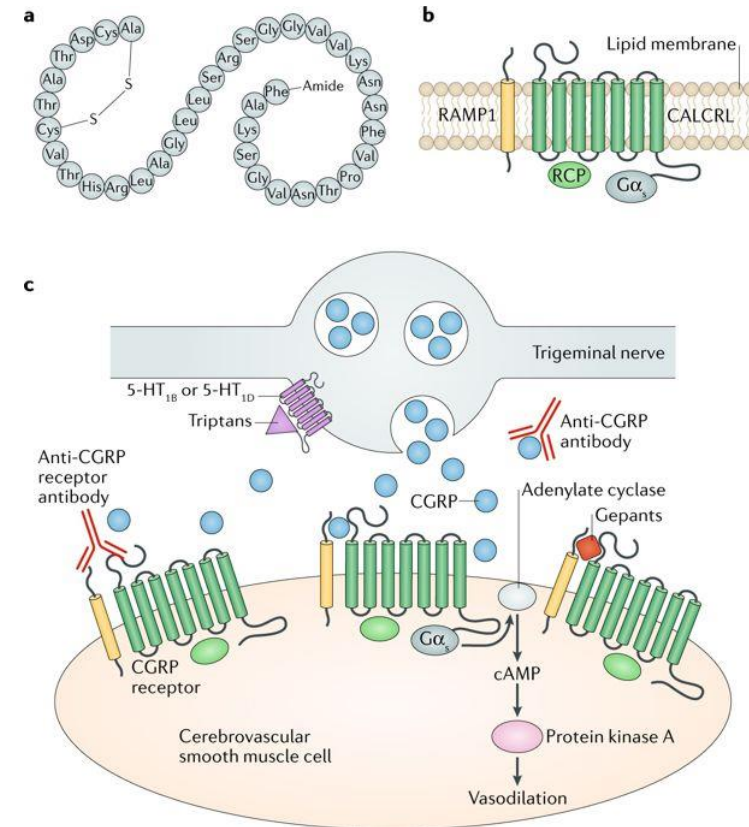
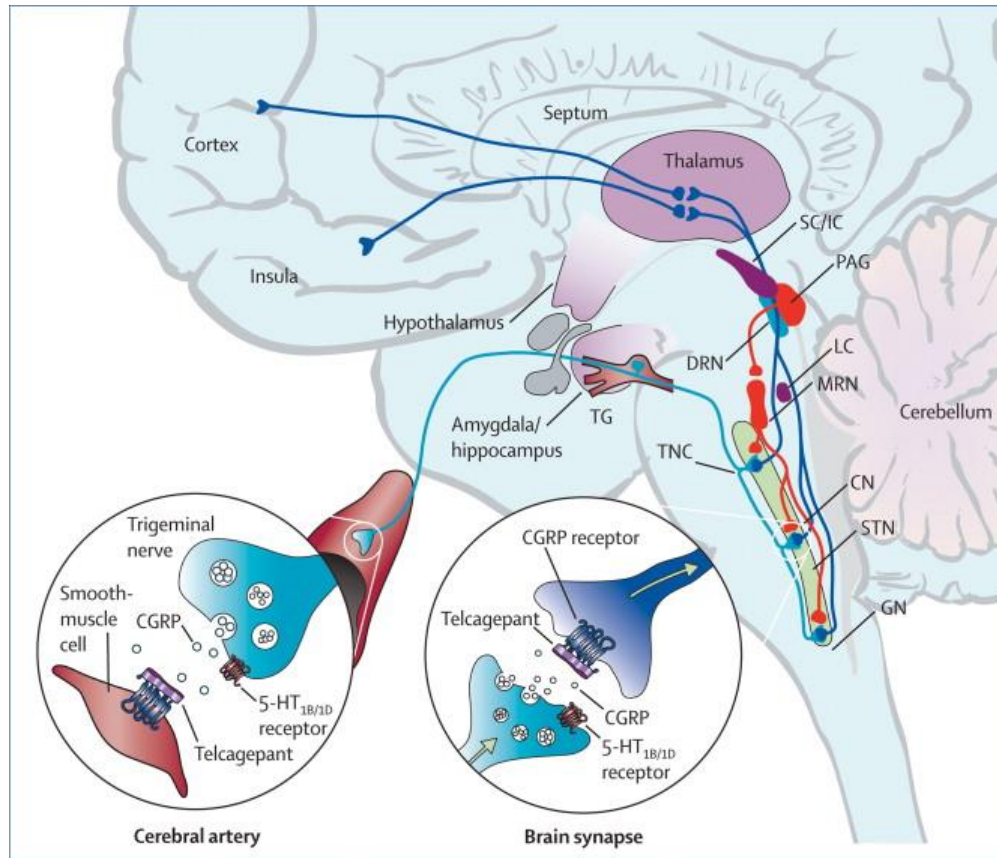


Messina et al., Curr Opin Neurol 2018

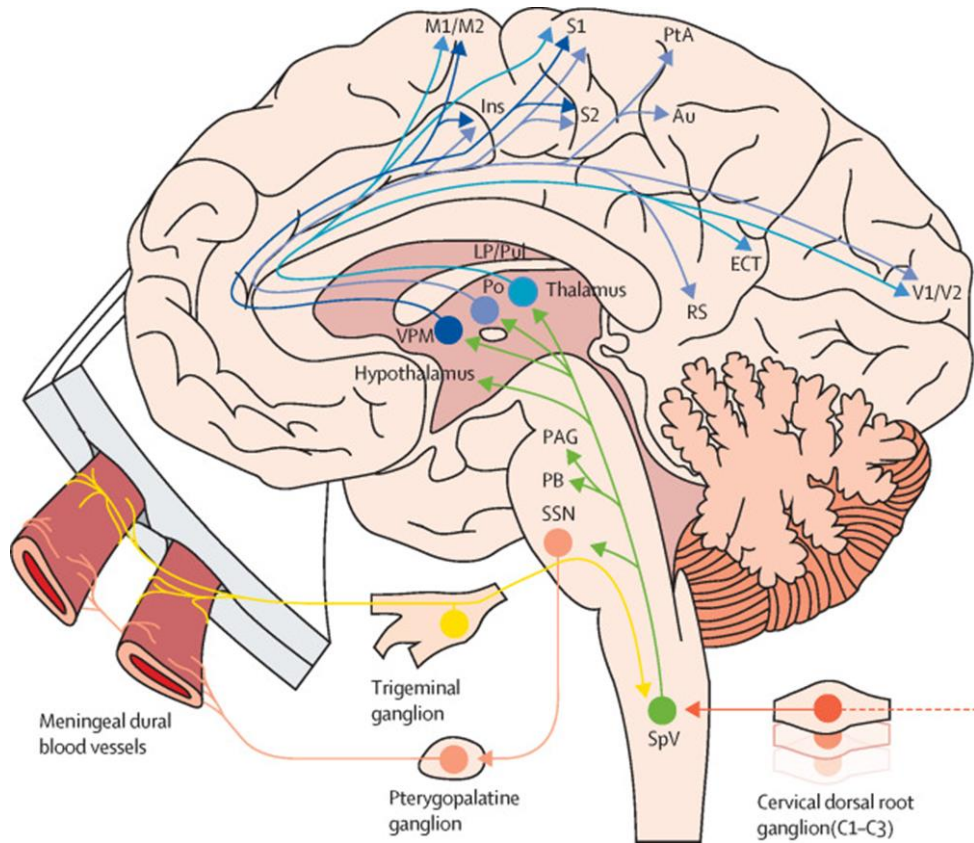
Fisiopatologia Dell'emicrania



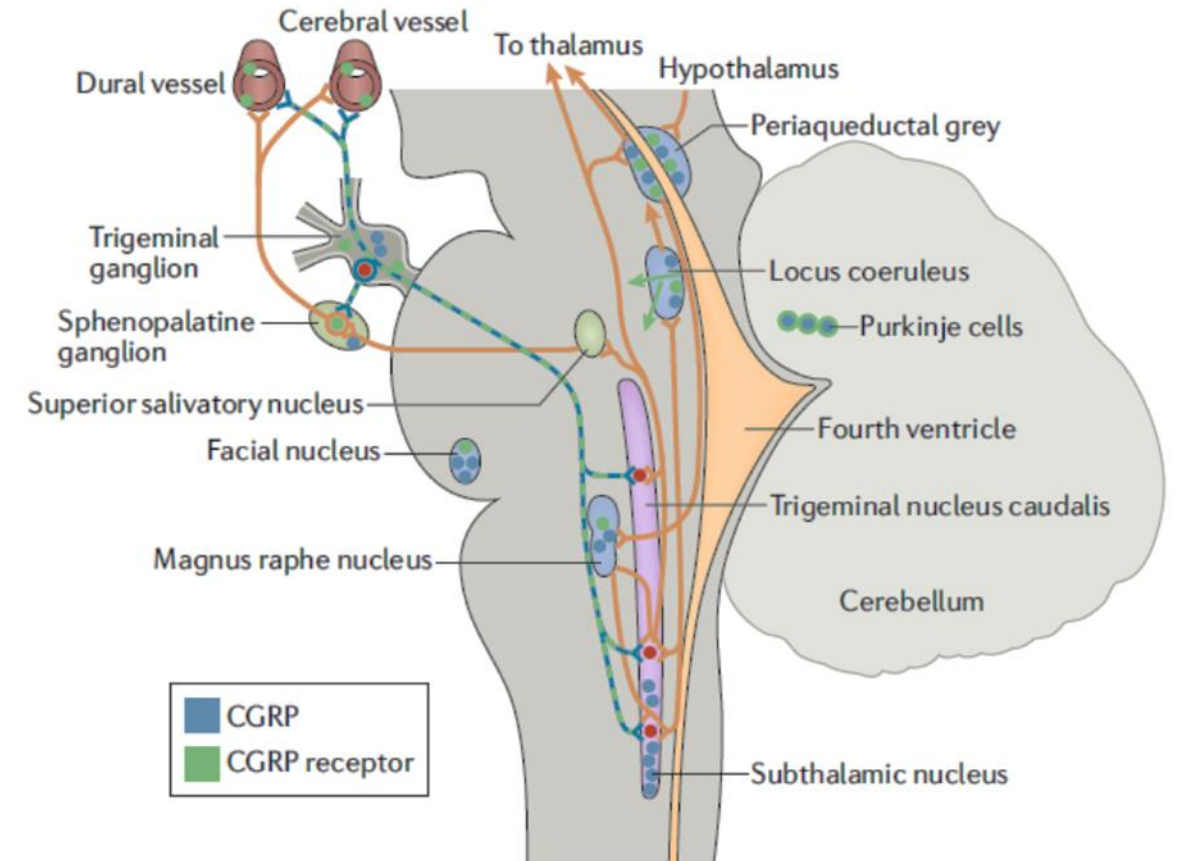
Fisiopatologia dell'attacco emicranico



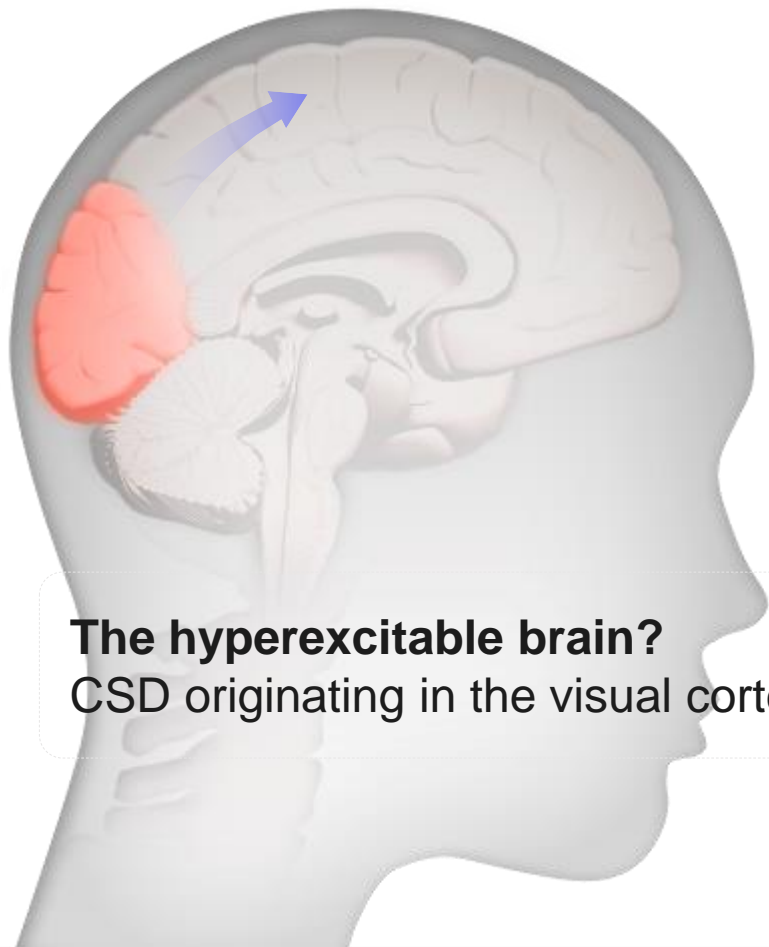
Fisiopatologia dell'attacco emicranico



a Trigeminovascular pathway



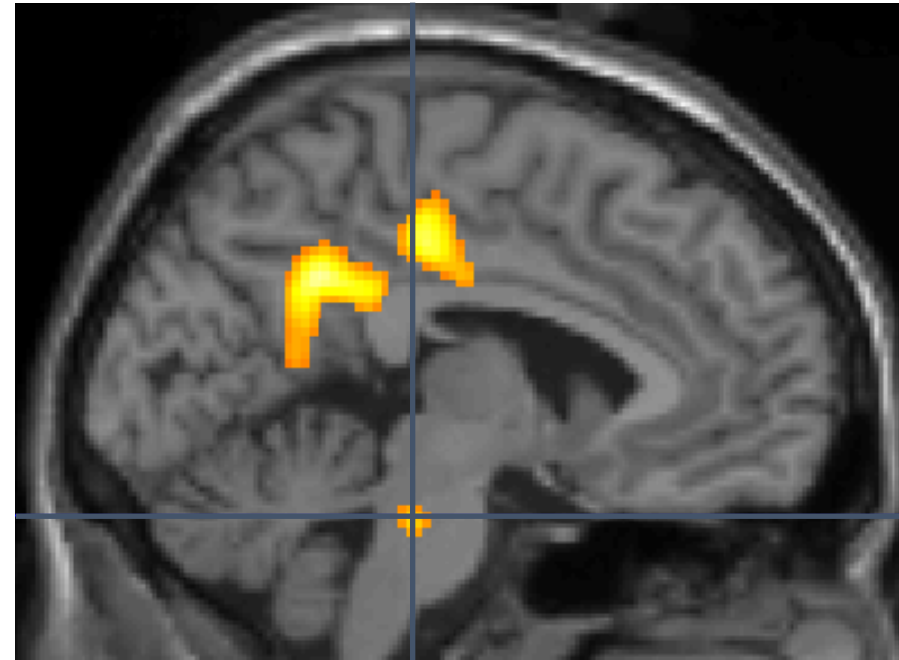
The Primary Cause of the Migraine Headache Lies in the Brain



The hyperexcitable brain?
CSD originating in the visual cortex

Both?

