

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLA CEFALEA GIOVANILE

APPROVATE DA:

- Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (S.I.S.C.)
- Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (S.I.N.P.I.A.)
- Società Italiana dei Clinici del Dolore (S.I.C.D.)

«Ad Hoc Committee»

SOTTOCOMITATI E COORDINATORI:

Iter diagnostico e Flow-Chart

Terapia sintomatica

Terapia di profilassi

Terapia non farmacologica

Prof. Giovanni Mazzotta, Prof. Virgilio Gallai

Prof. Virgilio Gallai, Dr.ssa Paola Sarchielli

Dr.ssa Maria Pia Prudenzano, Prof. Franco Michele Puca

Dr. Davide Moscato, Prof. Giovanni Mazzotta

ANNO V - SUPPLEMENTO N° 1 - 2003 - GIORNALE TRIMESTRALE • Direttore responsabile: P. Giordano

Autorizzazione N° 59/99 del Tribunale di Perugia del 9/11/99

Stampa: Aprile 2002 – Stabilimento "A.C. Grafiche s.r.l." - Cerbara Città di Castello (PG)

Inviare comunicazioni, congressi, iniziative, novità ecc. a: Giornale SISC - Casella Postale 1427 succ. 3 - 06126 Perugia

«Ad Hoc Committee»

- Alessandria: Besana D, Rasmini P - Neuropsichiatria Infantile, Ospedale di Alessandria.
- Ancona: Cardinali C, Tavoni MA - Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Salesi, Ancona.
- Bari: Puca FM, Prudenzeno MP - II Clinica Neurologica Policlinico di Bari.
- Bari: Lozito V - Ambulatorio Neuropsichiatria Infantile, Policlinico di Bari.
- Bergamo: Conte S - Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Riuniti di Bergamo.
- Biella: Graziano A - Servizio Neuropsichiatria Infantile, ASL di Biella.
- Bologna: Franzoni E - Ambulatorio NPI, Clinica Pediatrica «Gozzadini», Università di Bologna.
- Cagliari: Cianchetti C - Neuropsichiatria Infantile Azienda Ospedaliera di Cagliari.
- Casale Monferrato: Murgia MG, Siri MT - Servizio di NPI, ASL 21, Casale Monferrato.
- Catania: Allegretti C - Ambulatorio Cefalee, Ospedale Santa Marta, Azienda V. Emanuele, Catania.
- Catania: D’Agati A - Neuropsichiatria Infantile, USL 3, Catania.
- Chieti: Di Meo G, Tamburro P - Centro per lo Studio delle Cefalee e del Dolore Cervico-faciale, Policlinico Colle dell’Ara, Chieti.
- Enna: Alloro MC - Neuropsichiatria Infantile, ASL 4, Enna.
- Fano: Burroni M - Neuropsichiatria Infantile, ASL 3, Fano.
- Ferrara: Soriani S - Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Ferrara.
- Firenze: Calistri L, Bogliolo Zammarano C, Scalas C - Centro Cefalee, Ospedale Meyer, Clinica Pediatrica I.
- Foggia: Spina A, Zizzo L - Azienda Ospedaliera-Universitaria Ospedali Riuniti, Neuropsichiatria Infantile, Foggia.
- Genova: Veneselli E, Celle ME, Rolando S, Saccomani L - Neuropsichiatria Infantile, Istituto Gaslini.
- Ivrea: Perenchio MT, Crotta C, Martini A - Unità Operativa Complessa di NPI, ASL 9, Ivrea, Torino.
- L’Aquila: Tozzi E, Florio MI, Marrelli A - Clinica Pediatrica, Università di L’Aquila.
- Messina: Calamoneri F, Sferro C - Clinica Neuropsichiatrica Infantile, Policlinico Universitario, Messina.
- Mestre: Perulli L - Neuropsichiatria Infantile, Ospedale di Mestre (Venezia).
- Monza: Milani M - Clinica Pediatrica, Ospedale S. Gerardo di Monza.
- Napoli: Pascotto A, Tagliente F, Ruju F - Neuropsichiatria Infantile, II Policlinico di Napoli.
- Nuoro: Carboni F - Neuropsichiatria Infantile, ASL Nuoro.
- Padova: Battistella PA, Perakis E, Gatta F, Naccarella M, Benini F - Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Pediatria, Università degli Studi di Padova.
- Palermo: Raieli V, Eliseo M - Divisione Neuropsichiatrica Infantile, Ospedale G.F. “Ingrassia” AUSL 6, Palermo.
- Palermo: Santangelo G - Divisione Neuropsichiatrica Infantile, Ospedale Civico, Palermo.
- Palermo: Vecchio A, D’Japico N, Parisi L - Divisione Neuropsichiatrica Infantile, Ospedale Aiuto Materno, Palermo.
- Parma: Pisani F, Regonelli C, Fusco C - Servizio Neuropsichiatria Infantile, Ospedale di Parma.
- Pavia: Lanzi G - Neuropsichiatria Infantile, Istituto Mondino, Università degli Studi, Pavia.
- Perugia: Gallai V, Mazzotta G, Sarchielli P, Gallai B, Alberti A, Cittadini E, Floridi F, Mattioni A - Dipartimento di Neuroscienze, Università - Azienda Ospedaliera di Perugia.
- Pistoia: Frediani O - ASL 3, Pistoia, Specialista Ambulatoriale.
- Roma: Donfrancesco R - Presidio La Scarpetta, Neuropsichiatria Infantile, ASL Roma/A.
- Roma: Guidetti V, Galli F - Dipartimento Scienze Neurologiche e Psichiatriche dell’Età Evolutiva, Università di Roma.
- Roma: Mariotti P - Neuropsichiatria Infantile, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma.
- Roma: Moscato D - Ospedale S. Carlo, IDI, Roma.
- Sassari: Mastropaolo C, Zoroddu F - Divisione Neuropsichiatrica Infantile Università di Sassari.
- Siracusa: Burlò C - Servizio NPI, Unità Operativa Semplice di Siracusa, ASL 8, Siracusa.
- Torino: Bassi B, Boffi P - Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Torino.
- Torino: Galloni G - Servizio NPI, ASL 2 Torino.
- Torino: Montrucchio F - Neuropsichiatria Infantile - OIRM Torino.
- Torino: Savi L - Centro Cefalee, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino.
- Trieste: Relja G - Dipartimento di Medicina Clinica e Neurologica, Unità Clinica Operativa di Clinica Neurologica, Ospedale di Cattinara, Trieste.
- Varese: Balottin U - Neuropsichiatria Infantile, Università dell’Insubria (Varese).

PREMESSA

La messa a punto di Linee Guida, sia diagnostiche che terapeutiche per la «**Cefalea giovanile**» è un compito complesso, se si tiene conto delle peculiari caratteristiche cliniche e della variabilità dell'approccio terapeutico al paziente in età evolutiva, spesso fondato su considerazioni empiriche ed esperienze individuali, come pure della limitata disponibilità di dati in letteratura.

È da sottolineare poi l'assenza in ambito internazionale di Linee Guida specifiche per la cefalea in età evolutiva. Nelle Linee Guida per l'emicrania Canadesi, Inglesi ed Americane (1,2,3) non si fa infatti menzione all'approccio alla cefalea in età evolutiva e soltanto un accenno al trattamento del giovane paziente cefalalgico viene fatto nelle Linee Guida Danesi (4). In questo ultimo documento i soggetti cefalalgici in età evolutiva sono inclusi nella categoria di "pazienti particolari", sebbene vengano raccomandati la valutazione ed i trattamenti riservati all'adulto, e si escludano, in linea di principio, differenze significative nell'approccio a questi pazienti che vengono considerati come dei «piccoli adulti». Gli Autori danesi suggeriscono, soltanto, in aggiunta all'esame fisico, la valutazione di eventuali problematiche individuali, familiari e/o ambientali (scuola, abitudini, luoghi di ritrovo, etc.). Nessuna attenzione viene rivolta al fatto che, in età evolutiva, almeno fino al momento puberale, lo sviluppo fisiologico implica modificazioni e processi di maturazione importanti dei vari sistemi ed apparati, né si fa menzione relativamente all'intervento terapeutico, alle possibili differenze nei processi di assorbimento, di distribuzione corporea e di eliminazione dei farmaci.

Nel sottolineare l'assenza di Linee Guida a livello internazionale, è importante invece rimarcare che uno dei pochi, forse l'unico contributo, viene proprio dall'Italia. Nel 1996 è stato infatti pubblicato un documento volto a fornire Linee Guida limitate ai pazienti emicranici in età evolutiva a cura di un «gruppo ad hoc» istituito dalla SISC (5).

In considerazione dei progressi scientifici degli ultimi anni, gli esperti del settore in ambito italiano hanno sentito l'esigenza di una rivalutazione di quel primo documento. Per tale motivo, hanno attivamente collaborato per la stesura di un documento aggiornato che fornisca Linee Guida diagnostiche e terapeutiche sulla base delle più recenti acquisizioni e secondo un approccio metodologico rigoroso.