The dysmodulated brain?
Activation in the dorsal pons



CSD = cortical spreading depression.

Pietrobon D. *Neuroscientist*. 2005;11:373–386; Goadsby PJ. *Headache*. 2005;45(suppl 1):S14–S24.

Right image reproduced with permission from Afridi SK et al. *Arch Neurol*. 2005;62:1270–1275.

EMICRANIA ED IPERECCITABILITA' CORTICALE

PROBABILE ORIGINE MULTIFATTORIALE:

● **Difetti del metabolismo mitocondriale e del magnesio:**

- Studi di spettroscopia a RM del ^{31}P cerebrale in pazienti emicranici, dimostrano una riduzione di fosfocreatina, indice di uno stato metabolico instabile. La spettroscopia eseguita nel muscolo degli stessi pazienti, ha mostrato un rallentato recupero di fosfocreatina dopo sforzo muscolare standardizzato (*Montagna, Cephalalgia 1995*)
- Il dosaggio degli enzimi mitocondriali nelle piastrine degli stessi gruppi di pz ha mostrato nel 90% dei casi una riduzione significativa delle attività enzimatiche mitocondriali (*Sangiorgi et al, Cephalalgia 1994*)
- Il Mg è un fattore importante nel controllo del metabolismo energetico mitocondriale. Studi di spettroscopia a RM del ^{31}P in pazienti emicranici, hanno mostrato bassi livelli di Mg intracellulare corticale, oltre che nel sangue, nella saliva e nel liquor (*Ramadan et al, Headache 1989*).

● **Difetti genetici e dei canali ionici della membrana cellulare**

Periodo intercritico:

La principale anomalia funzionale è l'assenza del fenomeno dell'abitudine della risposta corticale a stimoli ripetitivi

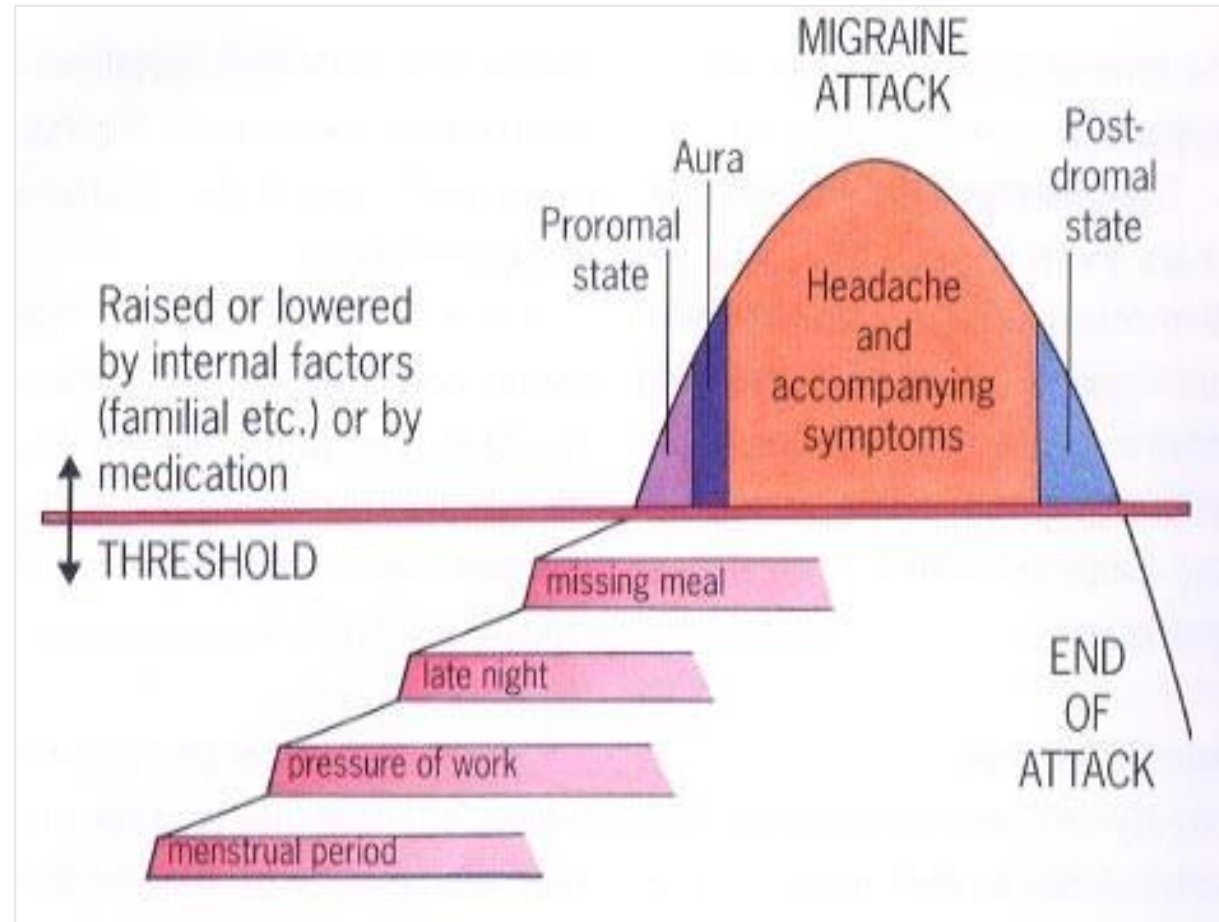
EVIDENZE NEUROFISIOLOGICHE

- Aumentato trascinarsamento fotico EEG
- Aumentata risposta evocata (visiva, uditiva)
- Aumentata ampiezza della Contingent Negative Variation (CNV)

CONCETTO DI SOGLIA EMICRANICA

- Ogni essere umano può soffrire di una crisi emicranica
- Fattori facilitanti
 - Tratto genetico
 - Sesso, età
 - Ciclo mestruale, gravidanza
 - Stress cronico
- Base biologica della soglia
 - Tono noradrenergico centrale
 - Efficienza metabolica dei neuroni

LA SOGLIA EMICRANICA



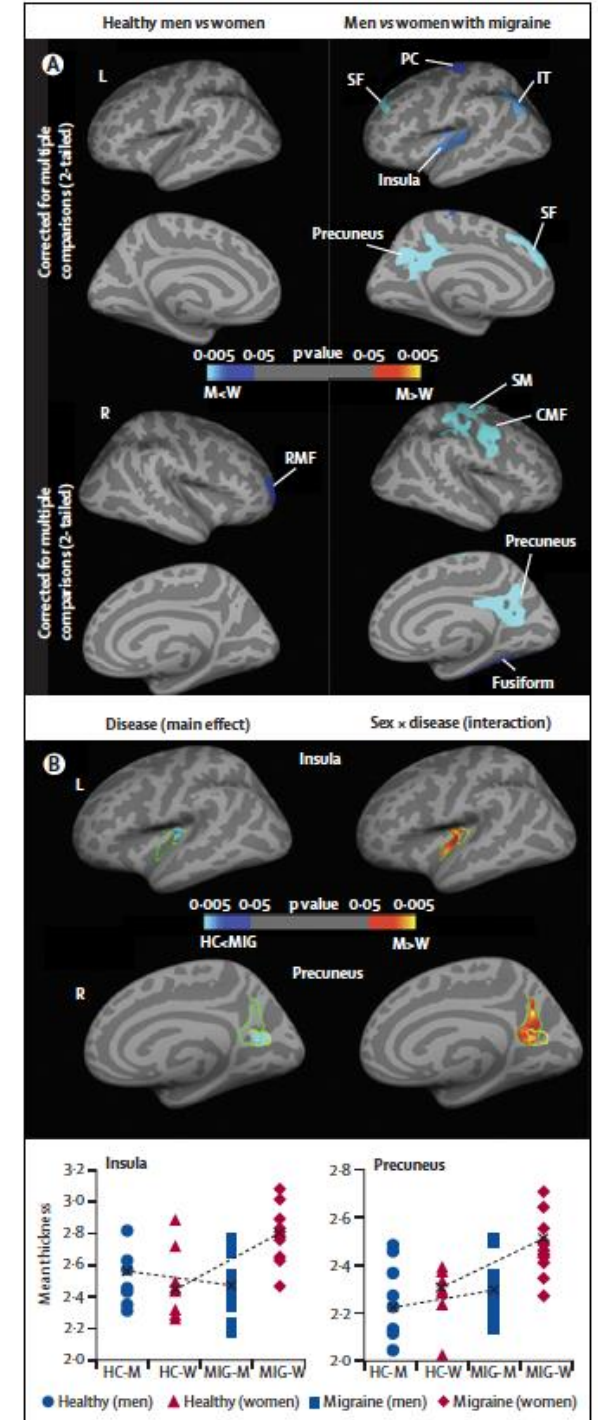
Il meccanismo eziopatogenetico primario dell'emicrania deve essere correlato a fattori capaci di determinare la propensione a sviluppare attacchi ricorrenti di emicrania. I pz emicranici sarebbero particolarmente sensibili a fattori favorenti endogeni ed esogeni

Emicrania e donna



Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure

- Studi di Functional MRI mostrano differenze strutturali e funzionali nel cervello dell'uomo e della donna emicranici rispetto ai soggetti di controllo durante la vita riproduttiva
 - Modificazioni strutturali dell'insula posteriore e del precuneo nella donna
 - Volume della corteccia paraippocampale ridotto nell'uomo
- Queste regioni sono coinvolte in numerosi comportamenti compresi stress, ansia, integrazione di informazioni complesse. Possibili differenze:
 - nella risposta allo stress intermittente.
 - Diversi effetti degli ormoni sessuali (testosterone vs estradiolo e progesterone) sulla funzione ippocampale



Maleki N et al, 2012

Rispetto all'uomo, gli attacchi nella donna sono:

- ☹️ **più intensi**
- ☹️ **più lunghi**
- ☹️ **più disabilitanti**
- ☹️ **con più sintomi associati**



Menarca

**Ciclo
mestruale**

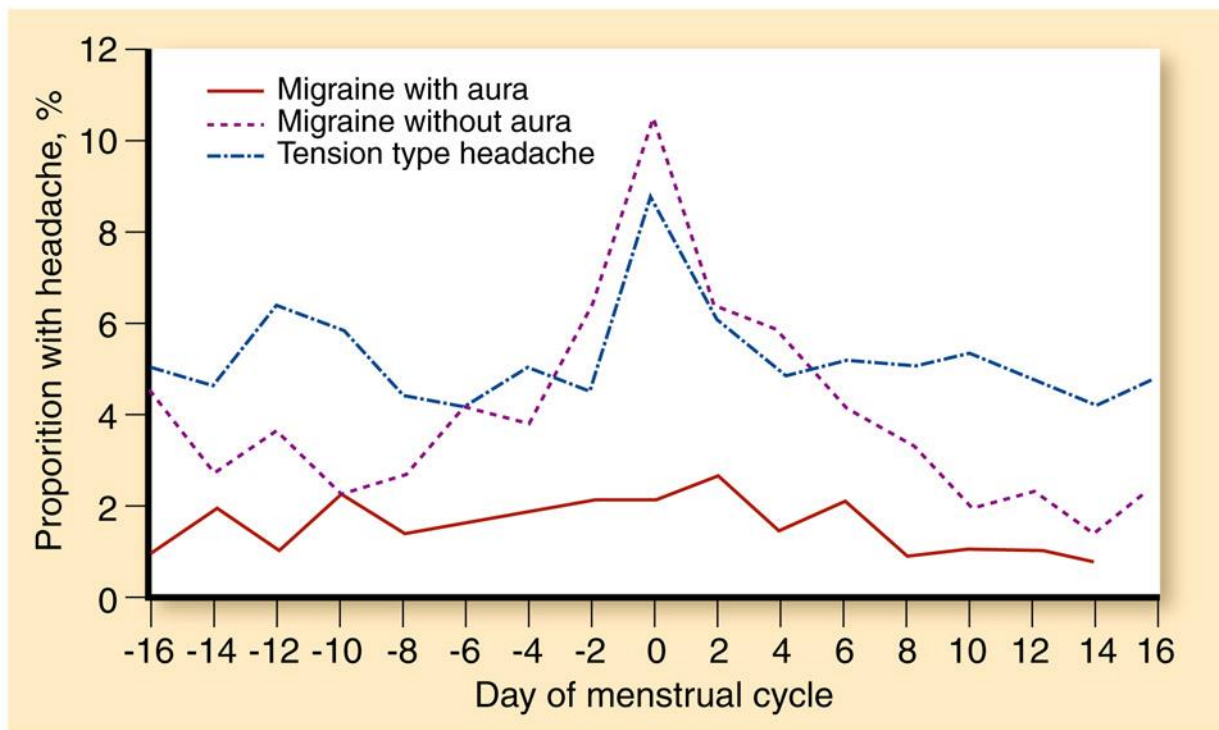
Contraccettivi

Menopausa

**Terapia
sostitutiva**



Gravidanza



Eemicrania catameniale: suggerimenti fisiopatogenetici

- Gli attacchi sono associati con la caduta dell'estrogeno dopo un determinato tempo di esposizione.
- L'ovulazione non è necessaria.
- Il progesterone non modifica l'emigrania

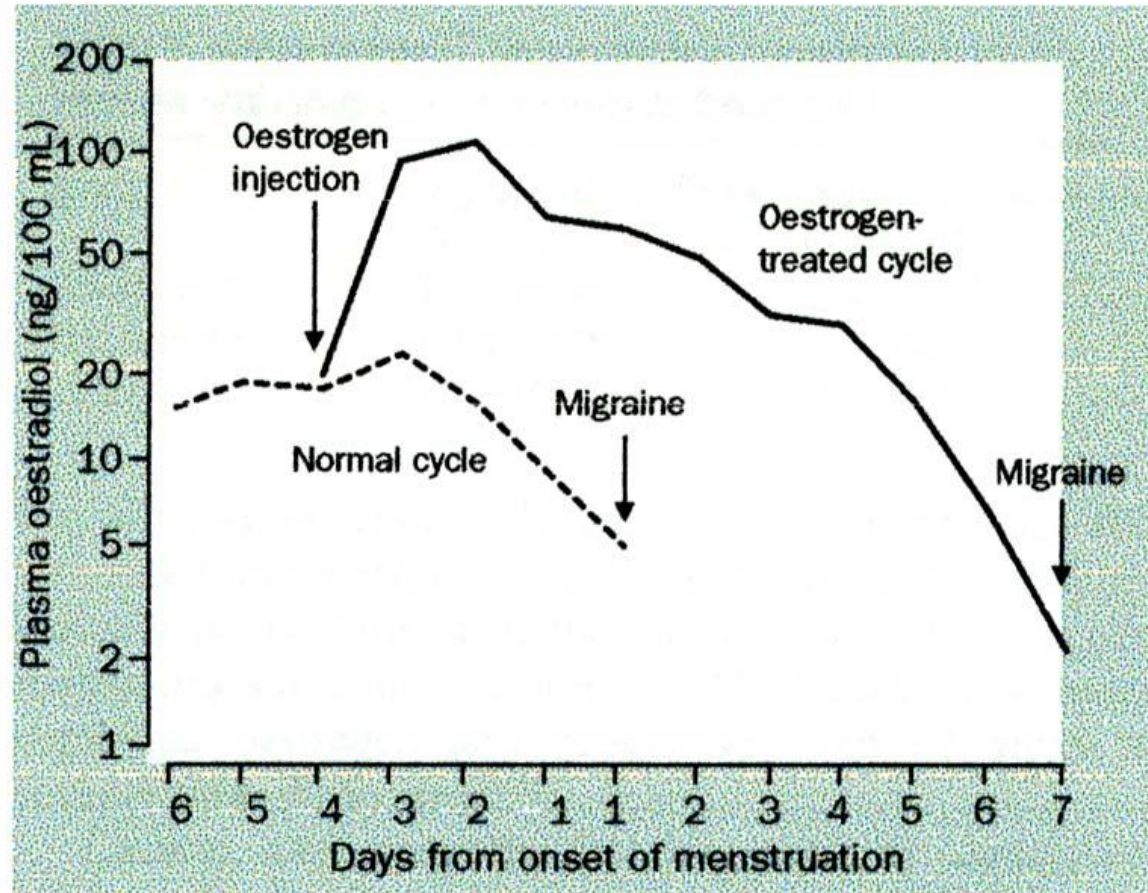


Figure 6. The role of oestradiol withdrawal in "menstrual" migraine. Reproduced with permission from Lippincott, Williams & Wilkins.³¹

Cefalea e contraccettivi orali



- ☹️ **Gli attacchi di emicrania senza aura diventano di intensità maggiore e concentrati soprattutto nella settimana di sospensione**
- ☹️ **L' emicrania può esordire durante la terapia con E-P, soprattutto nelle donne con familiarità per cefalea.**
- ☹️ **Il 24.4% delle donne in terapia ormonale sviluppa cefalea**
- 😊 **La cefalea tensiva non è influenzata dall' E-P.**
- 😊 **A volte dopo 3 cicli la cefalea si riduce**
- 😊 **Alcune donne riferiscono un miglioramento degli attacchi**

Silberstein 2001, Allais 2004, Muller 2000, Becker 1999, Mraz 1993, Kelman 2004

Cefalea ed ormoni:

Classificazione ICHD3-2018

8.3.1 Cefalea indotta da ormoni esogeni.

La cefalea o l'emicrania si sviluppano o peggiorano marcatamente entro tre mesi dall'inizio della terapia ormonale. La cefalea o l'emicrania regrediscono o tornano al pattern precedente entro tre mesi dalla sospensione.

8.4.3 Cefalea da sospensione di estrogeni

Sospensione dopo almeno tre settimane di assunzione di estrogeno esogeno. La cefalea o l'emicrania si sviluppano entro 5 giorni dall'ultima assunzione di estrogeno e si risolvono entro 3 giorni

Estrogeni ed Eemicrania con Aura

Gli attacchi di ECA sembrano correlare ad alti livelli di estrogeni:

- ☹️ **Peggiora od esordisce durante l'assunzione della pillola**
- ☹️ **Esordio in gravidanza**
- ☹️ **Esordio durante la terapia sostitutiva**



Table 1. Odds ratios (OR) for ischaemic-stroke risk in women with migraine with and without aura

Study	Migraine without aura OR (95% CI)	Migraine with aura OR (95% CI)
Tzourio et al ⁶³	3.0 (1.2–5.8)	6.2 (2.1–18.0)
Carolei et al ⁶⁴	1.0 (0.5–2.0)	8.6 (1–75)
Chang et al ⁶⁵	2.97 (0.66–13.5)	3.8 (1.27–11.5)

Table 2. Additional risk factors and odds ratios (OR) for risk of ischaemic stroke in patients with migraine

Additional risk factor	Tzourio et al ⁶³ OR (95% CI)	Chang et al ⁶⁵ OR (95% CI)
None	3.5 (1.8–6.4)	3.54 (1.3–9.6)
Combined oral contraceptives	13.9 (5.5–35.1)	6.59 (0.8–54.8)
Smoking	10.2 (3.5–29.9)	37.39 (2.1–25.5)
Smoking and combined oral contraceptives	Not analysed	34.4 (3.27–361)

Emicrania e gravidanza

I trimestre 46.8% miglioramento, 10.6% remissione

II trimestre 83% miglioramento, 53.2% remissione

III trimestre 87.2% miglioramento, 78,7% remissione

34% recidiva nella prima settimana dopo il parto

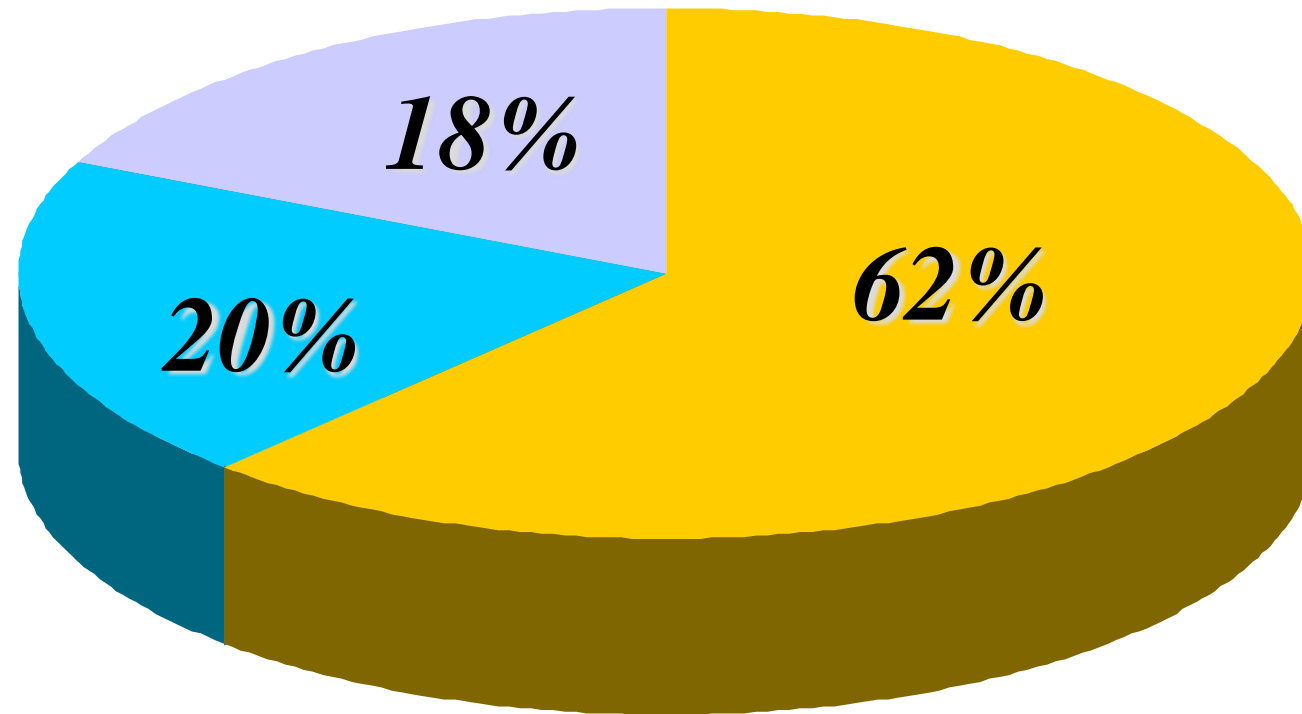
55.3 % recidiva nel primo mese dopo il parto



Granella et al 2003, studio prospettico


Andamento dell'emicrania in Menopausa

■ Miglioramento o scomparsa ■ Nessuna variazione ■ Peggioramento



Andamento dell'emicrania in Menopausa

 **Picco di frequenza nel periodo perimenopausale (valutare terapia ormonale per ridurre le fluttuazioni ormonali)**

 **La terapia sostitutiva aumenta la frequenza degli attacchi (soprattutto nelle donne che peggioravano con CO, che miglioravano in gravidanza e che peggiorano in menopausa)**

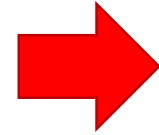
 **Saltuariamente l'emicrania può esordire in menopausa**

 **La menopausa chirurgica non è efficace nella riduzione della frequenza degli attacchi e a volte esacerba l'emicrania.**

Disabilità

Seconda patologia
più **disabilitante**
del genere umano

Leading causes 2016



	Mean % change in number of YLDs (2006–16)	Mean % change in all-age YLD rate (2006–16)	Mean % change in age-standardised YLD rate (2006–16)
1 Low back pain	18.0	5.0	-2.0
2 Migraine	14.3	1.6	0.1
3 Age-related hearing loss	22.3	8.8	-1.7
4 Iron-deficiency anaemia	7.5	-4.4	-1.8
5 Major depression	11.2	-1.1	-4.9
6 Neck pain	21.9	8.4	0.1
7 Other musculoskeletal disorders	14.4	1.7	-3.5
8 Diabetes	23.6	10.0	-1.2
9 Anxiety disorders	13.1	0.6	-0.7
10 Falls	26.7	12.7	3.4
11 COPD	28.8	14.5	1.4
12 Osteoarthritis	31.5	16.9	2.4
13 Acne vulgaris	5.1	-6.5	2.1
14 Refraction and accommodation	14.9	2.2	-4.9
15 Schizophrenia	16.7	3.8	-0.9
16 Asthma	17.2	4.2	3.6
17 Ischaemic stroke	35.2	20.3	3.7
18 Dermatitis	11.6	-0.7	1.1
19 Opioid use disorders	18.0	4.9	2.7
20 Other mental and substance	17.8	4.8	0.1
21 Dysthymia	20.5	7.2	1.0
22 Alcohol use disorders	9.7	-2.4	-4.8
23 Bipolar disorder	14.9	2.2	0.8
24 Edentulism	27.2	13.2	-0.9
25 Neonatal preterm birth	18.4	5.3	8.5
26 Epilepsy	8.8	-3.3	-2.6
27 Diarrhoeal diseases	7.5	-4.4	-3.6
28 Tension headache	15.4	2.6	0.4
29 Ischaemic heart disease	29.3	15.0	0.5
30 Other sense organ diseases	23.8	10.1	0.9