A tale scopo, è stato costituito un «**Ad Hoc Committee**», sotto l'egida della SINPIA (Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza), della SISC (Società Italiana per lo Studio delle cefalee) ed in collaborazione con la SICD (Società Italiana dei Clinici del Dolore).

Nella scelta dei Membri, è stato privilegiato l'approccio multidisciplinare al fine di garantire l'ottica più ampia e completa nell'approccio e nella gestione dei giovani pazienti cefalalgici. Finalità prima, condivisa da tutti i membri del gruppo, è stata quella di fornire un docu-

mento calato nella realtà clinica di tutti i giorni che, se accompagnato da interventi che ne incoraggiano l'utilizzo da parte degli operatori e ne facilitano l'applicazione nell'ambito dei servizi, possa permettere di migliorare, in maniera effettiva, la qualità dell'assistenza (6).

In tal senso, i Membri hanno rivisitato la modalità operativa degli specialisti del settore al fine di armonizzare l'approccio diagnostico e successivamente l'intervento terapeutico messo in atto nei diversi Centri Italiani.

Nell'ambito dell'«Ad Hoc Committee» sono stati costituiti 4 Sottocomitati che hanno affrontato l'Iter diagnostico, la Terapia farmacologica, la Terapia farmacologica di profilassi e le Terapie non farmacologiche.

Se per l'iter diagnostico si è fatto riferimento più ampiamente alla cefalea giovanile, la trattazione dell'approccio terapeutico è stata rivolta prevalentemente alla patologia emicranica, poiché gran parte dei dati disponibili sono stati ottenuti su giovani pazienti emicranici, mancando sostanzialmente esperienze pubblicate relative alla cefalea di tipo tensivo ed alla cefalea a grappolo. Riguardo agli aspetti metodologici adottati si è preferito l'utilizzo di un questionario, inviato a tutti i membri e relativo alle varie problematiche da affrontare. In base alle risposte ottenute il lavoro è stato perfezionato ed, attraverso incontri formali (Perugia, maggio 2000 e marzo 2001; Spoleto, settembre 2000 in occasione del congresso SISC, Sabaudia, ottobre 2001), sono state discusse ed approvate le conclusioni.

Una «Flow Chart» sull'Iter Diagnostico della Cefalea Giovanile è stata inserita nel documento presentato preliminarmente in occasione dei Congressi Nazionali della SINPIA, svoltisi a Rimini (2000) e Villasimius (2001) e nel Congresso annuale della SISC (Firenze 2001), per consentire agli specialisti del settore di formulare ulteriori osservazioni e suggerimenti. Questa «Flow Chart» è stata modificata fino ad ottenere uno schema finale basato sul più ampio consenso.

Nella stesura delle Linee Guida si è voluto privilegiare la definizione di «Cefalea Giovanile», come traduzione del termine inglese «Juvenile», italianizzato nel vocabolo «giovanile» ed inteso nel senso più largo di quello letterale e usato come sinonimo di infanzia ed adolescenza. Questa definizione è stata introdotta per la prima volta nell'ambito del Congresso Internazionale sulla Cefalea Pediatrica svoltosi a Roma nel 1991 (7), allorché gli organizzatori accostarono ad «Headache» il termine inglese «Juvenile», ad indicare appunto sia l'età infantile che quella adolescenziale.

Elemento fondamentale nella stesura delle Linee Guida è stato quello di basare ogni affermazione, per quanto possibile, sull'**evidenza scientifica**, valutando gli studi disponibili e assegnando un ordine qualitativo decrescente a quelli controllati, randomizzati, in doppio cieco con placebo, condotti secondo le norme di «good clinical practice», agli studi di metanalisi, alle reviews, alle evidenze scientifiche aneddotiche o ai case reports. La forza dell'evidenza scientifica è stata valutata sulla base di criteri rigorosamente statistico-matematici, sebbene a tale riguardo sia necessario sottolineare che, in lettera-

tura, non sono certo numerosi gli studi in età evolutiva per la difficoltà di realizzare trial in doppio cieco con placebo, legata a problemi etici e alla scarsa sensibilizzazione dell'industria.

Il documento che ne è scaturito è stato messo a punto nel rispetto delle esigenze del contesto sanitario della popolazione a cui si rivolge; le indicazioni fornite sono state formulate affinché fossero valide per modificare i comportamenti del medico che le utilizza ed utili ai soggetti che le ricevono, senza prescindere dalla necessità di una revisione periodica che tenga conto delle nuove acquisizioni in ambito scientifico.

L'aggiornamento continuo delle Linee Guida sarà alla base dell'impegno futuro, e sarà mirato alla promozione di studi longitudinali multicentrici che permettano di valutare se le Linee Guida hanno effettivamente modificato le abitudini degli specialisti, e se vi sono realmente differenze sostanziali nell'approccio farmacologico nel trattamento di cefalee di tipo emicranico o tensivo, come invece contraddetto da un recente lavoro epidemiologico (8).

Questo può costituire uno stimolo ad effettuare trials ben condotti su pazienti affetti da cefalea in età evolutiva.

Prof. Virgilio Gallai
Presidente dell'«Ad Hoc Committee»

1. Pryse-Phillips W, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, Robinson G., Stirling D, Worthington I. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Can. Med. Ass. J.* 1997; 156: 1273-87.
2. Guidelines for all doctors in the diagnosis and management of migraine and tension-type headache. British Association for the study of headache. Writing Committee: TJ Steiner, EA MacGregor, PTG Davies. 2nd edition, march 2000. [Www. bash.org. Uk / guidelines. htm](http://www.bash.org.Uk/guidelines.htm)
3. Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management of Acute Attacks. DB Matchar, WB Young, JH Rosemberg et al. Copyright by the American Academy of Neurology, U.S. Headache Consortium. 2000.
4. Guidelines for the Management of Headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. *Cephalalgia* 1998; 18: 9-22.
5. Lanzi G, e gruppo collaborativo ad hoc SISC: Linee Guida e raccomandazioni per il trattamento dell'emigrania in età evolutiva. *Confinia Cephalalgia*, 1996; V:17-24.
6. Bero L, Grilli R, Grimshaw J et al. Closing the gap between research and practice: An overview of systematic reviews of interventions to promote implementations of research findings by health care professionals. *B. M. J.* 1998; 317: 465-468.
7. Gallai V, Guidetti V. Juvenile Headache: Etiopathogenesis, Clinical diagnosis and Therapy. Excerpta medica, International Congress series, 969. Amsterdam. 1991.
8. Mazzotta G, Paciaroni M, Sarchielli P, Caso V, Gallai V. and the "study group of headache of the developing age": Drug treatment in headache of the developing age: results of a multi-centre study. *Giorn. Neuropsich. Età Evol.*; 1998; 18, 1:34-39.

METODOLOGIA

È stata condotta una ricerca Medline dal 1973 al 2001. Sono state fornite le seguenti parole chiave: migraine/headache in children; migraine/headache in children and adolescents; juvenile migraine/headache; migraine/headache in children and adolescents/diagnosis; juvenile migraine/headache /diagnosis; migraine/headache in children and adolescents/acute treatment; juvenile migraine/headache /acute treatment; migraine/headache in children and adolescent/management; juvenile migraine/headache /management; migraine/headache in children and adolescents/prophylactic treatment; juvenile migraine/headache /prophylactic treatment; migraine/headache in children and adolescents/behavioural treatment; juvenile migraine/headache/behavioural treatment; migraine/headache in children and adolescent/biofeedback; juvenile migraine/headache /biofeedback. Sono stati presi in considerazione tutti gli articoli in cui veniva analizzata specificatamente l'età evolutiva ed esclusi invece i lavori in cui l'età dei soggetti esaminati, in un'ampia popolazione, non era specificata e questa comprendeva sia adulti che soggetti in età evolutiva (da 0 a 18 anni). Solo per quegli argomenti per cui esiste un singolo lavoro ben condotto ma a popolazione mista, adulti e soggetti in età evolutiva, è stata fatta eccezione e sono stati menzionati nella trattazione. I riferimenti bibliografici degli articoli rinvenuti sono stati analizzati al fine di ottenere ogni altro possibile articolo attinente. Per quanto concerne la diagnosi, sono stati presi in consi-

derazione tutti i lavori in cui veniva specificato che la diagnosi di cefalea era stata effettuata secondo i criteri IHS del 1988. Per quegli argomenti per i quali sono stati reperiti singoli lavori precedenti al 1988 o che prescindevano dai criteri classificativi IHS, i lavori sono stati comunque esaminati nell'intento di ottenere il più ampio numero di informazioni. Un importante limite alla ricerca si è rivelata la scarsa precisione di alcuni lavori in cui non erano specificati i criteri utilizzati per la diagnosi, anche se la stessa era presumibilmente attribuibile all'uso dei criteri IHS per studi condotti dopo il 1988.

Il Sottocomitato per la stesura delle Linee Guida sull'Iter Diagnostico, tenendo in considerazione la metodologia Delphi usata, ha fornito tre livelli di raccomandazione delle procedure diagnostiche, come pure la qualità dell'evidenza (Tabella 1).