- 32 Conduct disorder
- 33 Viral skin diseases
- 34 Upper respiratory infections

Communicable, maternal, neonatal, and nutritional
 Non-communicable
 Injuries

Il paziente emicranico

EMICRANIA EPISODICA

< 15 gg/mese

Bassa-Alta frequenza



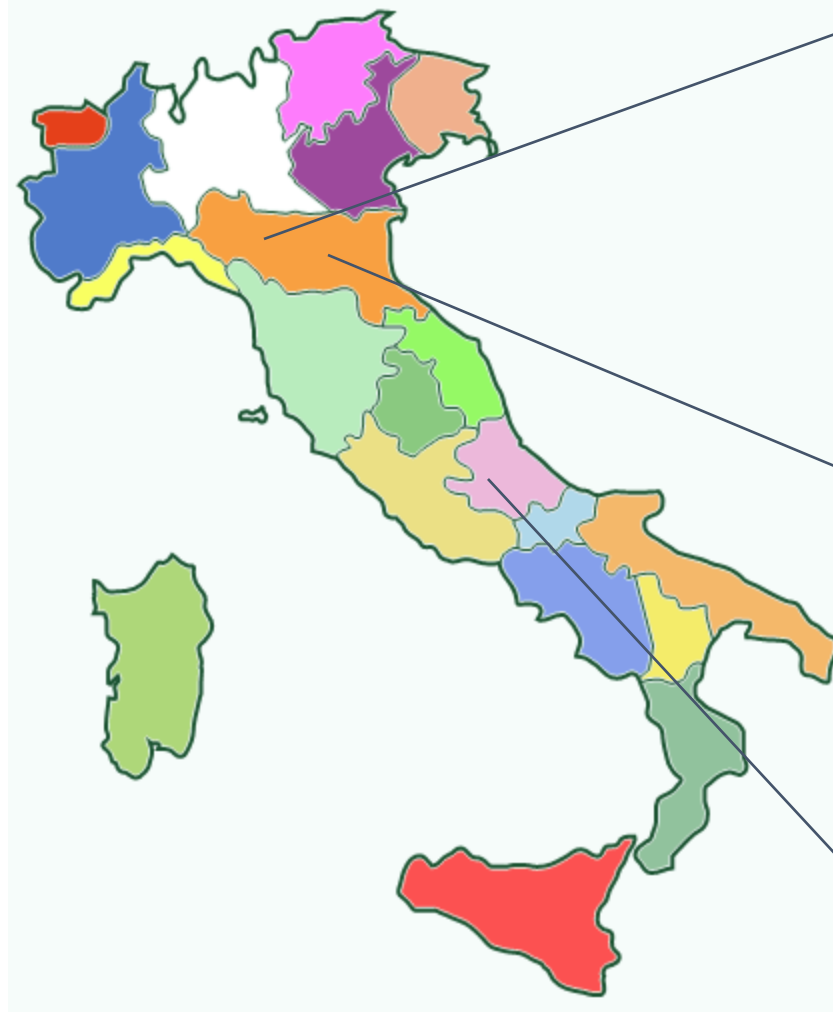
3 % ogni anno

EMICRANIA CRONICA

≥15 gg/mese da
almeno 3 mesi

Epidemiologia

- Problema comune di sanità pubblica
- 5% della popolazione generale
- 15-40% dei pz afferenti ai Centri Cefalee
- 10% dei pz ricoverati nei reparti di Neurologia



STUDIO PACE:
904 soggetti
Prevalenza di pazienti con
cefalea >180 gg/anno : **3,4%**
Torelli et al, 2010

STUDIO SPARTACUS:
25.163 soggetti
Prevalenza di pazienti con
CDH: **3,8%**
MOH: **1,4%**
Cevoli et al, 2010

833 soggetti >65 anni
4,4% CCQ
1,7% MOH
Prencipe et al, 2001

Fattori di rischio

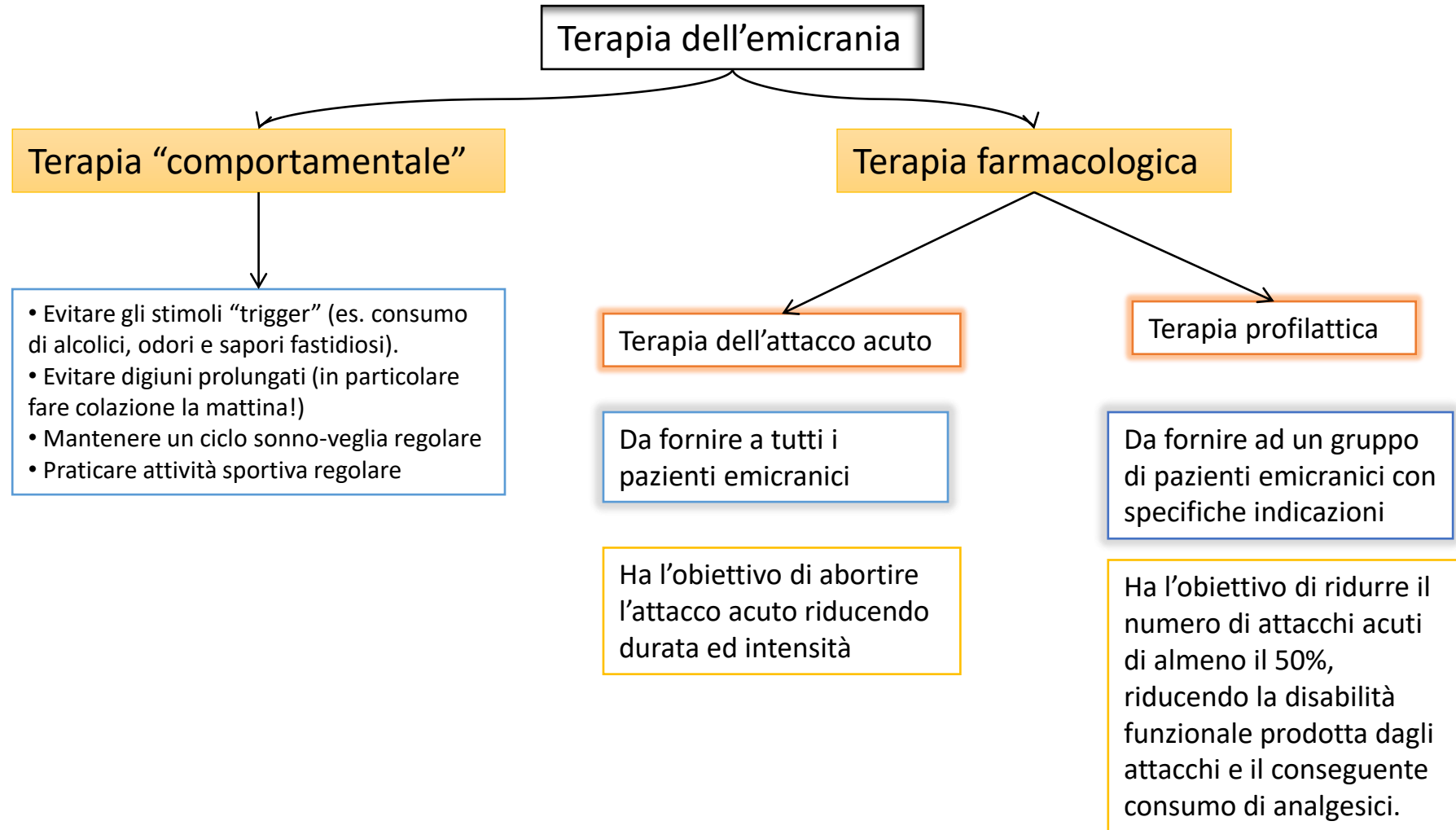


- Frequenza dell'emicrania
- Iperuso di sintomatici
- Eventi di vita
- Comorbidity (psichiatrica, altre condizioni dolorose, asma, disturbi del sonno)
- Obesità



Eemicrania

Visione generale



Eemicrania

Terapia dell'attacco

Principi generali della terapia dell'attacco

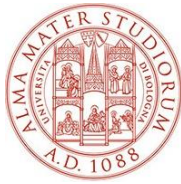
- I farmaci sono tanto più efficaci quanto più sono assunti precocemente all'inizio dell'attacco.
- I farmaci assunti per via orale possono essere inefficaci nei pazienti i cui attacchi si associano a nausea e vomito precocemente; in tal caso, scegliere una via di somministrazione diversa.
- Fornire sempre ai pazienti una “rescue therapy” da utilizzare in caso di inefficacia.
- Evitare l'iperuso

Emicrania

Terapia dell'attacco: approccio generale

Quattro 'scenari' pratici

Attacchi di intensità lieve-moderata	Attacchi di intensità moderata-forte	Attacchi refrattari alla terapia	Attacchi in pazienti con controindicazioni a farmaci vasocostrittori
<ul style="list-style-type: none">• Paracetamolo• ASA• Ibuprofene• Naprossene sodico• Diclofenac	<ul style="list-style-type: none">• Sumatriptan• Rizatriptan• Eletriptan• Zolmitriptan• Almotriptan• Frovatriptan	<ul style="list-style-type: none">• Triptano + FANS• Steroidi• Antagonisti dopaminergici• Combinazioni di analgesici	<ul style="list-style-type: none">• (FANS)• Antagonisti dopaminergici• Combinazioni di analgesici



Attacchi lievi-moderati: FANS

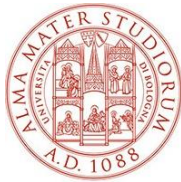
Principio attivo	Nomi commerciali	T max (ore)	T ½	Dosaggio singola presa (mg)	Dosaggio massimo al giorno (mg)	NNT (pain free a 2 ore)
Paracetamolo	<i>Tachipirina</i> (500 mg-1 g)	0,5-1	2	1000	3000	12
ASA	<i>Aspirina</i> (500 mg)	1-2 (comprese) 20 min. (effervescente)	5-6	1000	5000	8,1
Ibuprofene	<i>Brufen</i> (200-400-600 mg)	1-2 (comprese) < 1 (effervescente)	2	400	2400	7,2
Naproxene sodico	<i>Synflex</i> (550 mg)	2	14	550	1100	11
Diclofenac potassico	<i>Voltfast</i> (50 mg)	< 1 (compresse) 15 min. (soluzione orale)	2	50	150 (cpr) 50 (sol. orale)	8,9 (cpr) 7,4 (sol. orale)



Attacchi lievi-moderati: FANS

Concetti 'pratici': quale FANS scegliere?

- Il paracetamolo è l'analgésico con maggiore evidenza di sicurezza, ma ha efficacia minore dei FANS. È quindi una prima scelta opportuna nei pazienti con attacchi di intensità lieve e in quelli con controindicazioni ai FANS e ai triptani.
- L'ibuprofene possiede il più basso NNT per scomparsa della sintomatologia a 2 ore ed è pertanto da considerare il FANS più efficace. Ibuprofene 600 mg non si è mostrato superiore ad Ibuprofene 400 mg; è pertanto raccomandato iniziare la terapia con Ibuprofene 400 mg ed eventualmente passare a Ibuprofene 600 mg in caso di inefficacia (*Rabbie, Cochrane Dat Syst Rev, 2010*).
- I prodotti con formulazione solubile o orodispersibile (Ibuprofene, ASA o Diclofenac) hanno una minore latenza di azione e sono utili in pazienti con attacchi in cui l'acme del dolore è raggiunto rapidamente.
- Il Naproxene sodico è il FANS con la più lunga emivita; può essere utile in pazienti con attacchi di lunga durata.
- L'aggiunta di caffeina ai FANS o al paracetamolo si è rivelata più efficace del FANS o del paracetamolo singolarmente (*Diener, Cephalalgia, 2005*).



Attacchi moderati-intensi: triptani

Farmaco	Formulazione	T max (ore)	T ½ (ore)	NNT (pain free a 2 ore)	Dose singola	Ripetibilità
Sumatriptan <i>(Imigran)</i>	Compresse	2.5	2	4.7	100 mg	2 ore
	Sottocute	15 minuti	2	2.3	6 mg	2 ore
	Spray nasale	1-1.5	2	4.7	20 mg	2 ore
Eletriptan <i>(Relpax)</i>	Compresse	1-2	3.8	4.5	40 mg	2 ore
Frovatriptan <i>(Auradol)</i>	Compresse	2-4	26	12	2.5 mg	4 ore
Almotriptan <i>(Almogran)</i>	Compresse	1-3	3-4	5.2	12,5 mg	2 ore
Rizatriptan <i>(Maxalt, Rizaliv)</i>	Compresse Liofilizzato orosolubile	1.5	2-3	3.1	10 mg	2 ore
Zolmitriptan <i>(Zomig)</i>	Compresse Liofilizzato orosolubile	2	2.5	5.9	2.5 mg	2 ore
	Spray nasale	2	2.5	4.6	5 mg	2 ore

Emicrania

Terapia profilattica

Obiettivi

1. Riduzione del numero degli attacchi o dei giorni in cui è presente cefalea del 50% rispetto ai valori basali in assenza di profilassi.
1. Riduzione della durata e della gravità degli attacchi
2. Migliorare la risposta ai farmaci analgesici assunti durante l'attacco acuto
3. Riduzione dell'assunzione dei farmaci analgesici per gli attacchi acuti con conseguente riduzione del rischio di effetti avversi ad essi correlati e di sviluppo di *Medication Overuse Headache (MOH)*.
4. Prevenire la trasformazione dell'emicrania da episodica a cronica.

Emicrania

Terapia profilattica

Indicazioni

1. Episodi di emicrania di frequenza e/o durata tali da interferire significativamente con le attività di vita quotidiana.
2. I farmaci per l'attacco acuto sono inefficaci, controindicati o determinano effetti avversi.
3. Iperuso di farmaci analgesici
4. Condizioni emicraniche particolari: emicrania emiplegica, emicrania con aura tronco-encefalica, storia di infarto emicranico.
5. Desiderio personale del paziente di ridurre il numero di episodi il più possibile.

Evers, Eur J Neurol, 2009

Ma:

- *Solo una piccola percentuale dei pazienti fa profilassi*
- *La compliance alle terapie di profilassi è molto bassa*

Emicrania

Terapia profilattica

Level A: Medications with established efficacy (≥ 2 Class I trials)	Level B: Medications are probably effective (1 Class I or 2 Class II studies)	Level C: Medications are possibly effective (1 Class II study)	Level U: Inadequate or conflicting data to support or refute medication use	Other: Medications that are established as possibly or probably ineffective
Antiepileptic drugs	Antidepressants/SSRI/SSNRI/TCA	ACE inhibitors Lisinopril	Carbonic anhydrase inhibitor	Established as not effective
Divalproex sodium	Amitriptyline	Angiotensin receptor blockers	Acetazolamide	Antiepileptic drugs
Sodium valproate	Venlafaxine	Candesartan	Antithrombotics	Lamotrigine
Topiramate	β -Blockers	α -Agonists	Acenocoumarol	Probably not effective
β -Blockers	Atenolol ^a	Clonidine ^a	Coumadin	Clomipramine ^a
Metoprolol	Nadolol ^a	Guanfacine ^a	Picotamide	Possibly not effective
Propranolol	Triptans (MRM ^b)	Antiepileptic drugs	Antidepressants SSRI/SSNRI	Acebutolol ^a
Timolol ^a	Naratriptan ^b	Carbamazepine ^a	Fluvoxamine ^a	Clonazepam ^a
Triptans (MRM ^b)	Zolmitriptan ^b	β -Blockers	Fluoxetine	Nabumetone ^a
Frovatriptan ^b		Nebivolol	Antiepileptic drugs	Oxcarbazepine
		Pindolol ^a	Gabapentin	Telmisartan
		Antihistamines	TCAs	
		Cyproheptadine	Protriptyline ^a	
			β -Blockers	
			Bisoprolol ^a	
			Ca++ blockers	
			Nicardipine ^a	
			Nifedipine ^a	
			Nimodipine	
			Verapamil	
			Direct vascular smooth muscle relaxants	
			Cyclandelate	

Livelli di evidenza secondo le Linee Guida americane

NB. La Flunarizina non è riportata poiché non in commercio negli Stati Uniti.

Emicrania

Terapia profilattica

β-bloccanti

Farmaco	Livello di evidenza	Beta-2 selettività	Dose giornaliera	Schema posologico
Propranololo	A	No	80 mg	2 prese/die (consiglia la 2° presa alle 16); inizia con ½ cp x 2 per 10 giorni, quindi passa a 1 cp x 2.
Metoprololo	A	Si	100-200 mg	1 presa al dì (200 mg RP) 2 prese al dì (100 mg)
Atenololo	B	Si	50 mg	1 presa al mattino; inizia con ½ cp per 10 giorni, quindi passa a 1 cp.

Propranololo è l'unico beta-bloccante con indicazione in scheda tecnica per la profilassi dell'emicrania episodica.

Grazie alla selettività per i recettori β₂, atenololo e metoprololo mostrano un migliore profilo di tollerabilità. Hanno inoltre il vantaggio di poter essere assunti in una unica presa giornaliera al mattino.

Emicrania

Terapia profilattica

Topiramato

Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review)



Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC

- Topiramate in a 100 mg/day dosage is effective in reducing headache frequency and reasonably well-tolerated in adult patients with episodic migraine.
- Meta-analysis of the three studies that included more than one dose of topiramate suggests that **200 mg is no more effective than 100 mg**.
- No significant difference between topiramate and amitriptyline, flunarizine, propranolol.

Schema di titolazione

Ore 8	Ore 20	Proseguire
25 mg	-	7 giorni
25 mg	25 mg	7 giorni
50 mg	25 mg	7 giorni
50 mg	50 mg	Fino a controllo

Emicrania

Terapia profilattica

Topiramato

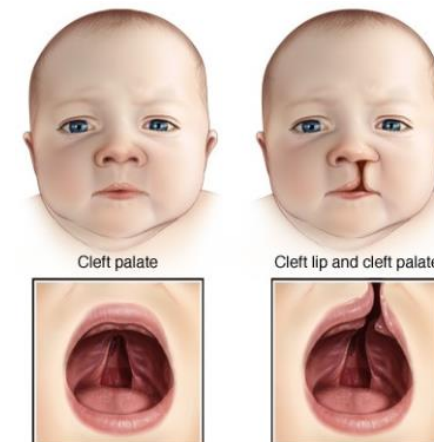
Effetti avversi

- *Parestesie (effetto avverso più comune!)*
- Irritabilità
- Difficoltà di concentrazione, disturbo di memoria e di linguaggio
- *Riduzione dell'appetito associata a disgeusia con conseguente calo ponderale*
- Disturbi gastrointestinali: dolore addominale, nausea e diarrea
- Calcolosi renale
- Glaucoma ad angolo chiuso
- Anidrosi ed ipertermia (più comune nei bambini)

Controindicazioni

- *Donne in gravidanza o in età fertile che non facciano uso di un efficace metodo contraccettivo.*

“First-trimester use of topiramate may be associated with cleft lip with or without cleft palate in the offspring” (Margulis, Am J Obs Gynec, 2012).



Emicrania

Terapia profilattica

Antidepressivi

Triciclici



Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis

- Tricyclic antidepressants are effective in preventing migraine and tension-type headaches and are more effective than selective serotonin reuptake inhibitors, although with greater adverse effects.
- *The effectiveness of tricyclics seems to increase over time, but did not increase dropout rates.*

Jackson, BMJ, 2010

SSRI e SNRI



Cochrane Database of Systematic Reviews

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults (Review)

- There is **no evidence** to consider SSRIs or venlafaxine as more effective than placebo or amitriptyline in reducing migraine frequency, intensity, and duration over two to three months of treatment.
- *Our conclusion is that the use of SSRIs and SNRIs for migraine prophylaxis is not supported by evidence.*

Banzi, Cochrane Dat, 2015

Emicrania

Terapia profilattica

Calcio-antagonisti: flunarizina

PAIN

Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis

Anker Stubberud^{a,*}, Nikolai Melseth Flaaen^a, Douglas C. McCrory^{b,c,d}, Sindre Andre Pedersen^e, Mattias Linde^{a,f}

'In conclusion, pooled analysis of data from partially outdated trials shows that flunarizine is effective and well tolerated in treating episodic migraine—supporting current guideline recommendations.'

A Randomized, One-Year Clinical Trial Comparing the Efficacy of Topiramate, Flunarizine, and a Combination of Flunarizine and Topiramate in Migraine Prophylaxis

Flunarizine, topiramate, and the combination of flunarizine with topiramate are all effective and have good tolerability in migraine prophylaxis. Adding topiramate to flunarizine may reduce the latter's impact on body weight.

Effetti avversi

- *Aumento dell'appetito e incremento di peso (effetto avverso più comune).*
- Sonnolenza (verosimile antagonismo recettori istaminergici H1).
- *Deflessione del tono dell'umore*
- *Sindrome extrapiramidale (verosimile antagonismo recettori dopaminergici D2)*

Controindicazioni

- Sindrome depressiva in atto o anamnestica
- Sindrome extra-piramidale

Possibili schemi posologici

5 mg cpr una alla sera per 20 giorni al mese per 4 mesi.

5 mg cpr una alla sera per 2 mesi; una compressa a sera alterne per altri 2 mesi.

Emicrania

Terapia profilattica

Altri antipertensivi

Candesartan

Original Article

Cephalalgia  International Headache Society

A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study

Cephalalgia
0(0) 1–10
© International Headache Society 2013
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102413515348
cep.sagepub.com


'Candesartan 16 mg is effective for migraine prevention, with an effect size similar to propranolol 160 mg'.



Candesartan (16 mg daily) can be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

SIGN Guidelines, 2018

Lisinopril

Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study

Harald Schrader, Lars Jacob Stovner, Grethe Helde, Trond Sand, Gunnar Bovim

'The angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, has a clinically important prophylactic effect in migraine'



Ad oggi è stato condotto un solo trial con ACE-inibitori per la profilassi dell'emicrania episodica. A causa del basso livello di evidenza, il suo utilizzo non è raccomandato dalle linee guida SIGN del 2018.

Ruolo del sistema RAA nella patogenesi dell'emicrania

The Renin-angiotensin system: a possible contributor to migraine pathogenesis and prophylaxis.

Expert Rev Neurother, 2014

Emicrania

Terapia profilattica

Nutraceutica

HEADACHE CURRENTS

Headache Currents

Nutraceuticals in Migraine: A Summary of Existing Guidelines for Use

Thilinie Rajapakse, MD; Tamara Pringsheim, MD, MSc

	CHS guidelines	AAN guidelines	EFNS guidelines
Riboflavina	Strong raccomandation	Level B	Level C
Coenzima Q10	Strong raccomandation	Level C	Level C
Magnesio	Strong raccomandation	Level B	Level C
Partenio	Strong raccomandation <i>against</i>	Level B	Level C
Omega-3	Non discusse	Livello U	Non discusse

Un po' di confusione!

Nella pratica clinica l'utilizzo di prodotti nutraceutici con finalità profilattica può essere utile in alcuni sottogruppi di pazienti:

- Ragazzi giovani
- Donne in età fertile
- Pazienti reticenti verso l'utilizzo di prodotti farmacologici

- Riboflavina 400 mg cp (preparazione galenica), 1 cp al giorno per 6 mesi
 - Migrasoll buste, 2 al giorno per 1 mese, quindi 1 al giorno per 2 mesi.
 - Partena 2 cp al giorno per 1 mese, quindi 1 cp al giorno per 2 mesi.
 - Aurastop 2 cp al giorno per 1 mese, quindi 1 cp al giorno per 2 mesi.
 - Skatto soluzione orale 100 mg x 2/die
 - DDM Chinone 1 bustina al giorno
- Rajapakse, Headache, 2016

Emicrania

Terapia profilattica

Agopuntura

Acupuncture for the prevention of episodic migraine (Review)



Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, Vickers A, White AR

Comparison with no acupuncture

Acupuncture was associated with a moderate reduction of headache frequency over no acupuncture after treatment

Comparison with sham acupuncture

Acupuncture was associated with a small but statistically significant frequency reduction over sham.

Comparison with prophylactic drug treatment

Acupuncture reduced migraine frequency significantly more than drug prophylaxis after treatment, but the significance was not maintained at follow-up.

Trial participants receiving acupuncture were less likely to drop out due to adverse effects and to report adverse effects than participants receiving prophylactic drugs.

The available evidence suggests that adding acupuncture to symptomatic treatment of attacks reduces the frequency of headaches. Contrary to the previous findings, the updated evidence also suggests that there is an effect over sham, but this effect is small.

Long-term studies, more than one year in duration, are lacking.

Eemicrania

Eemicrania cronica

Terapie specifiche

Topiramate is the only oral drug for which high-quality evidence indicates efficacy specifically in chronic migraine.

BoNT-A is, to date, the only treatment that is approved specifically for chronic but not episodic migraine.

BoNT-A at a minimum dose of 155 U effectively reduce total headache days in chronic migraine patients with or without MOH.

...finalmente sono arrivati gli anticorpi anti CGRP

Treatment	Evidence*	Benefits	Limitations
<i>Pharmacological and other preventative treatments</i>			
Topiramate	>1 RCT	<ul style="list-style-type: none"> • Noninvasive • Cost-effective 	In rare cases, rather severe psychological and cognitive adverse effects, such as aggravation of depressive symptoms
Candesartan, amitriptylin, valproate, gabapentin, tizanidin	≥1 RCT for each drug	<ul style="list-style-type: none"> • Noninvasive • Cost-effective 	Drug-specific adverse effects and contraindications
Memantine, pregabalin, milnacipran, atenolol, zolpidemide, duloxetine	Small, partly open-label studies and small case series	<ul style="list-style-type: none"> • Noninvasive • Cost-effective 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug-specific adverse effects and contraindications • Low level of evidence
Botulinum neurotoxin A	>1 RCT + a meta-analysis	Well tolerated; <u>might be beneficial in specific patient subpopulations and in patients with pharmacologically intractable migraine</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Usual risks of intramuscular injections: pain, swelling, infection, bruising, ptosis, weakness of head posture • Only modest overall benefits • <u>Expensive</u>
<i>Neuromodulation</i>			
GON blockade	≥1 RCT	<ul style="list-style-type: none"> • Relatively well tolerated • Might be beneficial in patients with otherwise intractable migraine 	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse effects: pain, swelling, infection, bruising, alopecia areata (if corticosteroids are administered) • The two conducted RCTs had contradictory findings
ONS	≥1 RCT + a meta-analysis	Beneficial in patients with otherwise intractable migraine	<ul style="list-style-type: none"> • The treatment is invasive and has severe long-term complications: infection, skin erosion, lead migration and/or breakage, chronic pain related to stimulator device or stimulation • Modest overall effect size
SONS	Small case series	Might enhance effects of ONS	<ul style="list-style-type: none"> • Severe complications similar to what is seen with ONS • Very low level of evidence • For chronic migraine, only data available is from combined invasive SONS + ONS
tVNS	≥1 RCT	Noninvasive	Currently no knowledge about long-term effects and consequences
High-frequency rTMS	One small open label study	Noninvasive	Very low level of evidence