Tabella 1. RACCOMANDAZIONI PER LE PROCEDURE DIAGNOSTICHE

+++	indispensabile per una corretta diagnosi.
++	fortemente raccomandata.
+	da considerare in relazione al caso specifico.

La revisione della letteratura in tema di terapia dell'emigrania e più generalmente della cefalea in età evolutiva, ha fatto emergere la carenza di studi condotti secondo criteri metodologici rigorosi. In particolare risulta evidente la scarsità di studi in doppio-cieco contro placebo condotti su gruppi omogenei per età, o suddivisi in base al periodo pre e postpuberale e soprattutto omogenei per diagnosi.

Per le procedure diagnostiche e per il trattamento, sono stati introdotti dei gruppi di raccomandazione ottenuti dal consenso dei membri dell'«Ad Hoc Committee».

Il livello di evidenza, la forza scientifica dell'evidenza e la valutazione clinica per la terapia sintomatica e la profilassi, sono stati stabiliti in accordo a quanto suggerito dalle Linee Guida Italiane, sulla scia delle Linee Guida Americane per l'emicrania nell'adulto, con opportune modifiche legate all'età evolutiva (Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Migraine and Cluster Headache, 2001) (1). Sulla base di questi elementi sono stati definiti quattro gruppi di raccomandazione per i farmaci sintomatici e di profilassi (Tabelle 2,3,4,5).

Per rendere aggiornato il lavoro effettuato nelle tabelle, sulla lista dei farmaci per l'attacco o la profilassi, ci sono anche farmaci non ammessi in base alle leggi vigenti per l'età evolutiva.

L'«Ad Hoc Committee» ha ritenuto utile riportarli nella trattazione tenendo conto del loro uso in età evolutiva in altri paesi, e del fatto che, almeno sul piano teorico, il professionista potrebbe prescriverli con scienza e coscienza in virtù della libertà terapeutica e prescrittiva al di fuori delle indicazioni ministeriali. Questo implica, ancora di più che nell'adulto, la necessità dell'approvazione di un protocollo dettagliato, basato sulle evidenze disponibili, da parte dei Comitati etici e la richiesta e l'ottenimento di un consenso informato (scritto) da parte dei genitori.

1. «Ad Hoc Committee». Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Migraine and Cluster Headache. The Journal of Headache and Pain. Vol. 2, n. 3, 2001.

Tabella 2. LIVELLI DI EVIDENZA PER LA TERAPIA

- A** 1 o più studi clinici secondo le Good Clinical Practice (controllati, randomizzati, in doppio cieco vs placebo o vs principio attivo per il quale sia stata provata l'efficacia).
- B** 1 o più studi controllati di tipo caso-controllo, studi di coorte, crossover e studi in aperto.
- C** parere favorevole di almeno i 2/3 degli Esperti, controlli storici, studi non randomizzati, case report.

Tabella 3. FORZA SCIENTIFICA DELL'EVIDENZA PER LA TERAPIA

- +++** La differenza dei parametri di efficacia rispetto al placebo o ad un principio attivo è statisticamente significativa con un notevole livello di significatività ($p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$). Gli eventi avversi sono rari o occasionali e non gravi.
 - ++** La differenza dei parametri di efficacia rispetto al placebo o ad un principio attivo è statisticamente significativa con il minimo livello di significatività ($p < 0,05$) o viene raggiunto il livello minimo clinicamente significativo (differenza dei parametri utilizzati in percentuale $< 15\%$).*
 - +** La differenza dei parametri di efficacia rispetto al placebo o ad un principio attivo non è statisticamente significativa.
 - 0** Il farmaco è inefficace e/o è caratterizzato da eventi avversi gravi
 - ND** non sono disponibili dati per poter stabilire l'effetto scientifico.
- * In questo gruppo vengono inclusi anche farmaci per i quali le differenze nei parametri di efficacia sono superiori al minimo livello di significatività statistica, ma per i quali sono riscontrati eventi avversi frequenti non gravi

Tabella 4. VALUTAZIONE CLINICA PER LA TERAPIA

- +++** La maggioranza dei pazienti (più del 60%) ottiene un sollievo parziale o totale dal dolore. Di questi più del 30% è libero dal dolore; oppure vi è un giudizio positivo di almeno i 2/3 degli Esperti.
- ++** Una discreta percentuale di paziente (dal 40 al 60%) ottiene un sollievo parziale o totale dal dolore. Di questi dal 20 al 30% è libero dal dolore.
- +** Alcuni pazienti (dal 20% al 40%) ottiene un sollievo parziale o totale dal dolore. Di questi fino al 20% è libero dal dolore.
- 0** Meno del 20% dei pazienti nessuno o quasi nessuno dei pazienti trattati ha un beneficio clinico.
- ?** Indica l'impossibilità del Comitato ad esprimere un giudizio clinico per non esperienza a riguardo.

Osservazioni: Il giudizio di efficacia per la terapia di profilassi dell'emicrania è riferito al criterio di una riduzione di almeno il 50% della frequenza e/o intensità delle crisi.

Tabella 5. GRUPPI DI RACCOMANDAZIONE PER LA TERAPIA

- I** Farmaci di elevata efficacia supportata da una notevole significatività statistica (evidenza da almeno uno studio controllato vs placebo o vs principio attivo di cui è provata l'efficacia) ed ottimo beneficio clinico (valutazione clinica +++), con eventi avversi lievi o moderati ed il consenso di almeno i 2/3 degli Esperti.
- II** Farmaci la cui efficacia è supportata da valori di significatività statistica meno elevata rispetto al gruppo I e con un beneficio clinico meno significativo (valutazione clinica ++), con eventi avversi di lieve o moderata intensità ed il consenso di almeno 2/3 degli Esperti
- III** Farmaci di cui è evidente l'efficacia dal punto di vista statistico ma non clinico o che mostrano una modesta efficacia clinica ma che non è significativa dal punto di vista statistico. Tale gruppo include anche farmaci sintomatici o di profilassi per i quali non esistono trial randomizzati o controllati, ma il cui uso è raccomandato sulla base del consenso di almeno i 2/3 degli Esperti.
- IVa** Farmaci di cui è provata l'efficacia ma con frequenti e gravi eventi avversi oppure farmaci di cui non è provata l'efficacia dal punto di vista clinico o statistico ma che hanno il consenso di almeno i 2/3 degli Esperti.
- IVb** Farmaci appartenenti al gruppo I, II, III ma che non hanno il consenso di almeno i 2/3 degli Esperti.

ITER DIAGNOSTICO NELLA CEFALEA GIOVANILE

INTRODUZIONE

Numerose evidenze epidemiologiche suggeriscono che la cefalea, ed in particolare la patologia emicranica, accompagna gli individui affetti soprattutto nella fase di maggiore produttività, ma si manifesta spesso, per la prima volta, in età evolutiva (1,2,3).

Il carattere disabilitante della cefalea, anche in età evolutiva, insieme ai riflessi sulla vita familiare e sull'efficienza nelle attività scolastiche, ne fanno una malattia sociale (4,5,6,7,8,9,10). In tal senso è da sottolineare non solo il riflesso negativo sulla vita ludica e scolastica del bambino e dell'adolescente affetto da cefalea, ma anche il riflesso sui genitori costretti ad assenze dal lavoro allorché accompagnano il figlio alle visite, lo supervisionano durante le assenze scolastiche per cefalea e sottoposti anch'essi a stress psicofisico nell'affrontare la patologia dolorosa del figlio.

Alla luce di queste considerazioni si impongono sia una diagnosi precoce e corretta che un adeguato trattamento della cefalea in età evolutiva. Essa è al momento affidata ai criteri diagnostici codificati dalla vigente classificazione IHS, basati su riscontri clinici ed epidemiologici, a causa della non completa conoscenza dei meccanismi fisiopatologici e della mancata individuazione di "markers" biologici specifici (11).

Il grande merito di tale classificazione consiste nell'aver individuato un set di criteri diagnostici per ciascun tipo di cefalea, nell'aver revisionato la terminologia precedente e nell'aver creato un vocabolario internazionale uniforme in materia di cefalee. Ad oltre tredici anni dalla sua pubblicazione, tale classificazione è ancora attuale, sebbene la sua applicazione in ambito clinico abbia messo in luce alcuni aspetti ulteriormente perfezionabili e la possibilità di

caratterizzare nuove entità nosografiche. Relativamente alle possibili carenze della classificazione IHS, è da sottolineare come i criteri da essa forniti sono calibrati soprattutto sull'adulto e non tengono conto delle caratteristiche peculiari della patologia cefalalgica in età evolutiva.

A tale riguardo le evidenze scientifiche suggeriscono che una diagnosi di emicrania in età evolutiva possa essere fatta anche se la durata della cefalea è inferiore alle due ore, e che l'unilateralità del dolore sia presente solo in una bassa percentuale di pazienti. Altro elemento importante emerso dalle ricerche epidemiologiche è quello della modificazione nel tempo delle diverse forme di cefalea, e la possibilità che, per periodi più o meno lunghi si possa avere una completa remissione della patologia cefalalgica (12,13,14,15). Sulla base di queste evidenze è in corso una revisione dei criteri vigenti da parte di una Commissione designata dalla IHS che produrrà quanto prima anche criteri adattati alle caratteristiche peculiari dell'età evolutiva.