BOTOX[®]
Botulinum Toxin Type A

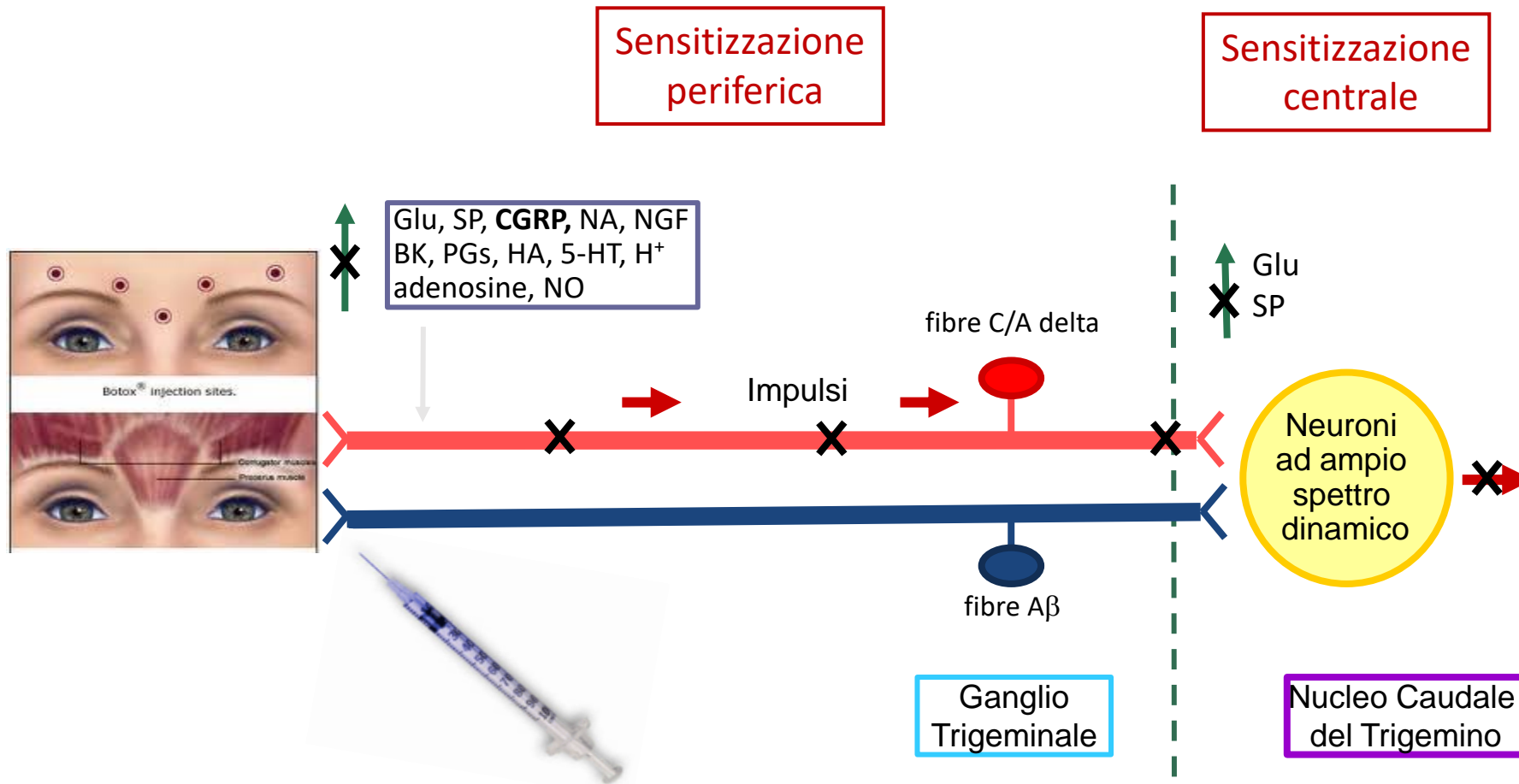
**Autorizzazione all'immissione in commercio
del medicinale per uso umano «Botox».**

Estratto determinazione n. 68 /2013 del 23 gennaio 2013

Sollievo sintomatico in pazienti adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata ≥ 15 giorni al mese di cui almeno 8 giorni con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania.

GU 35; 11-Feb-2013

Tossina Botulinica di tipo A e Nocicezione



Cui M, Aoki R. Presented at the IHRS 2003.
Durham et al. *Cephalalgia* 2003;23:690(P5N3).

Endpoint primario (Settimana 24 e Settimana 56) dei dati aggregati PREEMPT: frequenza dei giorni di cefalea¹

- Miglioramento molto significativo della frequenza dei giorni di cefalea rispetto al placebo ($p < 0.001$ alla settimana 24)
- Il risultato si mantiene fino alla fine della fase in aperto, a 56 settimane ($p = 0.019$)¹

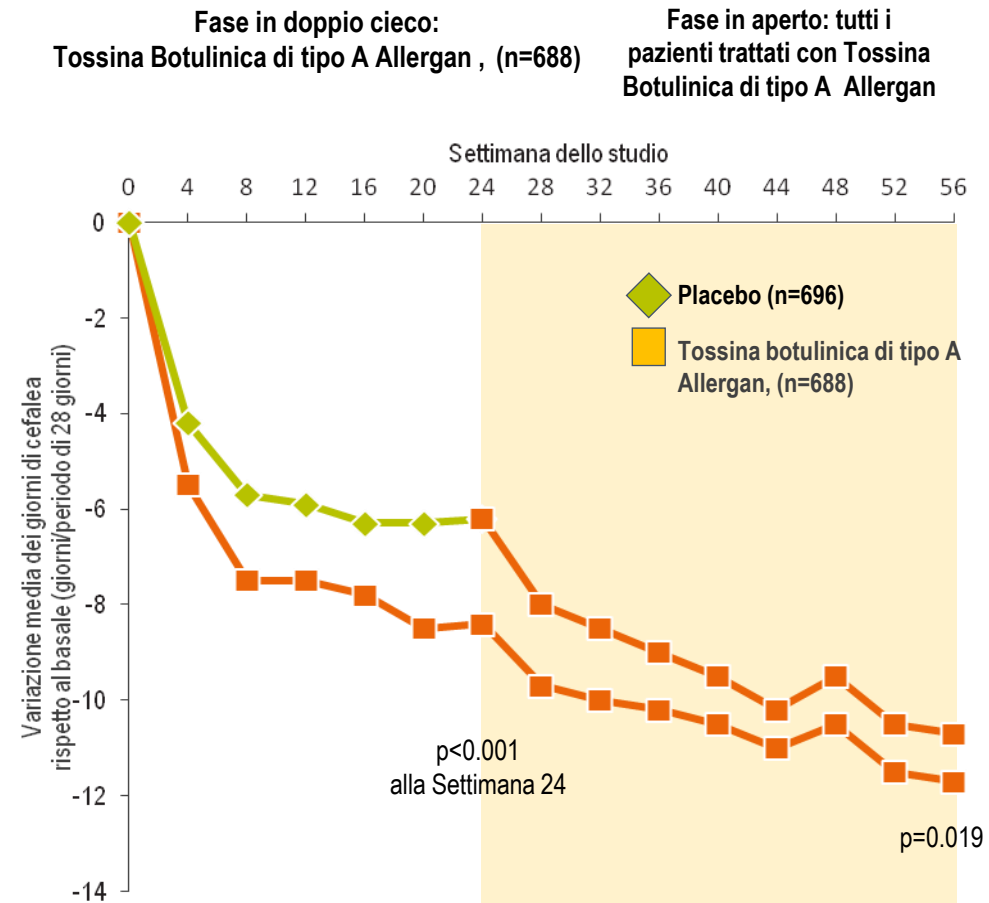
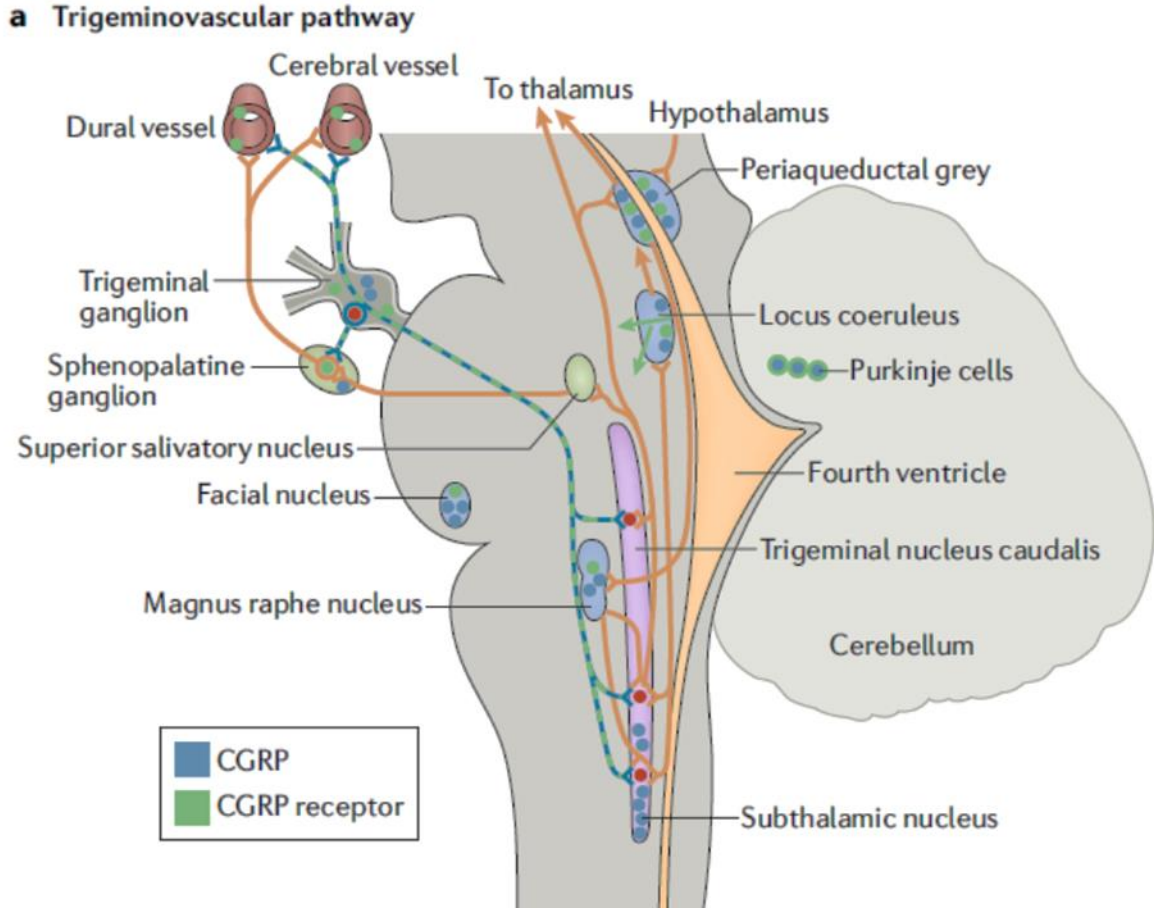
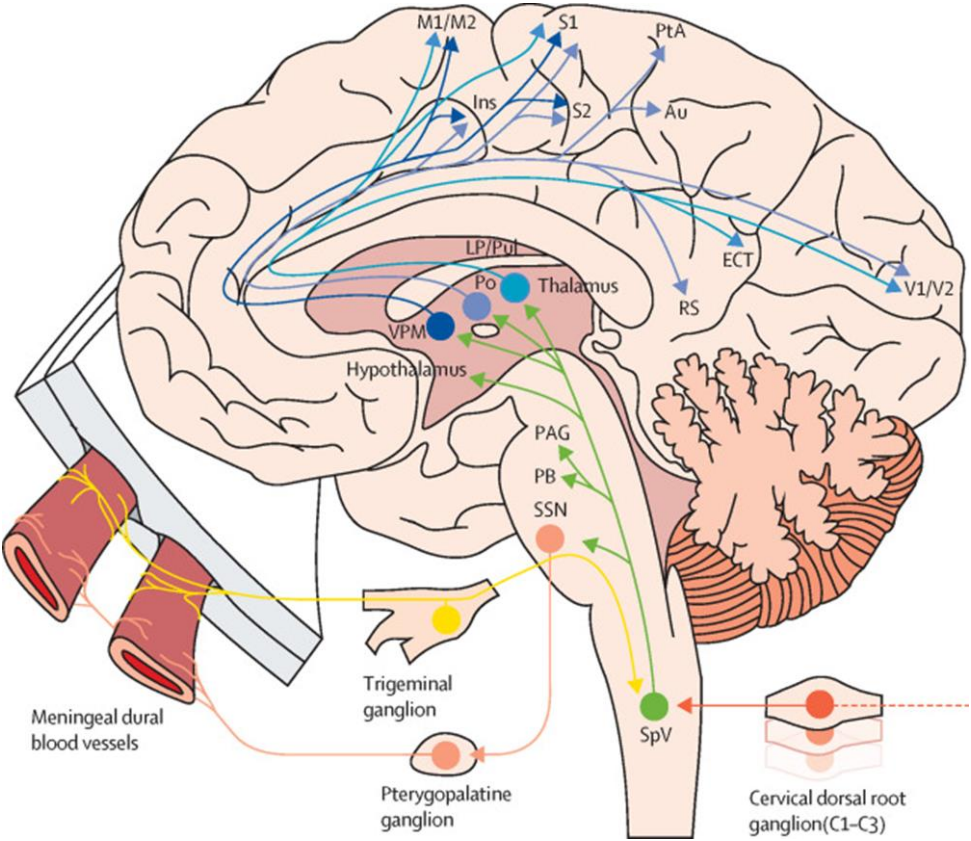