DIAGNOSI

L'Iter Diagnostico della Cefalea Giovanile pone nell'**anamnesi** del paziente l'elemento prioritario della visita, essendo la raccolta dei dati relativi alla storia clinica del paziente un momento essenziale ed indispensabile nel procedimento diagnostico. L'effettuazione di un'accurata anamnesi può permettere non solo di trarre informazioni riguardanti il tipo di cefalea del soggetto, ma anche di identificare importanti elementi relativi ad altre condizioni morbose concomitanti e l'eventuale familiarità. Al fine della raccolta anamnestica, utile è il ricorso a questionari semistrutturati, quali la "Cartella clinica" utilizzata per il Protocollo per la Diagnosi Ambulatoriale della Cefalea in Età Evolutiva, messa a punto ed utilizzata nel lavoro multicentrico del 1995 di cui esiste una versione computerizzata (12).

Le informazioni anamnestiche, in rapporto all'età cognitiva del paziente, devono essere raccolte mediante colloquio con il minore, valutando caso per caso il bisogno dell'intervento da parte del genitore o adulto di riferimento che accompagna alla visita il paziente cefalalgico.

La raccolta anamnestica deve essere orientata a:

- **Verificare che la cefalea soddisfi i criteri IHS per la diagnosi di Cefalea primaria.**
- **Ricerca informazioni aggiuntive per migliorare il livello di sensibilità e specificità dei criteri IHS per emicrania con e senz'aura e cefalea di tipo tensivo.**

Per i criteri diagnostici IHS si rimanda alle tabelle 1,2,3,4. In letteratura sono stati segnalati i seguenti elementi aggiuntivi a favore della diagnosi di emicrania:

- 1. Familiarità:** rispetto alla popolazione generale, i parenti di primo grado di pazienti emicranici hanno un rischio 1,9 volte più elevato di presentare emicrania senza aura, mentre per quella con aura il rischio è 1,4 volte più elevato nei familiari (16).
- 2. Fattori scatenanti o favorenti:** alimenti, variazioni in eccesso o in difetto di sonno, eventi stressanti, o calo dello stress come nell'emicrania del week-end. In particolare, per i triggers alimentari è stato calcolato un "positive likelihood ratio" di 3,6 (Intervallo di confidenza 2,8-4,6). È comunque da sottolineare che nella pratica clinica è necessario identificare il nesso causale tra ingestione di elementi e comparsa degli attacchi per poter individuare i fattori di scatenamento (17).
- 3. Chinetosi:** numerosi studi indicano che i pazienti emicranici sono soggetti a sviluppare chinetosi rispetto ai non emicranici (18).
- 4. Dolori addominali ricorrenti, vomiti ciclici o vertigini parossistiche benigne in età infantile:** si tratta di condizioni frequenti in età infantile specie in famiglie di emicranici (17, 19).

Nell'ambito dell'anamnesi è fondamentale identificare i **Fattori di rischio** (Tab.5) nella famiglia (decessi per patologie cerebrovascolari, MAV, etc.) e la presenza di campanelli d'allarme, che suggeriscono una cefalea pericolosa (Tab.6). La presenza di questi ultimi è un elemento che depone a sfavore di una diagnosi di cefalea primaria. Qua-

lora emergano segni di allarme, il medico deciderà di effettuare gli esami strumentali adeguati per escludere una cefalea secondaria. Importante sul piano operativo, nel corso della prima visita, la **consegna del diario** per la registrazione delle crisi cefalalgiche. Il diario dovrà essere compilato dal soggetto per i successivi due mesi, così da poter avere elementi concreti sulla frequenza, intensità, durata ed i sintomi associati alla cefalea. Esso è un importante ausilio non solo per la diagnosi ma anche per la decisione terapeutica. Si deve tenere presente che, per la definizione di alcuni tipi di cefalea primaria, occorreranno periodi più lunghi di osservazione mediante diario. I membri dell'«Ad Hoc Committee» hanno suggerito che l'approccio ottimale al paziente con cefalea giovanile, sarebbe quello di consegnare prima il diario e poi di effettuare la prima visita dopo almeno due mesi di registrazione delle crisi. Questo approccio non è sempre possibile, ricordando la modalità di gestione degli accessi agli ambulatori pubblici dei Centri Cefalee, delle strutture ospedaliere e dei poliambulatori che avviene tramite i Centri Unificati di Prenotazione distribuiti sul territorio e come queste strutture non siano per lo più disposte a consegnare la scheda diario ai pazienti.

Il primo incontro con il paziente viene concluso con l'esecuzione di un esame obiettivo generale completo e di un accurato esame neurologico.

Nel caso in cui, durante il primo incontro con il paziente, non siano stati rilevati segni di allarme né altre indicazioni anamnestiche di rischio, occorre pianificare **colloqui diagnostici** Medico-Paziente-Famiglia (il numero degli incontri, tenendo conto della modalità operativa della presa in carico, oscilla fra i due e i 4 incontri), richiedere i principali esami emato-chimici, un esame EEG ed una Visita oculistica (raccomandazione per questi due esami specialistici: +). Dopo queste indagini, ed in rapporto alle informazioni ottenute con il diario, sarà possibile porre diagnosi di "**Cefalea primaria**" secondo i criteri IHS.

Tabella 1. CRITERI IHS DIAGNOSTICI PER L'EMICRANIA SENZ'AURA

- A. Almeno 5 attacchi che soddisfano i criteri B-D.
- B. Durata degli attacchi dalle 4 alle 72 ore (senza trattamento o con trattamento inefficace). Nei soggetti sotto i 15 anni gli attacchi possono durare dalle 2 alle 48 ore. Se un paziente si addormenta e si risveglia senza cefalea, la durata dell'attacco va considerata fino al risveglio.
- C. La cefalea presenta almeno una delle seguenti caratteristiche:
 - Unilateralità
 - Dolore di tipo pulsante
 - Intensità media o severa (limita o impedisce lo svolgimento dell'attività quotidiana)
 - Peggioramento con l'attività fisica.
- D. La cefalea è accompagnata da almeno uno dei seguenti sintomi:
 - Nausea e/o vomito
 - Fotofobia e fonofobia
- E. Si verifica una delle seguenti condizioni:
 - La storia clinica, l'esame obiettivo generale e neurologico escludono i disturbi elencati nei gruppi 5-11*.
 - La storia clinica, l'esame obiettivo generale e neurologico suggeriscono uno di tali disturbi che non è peraltro confermato da appropriate indagini strumentali.
 - Il disturbo è presente, ma gli attacchi di emicrania non si presentano per la prima volta in stretta relazione temporale al disturbo stesso.

* Nella classificazione, ai punti 5-11 sono elencate le Cefalee Secondarie.

Qualora dai colloqui emergano fattori che indicano il bisogno di un inquadramento psicopatologico approfondito onde valutare un'eventuale comorbidità psichiatrica, lo Specialista deciderà gli approfondimenti del caso e, se emerge un disturbo psicopatologico, il paziente sarà trattato con gli interventi del caso (counseling psico-patologico, psicoterapie, terapie psico-farmacologiche, etc).

Dal momento in cui si pone una ipotesi diagnostica di “**Cefalea primaria**”, il paziente va seguito con controlli longitudinali ogni 2 mesi, per almeno 6 mesi. Egli dovrà mettere a punto tutte le misure atte ad evitare le eventuali abitudini di vita favorevoli alla comparsa dell'attacco, e questo può contribuire da solo a migliorare la qualità della vita dell'assistito, riducendo il numero e la gravità degli at-

Tabella 2. CRITERI IHS DIAGNOSTICI PER L'EMICRANIA CON AURA

- A. Almeno 2 attacchi che soddisfano il criterio B.
- B. Sono presenti almeno 3 delle seguenti quattro caratteristiche:
 1. Uno o più sintomi dell'aura, segno di disfunzione focale emisferica e/o troncoencefalica, completamente reversibili.
 2. Almeno un sintomo neurologico dell'aura che si sviluppi gradualmente in più di 4 minuti oppure 2 o più sintomi che si presentano in successione.
 3. Nessun sintomo dell'aura che duri più di 60 minuti; se è presente più di un sintomo, la durata accettata è proporzionalmente più lunga.
 4. La cefalea segue l'aura con un intervallo libero inferiore a 60 minuti (ma talora può esordire prima o contemporaneamente all'aura).
- C. Si verifica una delle seguenti condizioni:
 1. La storia clinica, l'esame obiettivo generale e neurologico escludono i disturbi elencati nei gruppi 5-11*.
 2. La storia clinica, l'esame obiettivo generale e neurologico suggeriscono uno di tali disturbi che non è peraltro confermato da appropriate indagini strumentali.
 3. Il disturbo è presente, ma gli attacchi di emicrania non si presentano per la prima volta in stretta relazione temporale al disturbo stesso.

* Nella classificazione, ai punti 5-11 sono elencate le Cefalee secondarie.

Tabella 3. CRITERI IHS DIAGNOSTICI PER LA CEFALEA DI TIPO TENSIVO EPISODICA

- A. Almeno 10 attacchi che soddisfano i criteri B-D sottoelencati.
La cefalea è presente per almeno 180 giorni/anno (meno di 15 giorni/mese).
- B. La cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni.
- C. Il dolore presenta almeno 2 delle seguenti caratteristiche:
 1. Qualità compressivo-costrittiva (non pulsante)
 2. Intensità lieve-media (può inibire ma non impedire la normale attività quotidiana)
 3. Sede bilaterale
 4. Non è aggravato da attività fisiche routinarie
- D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:
 1. Nausea o vomito assenti (può presentarsi anoressia)
 2. Possono presentarsi, ma non contemporaneamente fotofobia e fonofobia

Tabella 4. CRITERI IHS DIAGNOSTICI PER LA CEFALEA DI TIPO TENSIVO CRONICA

- A. La frequenza media della cefalea è maggiore di 15 giorni al mese (maggiore di 180 giorni/anno) per più di sei mesi e soddisfa i criteri B-D sotto elencati.
- B. La cefalea dura da 30 minuti a 7 giorni.
- C. Il dolore presenta almeno 2 delle seguenti caratteristiche:
 1. Qualità compressivo-costrittiva (non pulsante)
 2. Intensità lieve-media (può inibire ma non impedire la normale attività quotidiana)
 3. Sede bilaterale
 4. Non è aggravato da attività fisiche routinarie
- D. Si verificano entrambe le seguenti condizioni:
 1. Nausea o vomito assenti (può presentarsi anoressia)
 2. Possono presentarsi, ma non contemporaneamente fotofobia e fonofobia

tacchi (raccomandazione: +). Il terapeuta dovrà aiutare il paziente ed i genitori ad identificare gli eventuali fattori di rischio ed adottare le misure di vita più corrette.

La decisione terapeutica, che potrà essere sia di tipo farmacologico che non farmacologico, viene presa tenendo presente tre elementi: la frequenza degli attacchi (minore o maggiore di 4 attacchi al mese), la loro durata (minore

o maggiore di 4 ore) e la loro intensità, valutando il grado di disabilità con uno specifico grading (tabella 7).

Le conclusioni a cui sono pervenuti i membri dell'«Ad Hoc Committee» sono quelle di effettuare solo la terapia sintomatica per i casi meno gravi e meno invalidanti, con una bassa frequenza di attacchi, mentre per gli altri verrà affiancata, alla terapia sintomatica, quella di profilassi.

Tabella 5. FATTORI DI RISCHIO PER CEFALÉE SECONDARIE

Anamnesi familiare positiva per:

- Aneurismi del circolo cerebrale e/o MAV;
- Ictus o TIA (in particolare le forme giovanili);
- Malattie ematologiche (difetti coagulazione, etc).

Anamnesi personale positiva per:

- Disturbi ORL (sinusopatie, adenoidopatie, dismorfismi del naso e dei seni, etc.);
- Disturbi odontoiatrici (malocclusione, alterazione dell'ATM, etc.).

Tabella 6. FATTORI DI RISCHIO PER CEFALÉE PERICOLOSE

- Insorgenza recente, improvvisa e violenta;
- Peggioramento in breve tempo;
- Cambiamento del normale pattern cefalgico;
- Risvegli notturni causati dalla cefalea;
- Associazione con vomito a getto, malessere generale e febbre;
- Cefalea unilaterale fissa.
- Insorgenza dopo sforzi fisici;
- Età ≤ 3 anni

Tabella 7. DISABILITÀ E INTENSITÀ DEL DOLORE

- Compromissione nelle attività scolastiche;
- Compromissione nelle attività ludiche;
- Compromissione dell'umore;
- Compromissione delle abilità sociali;
- Compromissione del ritmo sonno-veglia;
- Compromissione dell'appetito.

GRADING

- **Lieve (Grado 1):** il dolore permette al soggetto lo svolgimento di tutte le attività;
- **Media (Grado 2):** il dolore limita lo svolgimento di tutte le attività;
- **Grave (Grado 3):** il dolore non consente lo svolgimento di tutte le attività

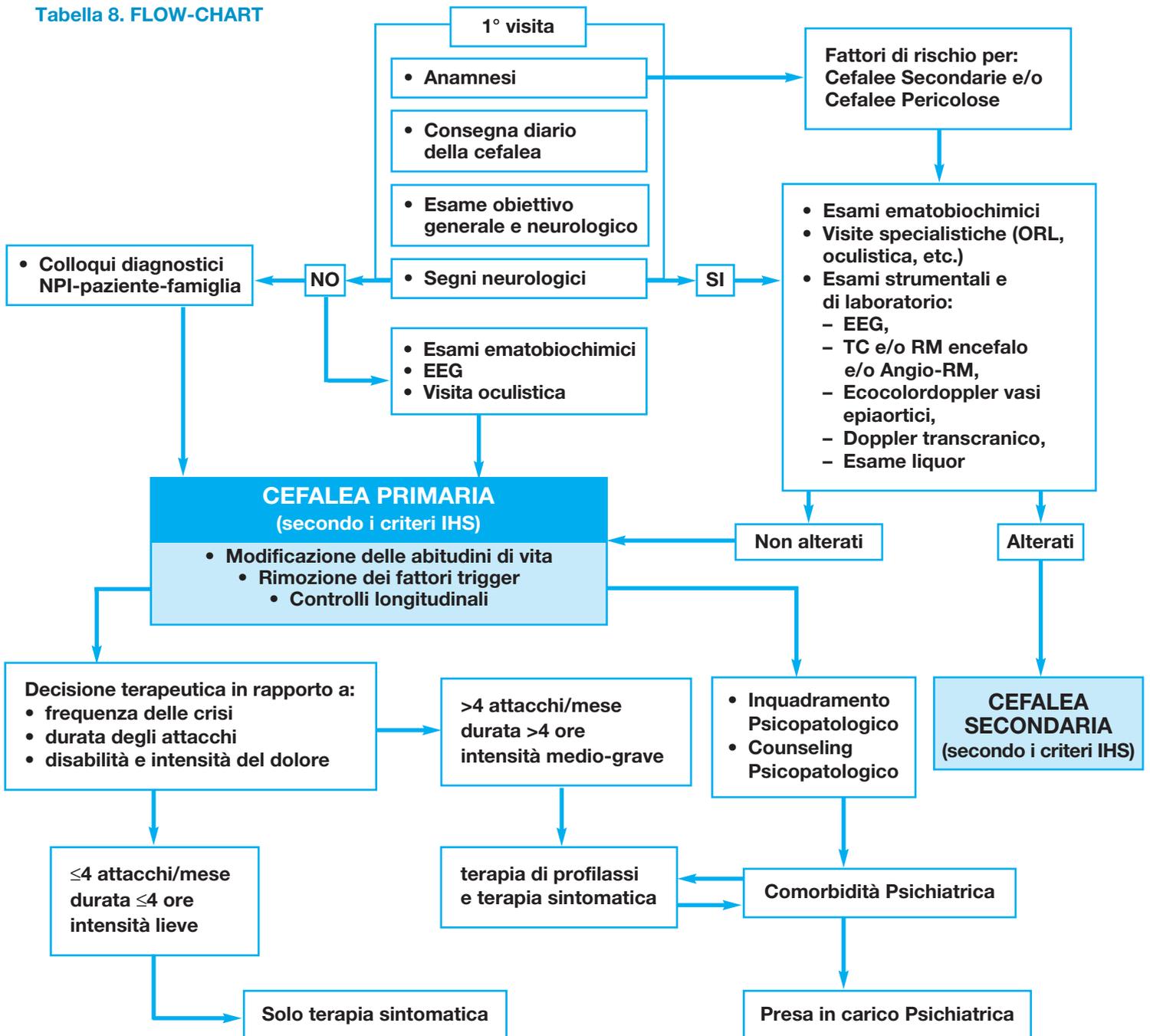
APPENDICE:

a) FLOW CHART

A conclusione della stesura delle Linee Guida sull'Iter Diagnostico della Cefalea Giovanile, è stata prodotta una Flow-Chart (Tab. 8) che in modo rapido riassume l'elaborato concettuale dell'approccio alla gestione del malato.

Nella Flow Chart l'elenco degli esami strumentali da effettuare non indica la sequenza con cui devono essere fatti, ma sarà il medico che sceglierà l'esame strumentale ritenuto più adeguato, privilegiando le procedure non invasive. Se dall'esame obiettivo generale e neurologico emerge la presenza di segni clinici si procederà ad effettuare ulteriori accertamenti al fine di chiarire il sospetto clinico.

Tabella 8. FLOW-CHART



b) DIARIO CLINICO

Come già specificato è indicato l'utilizzo di un diario per una migliore definizione diagnostica, per il monitoraggio dell'andamento della cefalea e per la valutazione degli effetti della terapia.