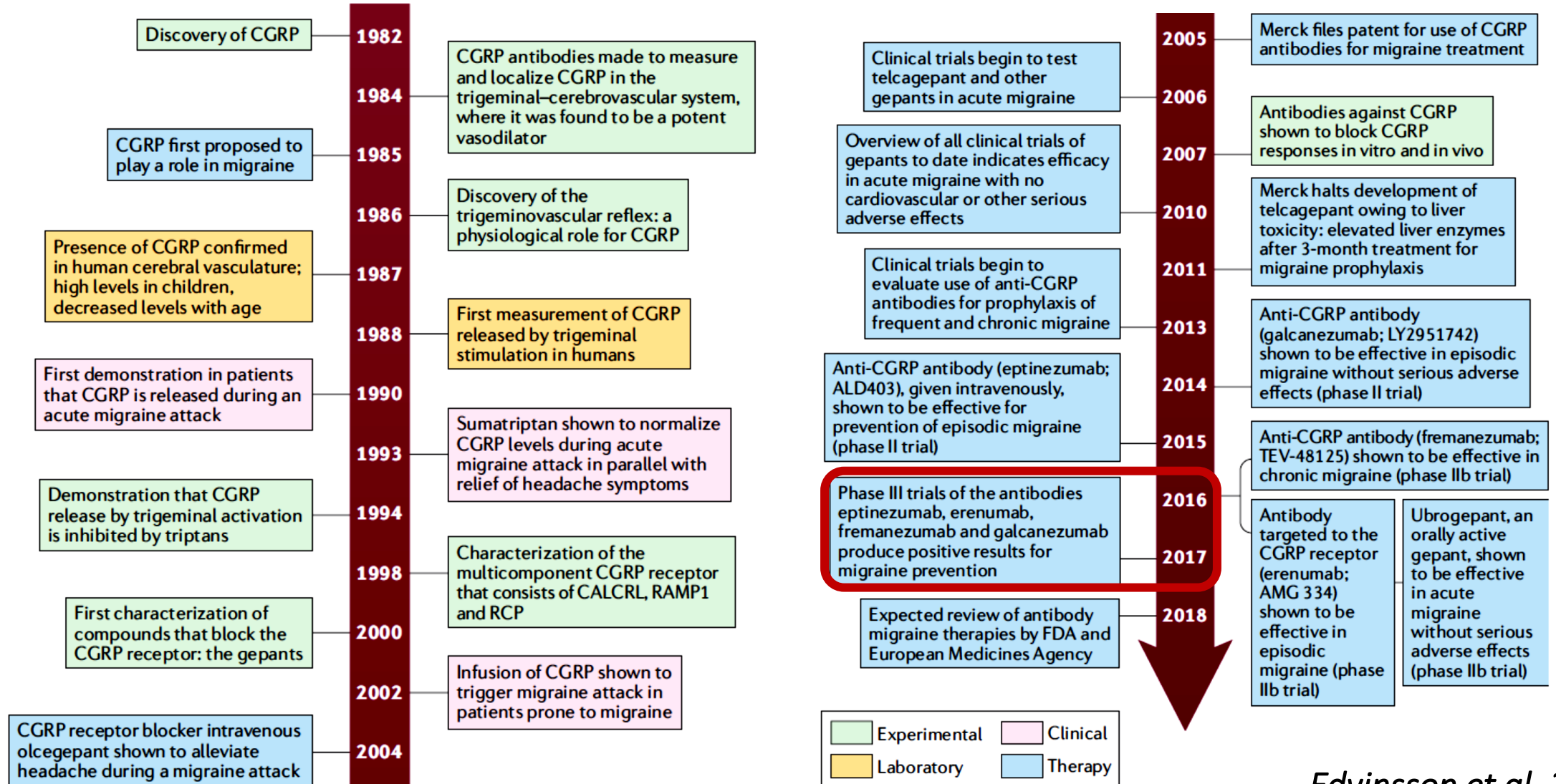
Figura adattata da Aurora SK, et al. 2011

1. Aurora SK et al. *Headache* 2011;51:1358-73

Novità per la terapia di profilassi dell'emicrania



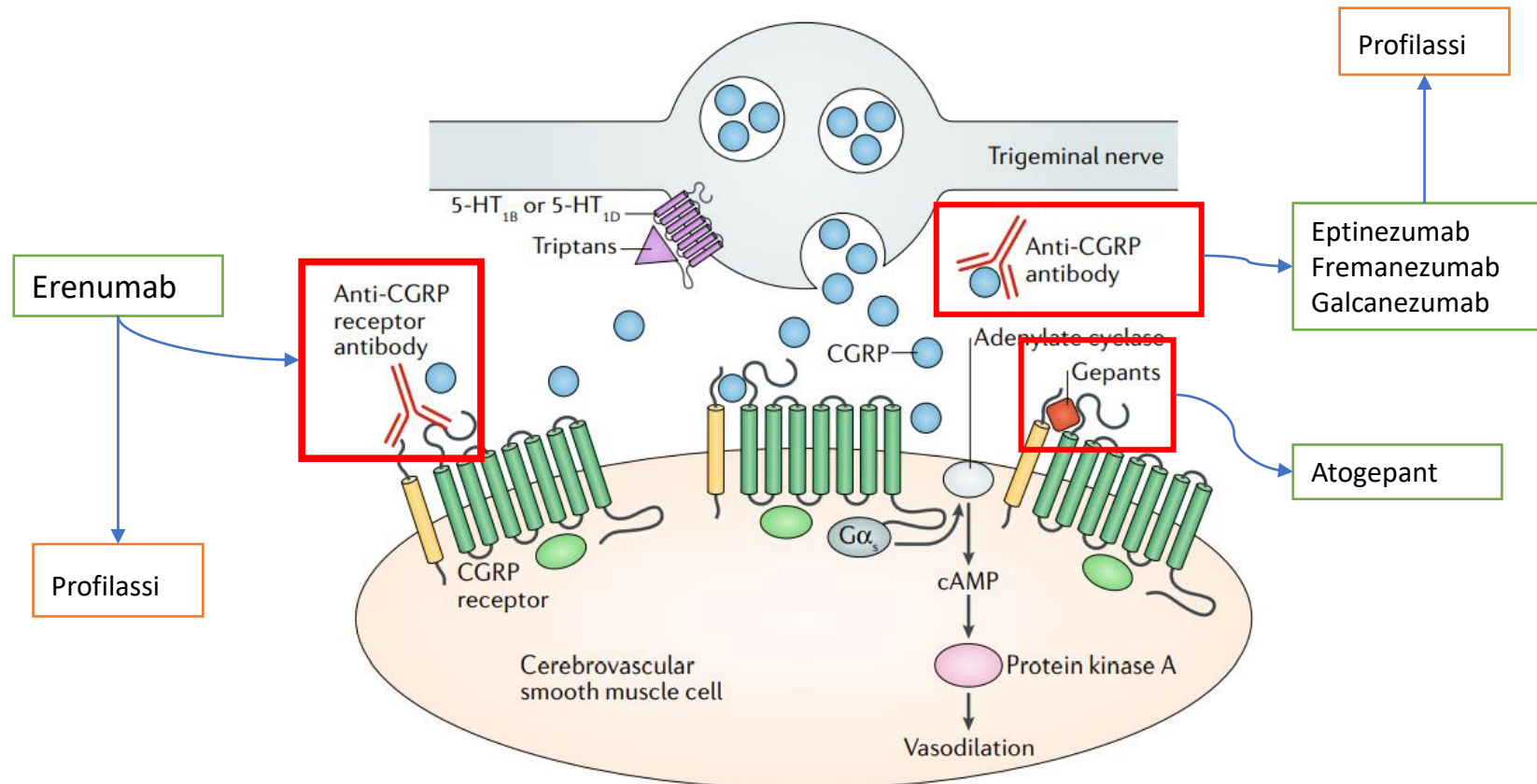
Timeline of the key events in the development of drugs that target CGRP



Eemicrania

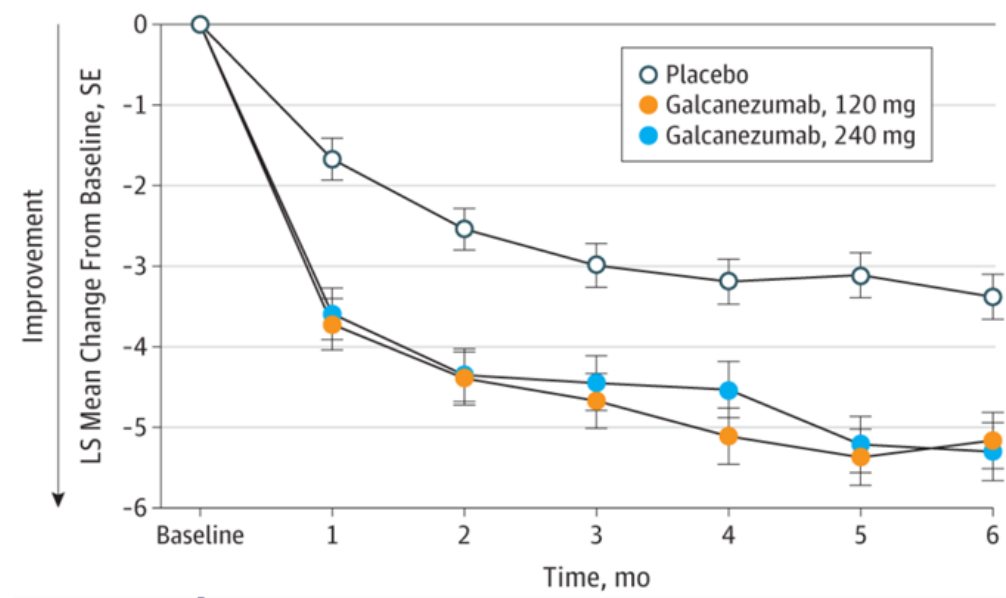
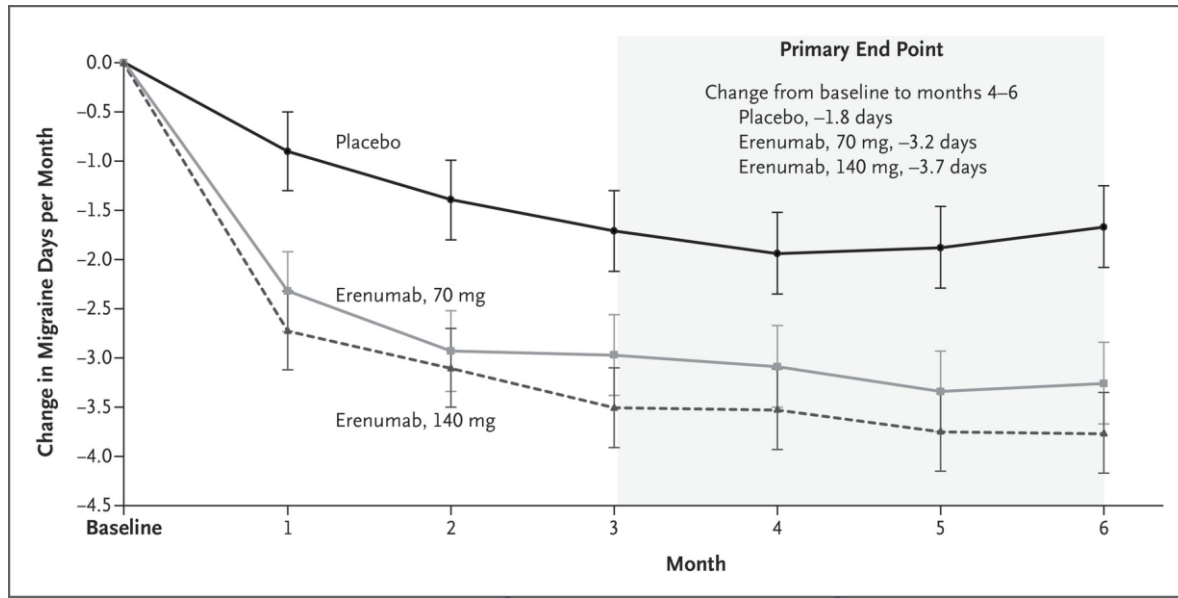
Terapia profilattica

Nuove prospettive: anti-CGRP



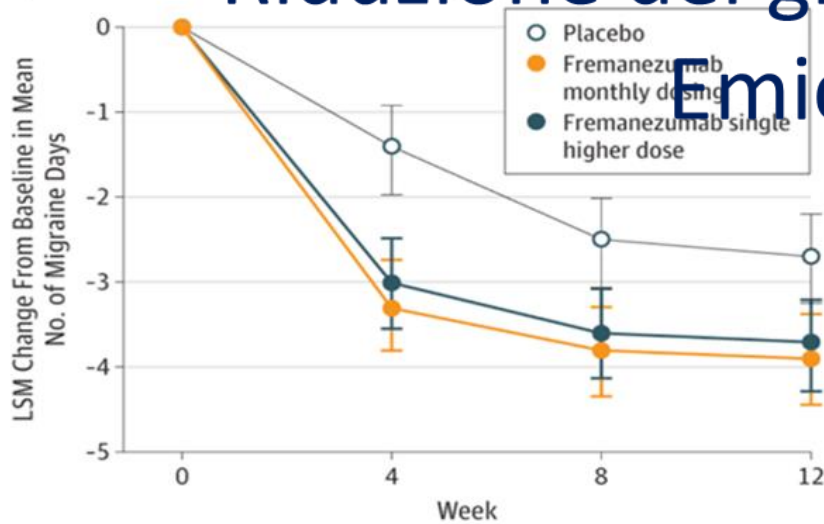
Anticorpi vs CGRP o CGRP-R: struttura e funzione

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
Target	CGRP receptor	CGRP ligand	CGRP ligand	CGRP ligand
Dosaggio	70 -140 mg Monthly	225 mg Monthly, 675 mg Quarterly	120mg Monthly Loading dose 240mg	Quarterly (30), 100, 300mg
Via somm.	s.c. injection	s.c. injection	s.c. injection	i.v. infusion
Autoiniettore	Yes	No (Delayed)	Yes	N/A
t_½	21 days	32 days	~25–30 days	~32 days
Sottotipo IgG	IgG2	IgG2a	IgG4	IgG1
Human sequences	Human (100% human)	Fully humanized (>95% human)	Humanized (>90% human)	Humanized (>90% human)