Raccomandazione: +++.

c) ESAME OBIETTIVO GENERALE

È indispensabile l'esecuzione di un completo esame obiettivo generale. In particolare sono indispensabili la misurazione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della temperatura corporea, l'esame dei seni

paranasali e dell'articolazione temporo-mandibolare. Vanno eseguite le misurazioni di peso, altezza e circonferenza cranica, confrontate con le tabelle di riferimento per l'età.

Raccomandazione: +++.

d) ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO

Un esame neurologico completo deve essere sempre effettuato. Particolare attenzione deve essere rivolta all'esclusione di segni di alterazione dello stato di coscienza, di irritazione meningea e/o di ipertensione endocranica, di alterazioni del fundus oculi e di segni focali.

Raccomandazione: +++.

e) NEUROIMMAGINI

Indagini di neuroimmagine (TC, RM, AngioRM) non sono giustificate routinariamente, ma devono essere sempre effettuate nei seguenti casi (20, 21, 22):

Pazienti con segni neurologici (Raccomandazione: +++); la presenza di segni neurologici aumenta la probabilità di reperire patologie intracraniche significative (tumori cerebrali, malformazioni arterovenose, idrocefalo); l'assenza di anomalie all'esame neurologico riduce le probabilità di reperire significative anomalie neuro-radiologiche (23, 24, 25, 26).

Pazienti che presentano cefalea con fattori di rischio aggiuntivo per cefalea secondaria e pericolosa (Raccomandazione: +++).

Pazienti con obiettività negativa, ma con sintomi neurologici (Raccomandazione: ++). In una review di Evans (27), viene confermato, negli adulti, lo scarso contributo della neuroimaging in pazienti con cefalea ricorrente, ma con esame neurologico normale, come già indicato dalle Linee guida Americane. Questo aspetto è stato esaminato da Lewis e Dorbad (22), in pazienti con emicrania giovanile; soltanto il 4,8% presentava aspetti patologici quali cisti aracnoidee, dilatazione degli spazi di Virchow-Robin, malformazioni di Arnold-Chiari, etc, la cui relazione con la patologia cefalalgica in molti casi non poteva essere stabilita.

La RM, rispetto alla TC, ha dimostrato una maggiore sensibilità nel rilevare alterazioni a carico della sostanza bianca, malformazioni arterovenose e lesioni in fossa cranica posteriore. La scelta tra le due indagini sarà pertanto indirizzata dal tipo di sospetto clinico (21, 25).

f) ELETTROENCEFALGRAMMA

L'EEG non è utile nella routine diagnostica di pazienti con cefalea. In età evolutiva l'EEG può essere raccomandato in pazienti con cefalea e sintomi che suggeriscono una crisi epilettica (aura emicranica atipica, perdita di coscienza etc.) (28). Nel 1995, è stato pubblicato un lavoro sull'utilità dell'EEG nella valutazione della cefalea nella popolazione adulta (29). Questo documento, su cui sono basate le Linee guida degli Americani per gli adulti, è stato realizzato dopo una revisione della letteratura scientifica prodotta dal 1966 al 1994. Di seguito vengono riportate le questioni affrontate nel documento e gli eventuali ulteriori dati tratti dall'aggiornamento bibliografico. Per quanto concerne l'eventuale aumento di prevalenza di anomalie EEG nei cefalalgici, i risultati degli studi esaminati appaiono contrastanti; infatti sebbene non sia stata dimostrata una maggiore prevalenza di anomalie EEG nei pazienti cefalalgici rispetto ai controlli, tuttavia negli emicranici è stata registrata una rilevante risposta di trascinarsi fotico per le alte frequenze di stimolazione (H-response) che consente di distinguerli dai controlli. Questa risposta ha una sensibilità variabile tra il 26 ed il 100% ed una specificità tra l'80 ed il 91% ma gli Autori concludono che non è consigliabile utilizzare questo reperto neurofisiologico a scopo diagnostico (30). Alcune evidenze in letteratura

suggeriscono che l'esame EEG effettuato con tecniche computerizzate, quali l'analisi quantitativa, mostra durante l'attacco una riduzione dell'attività alfa in sede occipitale in pazienti con emicrania con aura (30) e un'asimmetria dell'attività alfa parietale nei pazienti con emicrania senz'aura (31). Sulla possibilità di definire un sottogruppo di pazienti cefalalgici in base a particolari rilievi EEG esistono pochi studi e mancano prove convincenti che l'EEG possa differenziare i vari tipi di cefalea. Questo convincimento è supportato dalle conclusioni di un lavoro di revisione delle tecniche neurofisiologiche in età evolutiva (32).

I dati inerenti alla possibilità di identificare con l'EEG pazienti con sospette cefalee sintomatiche, suggeriscono che l'EEG non è una tecnica affidabile per escludere una patologia intracranica sottesa alla cefalea (29, 32).

I Membri dell'«Ad Hoc Committee» concludono che, per l'età evolutiva, non esistono studi adeguati e ritengono l'EEG un esame che fa parte del corredo culturale e che può fornire, anche se in un numero limitato di casi, informazioni utili allo specialista (Raccomandazione: +).

g) INDAGINI DI LABORATORIO, STRUMENTALI E/O VISITE SPECIALISTICHE

Non esistono evidenze sperimentali che esami laboratoristici, effettuati a livello ematico e liquorale, indagini elettrofisiologiche, ultrasonografiche, ecografiche, radiologiche ed istologiche possano evidenziare nella cefalea giovanile alterazioni sensibili e specifiche che siano di supporto per la diagnosi di una cefalea primaria. Tali esami possono rivelarsi utili e devono essere richiesti di volta in volta sulla base del sospetto clinico, per escludere cefalee secondarie.

Evidenze in letteratura riguardanti prevalentemente la patologia emicranica hanno confermato lo scarso valore di alcuni esami strumentali sottolineando il valore delle informazioni ottenute solo nell'ambito della ricerca, relativamente ai meccanismi fisiopatologici che sottendono la patologia emicranica, utili solo raramente per identificare patologie che possono contribuire all'instaurarsi delle patologie cefalalgiche.

Se ne riportano alcuni di seguito:

a) Potenziali evocati visivi: un'anomala reattività visiva a stimolo steady state nel range di frequenze 15-21 è stata confermata in fase intercritica nei pazienti emicranici adulti, nei quali essa costituiva elemento discriminante rispetto ai soggetti normali di controllo (33), così come un aumento dell'ampiezza in risposta ad uno stimolo flash luminoso è stata documentata nei bambini emicranici (34).

b) È stata riscontrata una positività al test d'ischemia mediante tecnica elettromiografica, nel 70% dei soggetti emicranici, con valori elevati di sensibilità e specificità (35).

c) La visita oculistica appare utile per escludere patologie di tipo ortottico o di competenza oculistica quali un cheratocono o retinopatia (Raccomandazione: +).