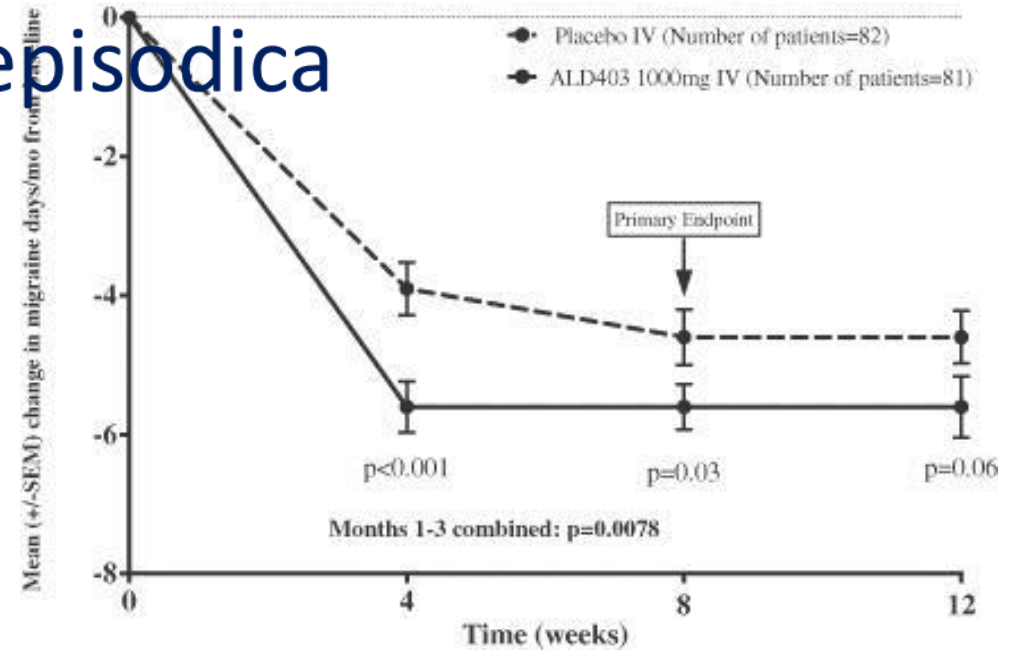


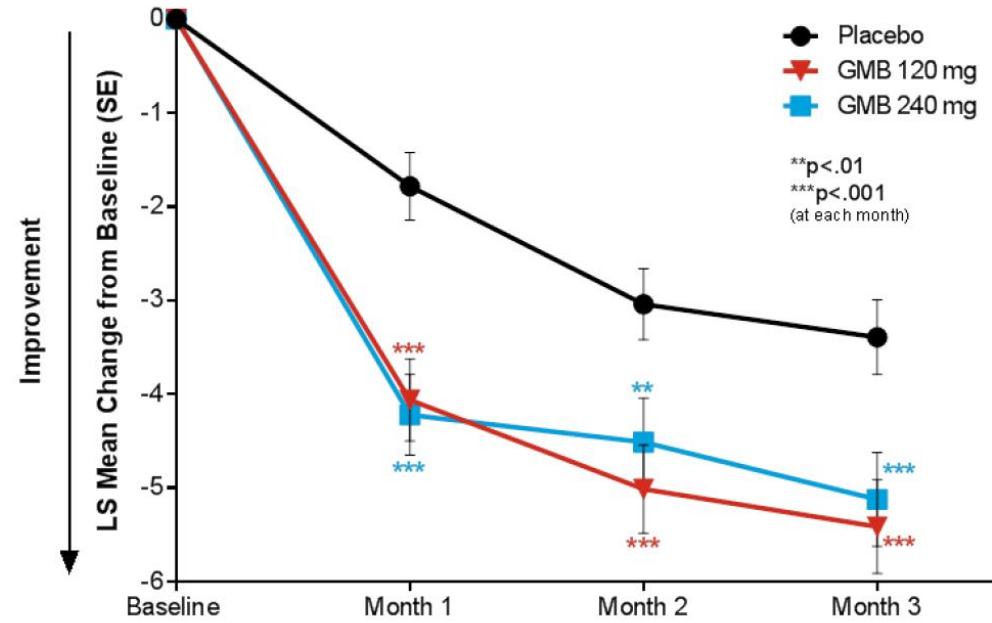
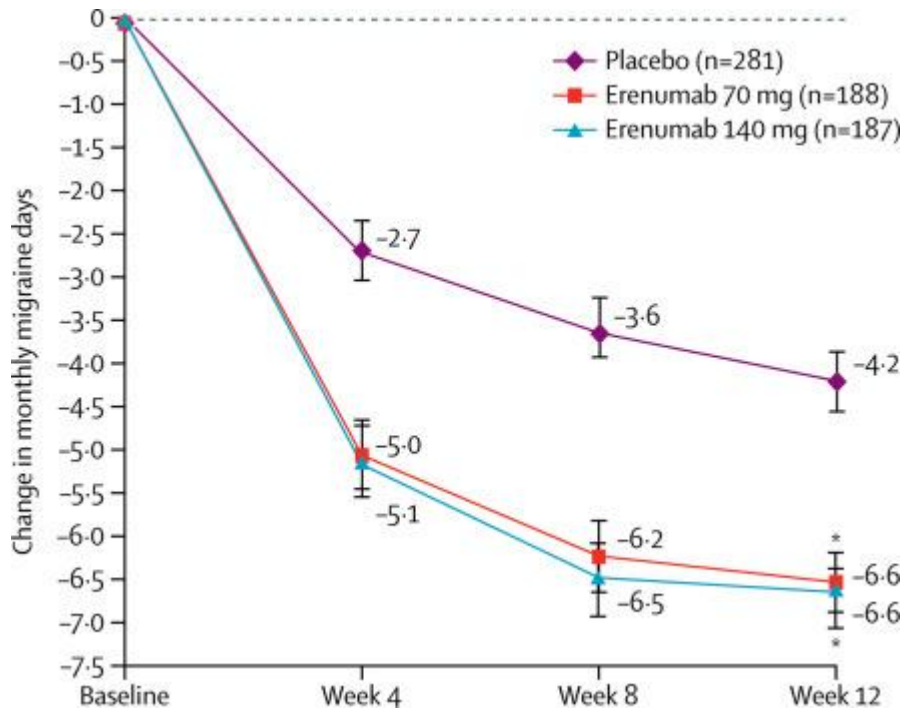
Riduzione dei giorni mensili con emicrania: Emicrania episodica

A Change from baseline in mean monthly migraine days

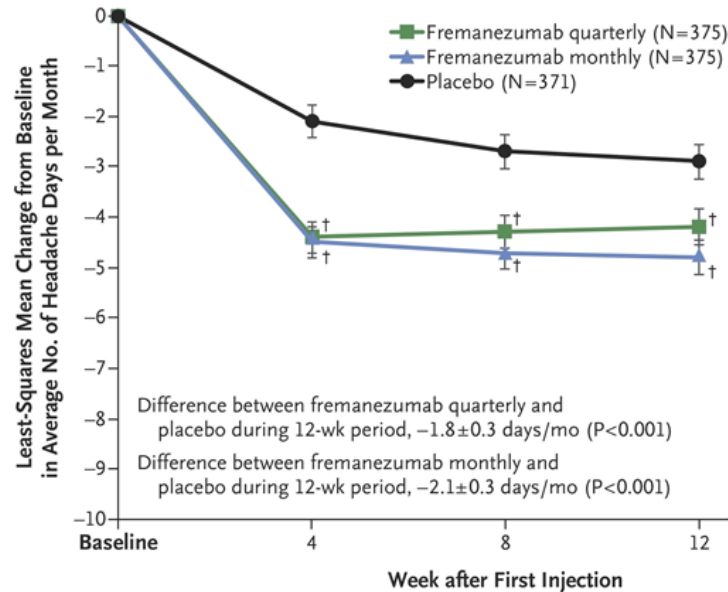


No. of patients	0	4	8	12
Placebo	290	290	272	267
Fremanezumab monthly dosing	287	286	271	258
Fremanezumab single higher dose	288	285	272	267

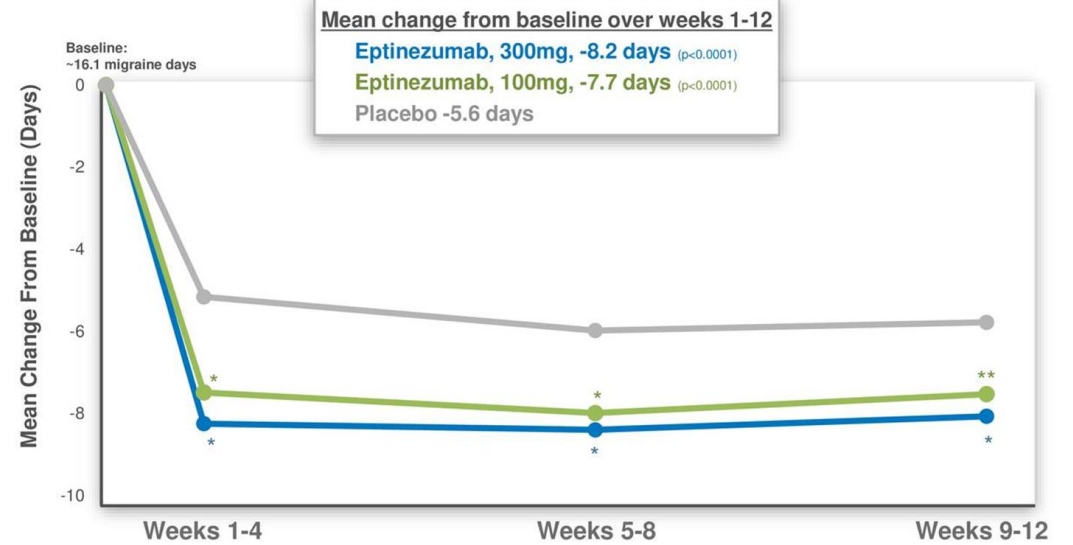




A Headache Days



Primary Endpoint: Clinically and Statistically Significant Reduction of 8.2 Monthly Migraine Days



La dieta chetogenica nell'emicrania

An Experience with a Ketogenic Dietary in Migraine. Schnabel, T. 1928



2021

Results of

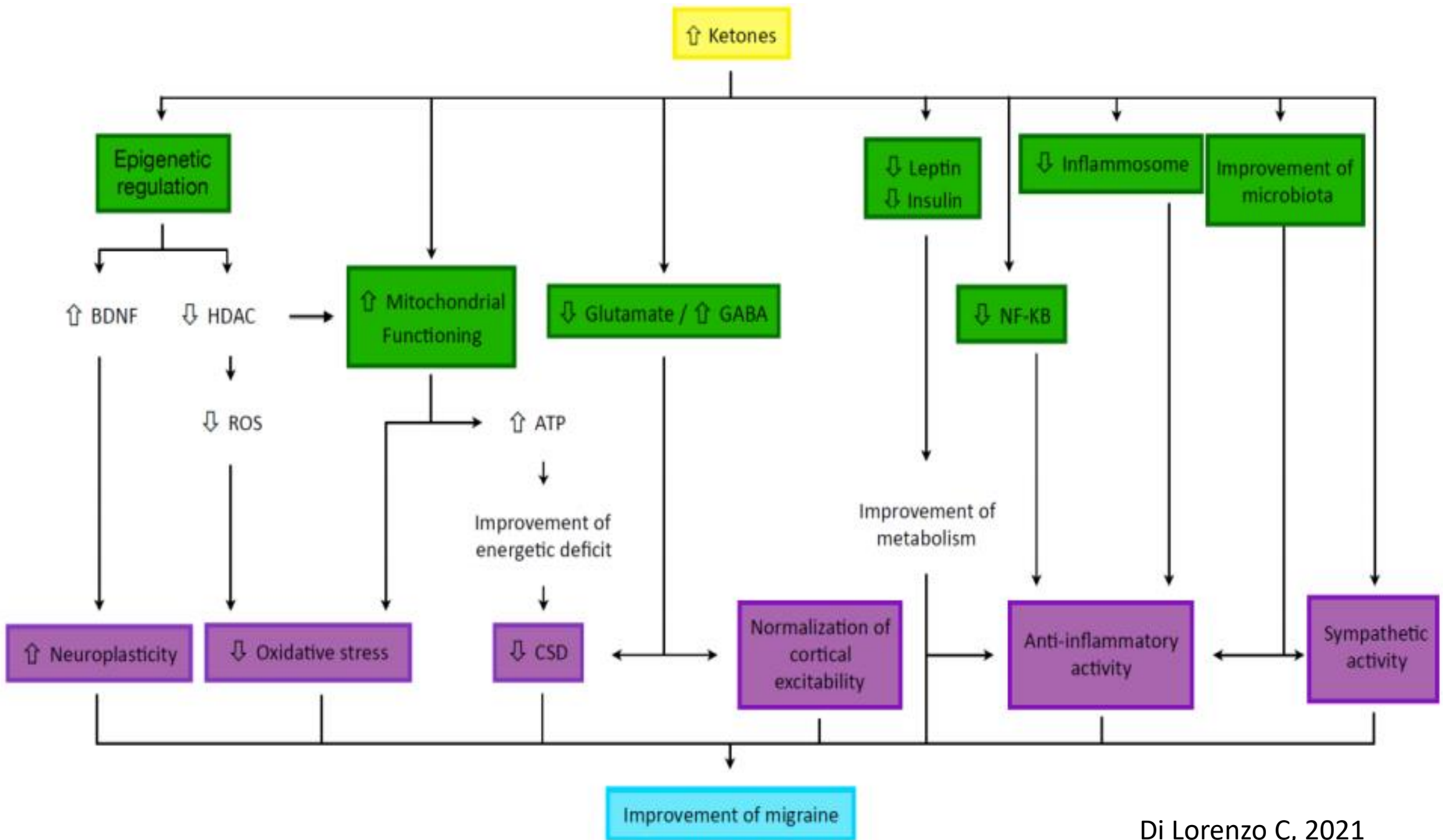


nutrients

Review

Applications of Ketogenic Diets in Patients with Headache: Clinical Recommendations

Cherubino Di Lorenzo ^{1,*}, Giovanna Ballerini ², Piero Barbanti ^{3,4}, Andrea Bernardini ⁵, Giacomo D'Arrigo ⁶,
Gabriella Egeo ³, Fabio Frediani ⁶, Riccardo Garbo ⁵, Giulia Pierangeli ^{7,8}, Maria Pia Prudenzano ⁹,
Nicoletta Rebaudengo ¹⁰, Grazia Semeraro ¹¹, Giulio Sirianni ¹¹, Mariarosaria Valente ^{5,12}, Gianluca Coppola ¹,
Mackenzie C. Cervenka ¹³ and Giovanni Spera ¹⁴
F. Pierelli
Mariano Serrao ²,
Lorenzo M Donini ² and
Gianluca Coppola ³,
Si,





Grazie per l'attenzione!!!