BIBLIOGRAFIA

1. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA*. 1992 Jan 1; 267 (1): 64-9.
2. Linet MS, Stewart WF, Celentano D, Ziegler D, Sprecher M. An epidemiologic study of headache among adolescents and young adults. *JAMA* 1989; 261:2211-2216.
3. Egermark-Erikson I. Prevalence of headache in Swedish schoolchildren. A questionnaire survey. *Acta Paed. Scand.*, 1982; 71:135-140.
4. Passchier J, Orlebeke JF. Headaches and stress in schoolchildren and epidemiological study. *Cephalalgia*, 1985; 5:167-176.
5. King NJ, Sharpley CF. Headache activity in children and adolescents. *J. Paediatr Child health*, 1990; 26:50-54.
6. Bandell-Hoekstra I., Abu-Saad H., Passchier J., Knipschild P.: Recurrent headache, coping and quality of life in children: a Review. *Headache*, 2000; 40:357-370
7. Ferrari MD. The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 667-675.
8. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, et al. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch. Intern. Med.*, 1999; 159: 813.
9. de Lissovoy G, Lazarus SS. The economic cost of migraine. Present state of knowledge. *Neurology* 1994; 44 (suppl 4): 56-62.
10. Holmes WF, MacGregor A. Migraine related disability. Impact and implications for sufferers' lives and clinical issues. *Neurology* 2001; 56 (suppl 1) S13-S19.
11. Headache Classification ad hoc Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria of headache disorders, cranial neuralgical and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 [Suppl. 7].
12. Gallai V, Sarchielli P, Carboni F, Benedetti P, Mastropaolo C, Puca F. Applicability of the 1988 IHS criteria to headache patients under the age of 18 years attending 21 Italian headache clinics. *Headache*, 1995; 35:146-153.
13. Winner P, Wasiewski W, Gladstein J, Linder S. Multicenter prospective evaluation of proposed pediatric migraine revisions to the IHS criteria. *Headache*, 1997; 37:545-548.
14. Mazzotta G, Carboni F, Guidetti V, Sarchielli P, Feleppa M, Gallai V, Mastropaolo C, Puca FM: Outcome of Juvenile headache in outpatients attending 23 Italian Headache Clinics. *Headache*, 1999; 39:737-746.
15. Guidetti V, Galli F. Evolution of headache in childhood and adolescence: an 8 year follow-up. *Cephalalgia*, 1998; 18:449-454.
16. Russell MB. Genetic epidemiology of migraine and cluster headache. *Cephalalgia*, 1997; 17: 683-701.
17. Smetana GW The Diagnostic value of historical features in primary headache syndromes. A comprehensive study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2769-2777.
18. Grunfeld E, Gresty MA: Relationship between motion sickness, migraine and menstruation in crew members of a «round the world» yacht race. *Brain Res Bull* 47;5: 433-436.
19. Abu-Arafeh I, Hamalainen M. Childhood Syndromes Related to Migraine. In *Headaches*, second edition, Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA eds, Lippicott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, pp. 517-523.
20. Rothner AD. Headaches in children: how to determine whether they are organic or functional. *Consultant* 1986; 26:113-120.
21. McCory D, Matchar DB, Gray RN, Rosenberg JH, Silberstein SD. Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache: Overview of Program Description and Methodology. Copyright by the American Academy of Neurology, U.S. Headache Consortium. 2000.
22. Lewis D, Dorbad BS. The utility of neuroimaging in the evaluation of children with migraine or chronic daily headache who have normal neurological examinations. *Headache* 2000; 40:629-632.
23. Lewis WD, Qureshi F. Acute Headache in children and adolescents presenting to the emergency Department. *Headache* 2000, 40: 200-203.
24. Silberstein SD. Evaluation and emergency treatment of headache. *Headache* 1992; 32: 396-407.
25. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations (summary statement). *Neurology* 1994; 44: 1353-1354.
26. Kennedy CR, Nathwani. Headache as a presenting symptom feature of brain tumours in children. *Cephalalgia* 15 suppl. 16. A14.
27. Evans RW. Diagnostic testing for the evaluation of headaches. *Neurol Clin* 1996 Feb; 14: 1-26.
28. Brinciotti M, Di Sabato ML, Matricardi M, Guidetti V: Electroclinical Features In Children and Adolescents with Epilepsy and/or migraine, and occipital Epileptiform EEG Abnormalities. *Clinical Electroencephalography*, 2000;31 (2):76-82.
29. American Academy of Neurology. Practice parameter: The electroencephalogram in the evaluation of headache (summary statement). Report o Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1995; 45: 1411-1413.
30. Seri S, Cerquilini A, Guidetti V. Computerized EEG topography in children migraine between and during attacks. *Cephalalgia*, 1993; 13:53-56.
31. Pothman R. Topographic EEG mapping in childhood headaches. *Cephalalgia*, 1993; 13:57-58.
32. Puca FM, de Tommaso M. Neurofisiologia clinica della Cefalea Infantile. *Cephalalgia* (edizione Italiana), vol 2, Dicembre 1999; 3: 3-11.
33. de Tommaso M, Scirucchio V, Bellotti R, Castellano M, et al. Discrimination between migraine patients and normal subjects based on steady state visual evoked potentials: discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *Funct Neurol* 1997; 12 (6): 333-338.
34. Brinciotti M, Guidetti V, Matricardi M, Cortesi F: Responsiveness of the visual system in childhood migraine studied by means of VEPs. *Cephalalgia*, 1986 (6): 183-185.
35. Mazzotta G, Sarchielli P, Alberti A, Gallai V. Intracellular Mg²⁺ concentration and electromyographical ischemic test in Juvenile headache. *Cephalalgia*, 1999; 19:802-809.

GESTIONE DEL PAZIENTE CEFALALGICO IN ETÀ EVOLUTIVA

Si fonda essenzialmente sull'attenta raccolta dei dati clinico-anamnestici, che consentono di ottimizzare la scelta dei farmaci sintomatici permettendone il più razionale impiego e su una informazione partecipata del paziente, premessa essenziale della cosiddetta "alleanza terapeutica" (1,2,3,4,5).

I. DATI CLINICO-ANAMNESTICI

1. L'anamnesi rappresenta un punto cruciale al fine di un corretto inquadramento dell'emicrania con particolare attenzione ai farmaci assunti in precedenza (efficacia, inefficacia, perdita di efficacia, effetti indesiderati) che permette un orientamento più mirato dal momento che nei diversi pazienti, e nello stesso paziente, nelle diverse crisi, si possono avere risposte differenti. Il consumo di farmaci sintomatici deve essere sempre verificato, per evidenziare una situazione, potenziale o in atto, di abuso (più raro rispetto a quanto si osserva nei pazienti adulti) che, oltre a possibili effetti indesiderati farmacologici, può indurre la trasformazione dell'emicrania in cefalea cronica quotidiana e rendere meno efficace o inefficace l'eventuale terapia di profilassi.
2. Il successo della terapia sintomatica richiede una buona compliance. Questa è indispensabile per la migliore gestione degli attacchi (corretta assunzione del farmaco, del dosaggio adeguato, aderenza alla prescrizione, non interruzione prematura della terapia su iniziativa personale del paziente). In età evolutiva, rispetto all'età adulta, risulta determinante l'atteggiamento del paziente e soprattutto quello dei genitori (6,7,8).
In tal senso è fondamentale il momento dell'illustrazione e spiegazione dei dati emersi dalla visita ed i risultati degli esami strumentali sia al paziente che ai genitori, momento in cui vengono spiegate le caratteristiche e la natura della patologia e si cercano di comprendere i problemi del bambino e dei familiari e le relative aspettative.
3. L'uso del diario può servire anche come stimolo per i genitori e soprattutto per lo stesso paziente al fine di indurlo a collaborare in prima persona nell'identificare eventuali fattori scatenanti o aggravanti e le caratteristiche dei singoli attacchi. Alcuni fattori non possono essere evitati (mestruazioni, modificazioni atmosferiche, fine settimana etc), altri possono essere rimossi, parzialmente o totalmente (fatica fisica, alterazioni del ritmo sonno-veglia, cattive abitudini alimentari ed il digiuno, alcuni alimenti, di cui sia stata stabilita, nel singolo paziente, con certezza, la relazione tra assunzione ed esordio dell'attacco). Prima di iniziare la terapia è necessario insegnare al paziente come eliminare, quando possibile, i singoli fattori scatenanti o aggravanti e questo può ridurre da solo la frequenza e/o l'intensità delle crisi.
4. Si deve infine identificare, attraverso l'uso del diario, la concomitanza accanto all'emicrania di altri tipi di cefalea, per i quali la scelta del farmaco di attacco potrebbe

essere diversa. In tal senso è necessario insegnare al paziente a riconoscere le varie forme di cefalea.

II. TERAPIA

1. Nel cefalalgico adulto le varie strategie proposte per il trattamento degli attacchi sono l'approccio graduale -stepwise- e quello stratificato -stratified- (9).
L'approccio graduale prevede il passaggio a strategie terapeutiche per tappe successive, nel caso di inefficacia delle precedenti. L'approccio stratificato si fonda sulla preliminare valutazione dell'intensità degli attacchi in un dato paziente, che consente, sin dall'inizio, la scelta terapeutica prevedibilmente più adeguata, considerando oltre il singolo paziente, i suoi attacchi separatamente. Tale approccio si avvale, per il raggiungimento dell'obiettivo globale più importante, cioè il ritorno del paziente alle normali capacità funzionali, della somministrazione di analgesici o FANS nelle crisi medio-lievi e di un triptano in quelle medio-forti.
In età evolutiva l'approccio stratificato è più difficile da applicare in considerazione del limitato elenco di farmaci sintomatici e della loro limitazione di utilizzo sulla base delle indicazioni Ministeriali; pertanto l'«Ad Hoc Committee» ha scelto l'approccio graduale (stepwise).
2. In ogni caso il farmaco più appropriato deve essere assunto, al minore dosaggio utile a raggiungere la completa risoluzione delle crisi ed il più precocemente possibile. Sono consigliati preparati contenenti un solo principio attivo. Inoltre, è opportuno fornire al paziente un farmaco di soccorso a cui ricorrere, nel caso in cui l'assunzione del farmaco indicato come prima scelta non raggiunga l'effetto atteso.
3. L'efficacia della terapia prescritta deve essere monitorata nel tempo. Anche in questo caso è indispensabile l'uso del diario: con l'ausilio di questo strumento è possibile valutare più attendibilmente le caratteristiche delle recidive; gli effetti sul dolore e sui sintomi di accompagnamento; il consumo del farmaco o dei farmaci prescritti e l'eventuale uso di farmaci di salvataggio; i possibili effetti indesiderati. In tal modo si è in grado non solo di valutare l'efficacia dell'intervento, ma anche di acquisire informazioni mancanti dall'iniziale raccolta dei dati clinico-anamnestici o di completarne le lacune; di correggere aspetti forniti dal paziente o interpretati dal medico in maniera erranea; di evidenziare anche il possibile mutamento del pattern degli attacchi (ad esempio ciclicità stagionale; aggravamento in concomitanza di sopravvenute condizioni stressanti rapporto con il periodo scolastico o con particolari situazioni in ambito scolastico e familiare ecc.).
4. Si potrà prevedere l'utilizzo di farmaci per i quali esistono evidenze in letteratura, ma il cui utilizzo è limitato dalle indicazioni Ministeriali, solo formulando protocolli ben precisi sottoposti all'approvazione di Comitati Etici e basandosi sull'utilizzo di un consenso informato in cui dettagliatamente vengono precisati gli effetti del trattamento e gli eventuali eventi avversi. Questa modalità di comportamento trova riferimento legislativo nel Consi-

glio d'Europa (Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, 1996): «Quando secondo la legge un minore non ha la capacità di dare il consenso ad un intervento, questo non può essere effettuato senza l'autorizzazione del suo rappresentante, dell'autorità o di una persona o un tutore designato dalla legge. Il parere del minore è preso in considerazione come fattore sempre più determinante in rapporto all'età e al suo grado di maturità» (10).

5. La terapia sintomatica dell'attacco cefalalgico va effettuata indipendentemente dal fatto che il paziente stia sotto terapia profilattica (vedi Flow-Chart).
6. I farmaci per l'attacco emicranico includono il *paracetamolo*, farmaco di prima scelta in età evolutiva, indicato per crisi di intensità lieve o moderata; *l'acido acetilsalicilico* ed *altri FANS*, anche se il loro uso è limitato alle indicazioni ministeriali; *i farmaci antiemetici* che sono utili come adiuvanti se la nausea ed il vomito sono prevalenti o quando la sedazione da essi indotta può essere utile nella gestione degli attacchi; *i triptani* che sono farmaci di prima scelta per il trattamento di attacchi emicranici nel paziente adulto (questa classe di farmaci, sebbene vi siano prove convincenti della loro efficacia in pazienti in età evolutiva, con alcune differenze rispetto al paziente adulto, al momento non può essere utilizzata nella pratica clinica); *i derivati dell'ergot*, che sono indicati nel trattamento di crisi severe ma a bassa frequenza. Questi ultimi sono stati utilizzati nell'esperienza anglosassone per via endovenosa anche in età evolutiva, ma non sono utilizzati in Italia.

III INFORMAZIONE ALLA FAMIGLIA ED EDUCAZIONE DEL PAZIENTE

1. Un aspetto assai rilevante nell'impostazione della terapia dell'attacco emicranico è l'informazione sia del paziente che degli adulti di riferimento, ai quali vanno spiegati, fin dalla prima visita, la natura della cefalea di cui soffre il bambino. L'importanza dell'anamnesi farmacologica deve essere ben chiarita (attendibilità dei dati riferiti; utilità di esibire le prescrizioni precedenti se disponibili; opportunità di conservare anche in futuro le prescrizioni). Dopo queste premesse, vanno raccolte le esperienze del paziente sull'efficacia/inefficacia e sulla tollerabilità dei farmaci già utilizzati in passato, in modo da orientare appropriatamente la prescrizione anche sotto questo aspetto.
2. Non sempre l'obiettivo della terapia ideale dell'attacco – scomparsa del dolore e dei sintomi di accompagnamento, rapida restituzione del paziente alla sua normale capacità funzionale, senza effetti indesiderati né recidive – è ottenibile, né in tutti i pazienti né in tutte le crisi.
3. Anche per questo è necessaria una corretta informazione, in grado di stabilire una solida **“alleanza terapeutica”** per il raggiungimento del risultato migliore, evitando di creare aspettative non realistiche che potrebbero interrompere il rapporto medico-paziente o ridurre la compliance. Pertanto, il minore ed i genitori devono, quando

possibile, essere informati sul razionale che guida la scelta terapeutica, sull'appropriato uso dei farmaci e sui possibili effetti indesiderati. Da un lato il paziente deve partecipare attivamente al trattamento complessivo degli attacchi, utilizzando appropriatamente l'apposito diario ed imparando ad identificare ed evitare i possibili fattori scatenanti; dall'altro, egli deve imparare a porsi durante l'attacco nelle condizioni più favorevoli per evitare fattori di aggravamento e, viceversa, favorire la risoluzione della crisi, quali riposare in ambiente tranquillo, al riparo dalla luce e dai rumori; cercare di dormire; evitare di soggiornare in un ambiente eccessivamente freddo o surriscaldato; provare semplici manovre che possono arrecare sollievo, etc.

4. Gli elementi che possono inficiare l'efficacia del trattamento programmato possono in parte essere espressione di una mancata compliance, un ostacolo pesante e spesso poco tenuto in considerazione sul versante della valutazione degli effetti della terapia prescritta. Una mancata compliance può contribuire alla mancata assunzione del farmaco, all'assunzione di un alterato dosaggio, alla non rispondenza alla prescrizione o infine alla prematura interruzione della somministrazione su iniziativa personale o dei genitori. Da ricordare poi come la compliance diminuisca di pari passo al miglioramento della sintomatologia e di come sia influenzata dai diversi fattori:
 - a. essere seguiti da uno stesso professionista nel corso del tempo sembra essere legato ad una migliore compliance;
 - b. indicazioni verbali e scritte possono contribuire ad una migliore compliance. Dovrebbero essere fornite esplicite istruzioni, tenendo conto possibilmente del contesto familiare e sociale in cui il bambino vive (orari di frequenza scolastica, attività lavorativa dei genitori, etc);
 - c. gli effetti collaterali dovrebbero essere attentamente monitorati (disturbi del ritmo sonno-veglia, modificazioni di peso, etc), tenendo in attenta considerazione le conseguenze negative per la routine quotidiana del bambino. Questi effetti dovrebbero inoltre essere attentamente prospettati e spiegati al paziente e/o ai genitori.

Tutti gli elementi sopra elencati possono contribuire alla fondamentale alleanza terapeutica medico-paziente. Il medico deve essere consapevole della complessità del dolore cefalico riferito dal piccolo paziente e deve contestualizzarla nell'esperienza individuale dello stesso. Ciò contribuisce a stabilire il rapporto di fiducia che è indispensabile per una buona compliance del paziente e la buona riuscita di ogni intervento terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. US Headache Consortium. Evidence-based guidelines for migraine headache in primary care setting: pharmacological management of acute attacks. <http://www.neurology.org>.
2. Silberstein S. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754-763.

3. Tfelt-Hansen P, Mathew NT. General approach to treatment. In: The Headaches, Second edition. edited by Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
4. Becker WJ (eds). Evidence-based migraine therapy Cephalalgia 20 (suppl 2):1-38; 2000.
5. Silberstein SD, Goadsby PJ, Lipton RB. Management of migraine: an algorithmic approach. Neurology 2000; 55 (9 suppl 2): S 46-52.
6. Matsui DM. Drug compliance in pediatrics. Ped Cl North Am 1997, 44:1, 1-14.
7. Guidetti V, Bruni O, Cerutti R, Fabiano A, Fois D, Fornara R, Ottaviano S, Romoli N, Seri S. How and why childhood headache and migraine differ from that of the adults. In: eds. Gallai V, Guidetti V. Juvenile Headache. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991: 27.
8. Guidetti V, Galli F. Compliance and presentation findings. In Guidetti V, Russell G, Sillanpää M, Winner P (eds), Headache and migraine in childhood and adolescents, Martin Dunitz, London pp 117-23.
9. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Lainez MJ, Sawyer JP. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized Trial. JAMA 2000, Nov 22-29; 284 (20): 2599-605.
10. Consiglio d'Europa: Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, 1996. In: Canavacci L, I confini del consenso. C. G. Edizioni Medico scientifiche, 1999, pp 196.

TERAPIA DELL'ATTACCO DI EMICRANIA IN ETÀ EVOLUTIVA

INTRODUZIONE

L'utilizzo di farmaci per l'attacco emicranico in età evolutiva non può essere basato sulla semplice trasposizione in questa fascia d'età del tipo, dosaggio e modalità di somministrazione dei farmaci utilizzati nei pazienti adulti. È necessario non cadere infatti nell'errore di considerare il bambino o l'adolescente come un adulto in miniatura, mentre è indispensabile tenere presente sia gli aspetti clinici peculiari in età giovanile, che le possibili differenze nei meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici, senza tralasciare i delicati aspetti etici e legali relativi alle sperimentazioni in questa fascia di età.

1. **Aspetti farmacologici:** non sono completamente noti. Le differenze tra bambino e adulto nelle capacità di metabolizzare i farmaci è ormai certa, sebbene non siano ancora completamente chiariti gli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici in età evolutiva; tali differenze riguarderebbero le varie fasi del processo di trasformazione, il meccanismo di azione e l'eliminazione del farmaco. Nel bambino a volte non è possibile attuare un approccio metodologico applicabile ai pazienti adulti, per gli aspetti biologici peculiari di questa fascia di età che possono portare, per alcuni farmaci, ad un metabolismo diverso da quello noto per l'adulto, con il potenziale rischio di tossicità. Inoltre, anche all'interno dell'età evolutiva, va tenuto presente che esistono differenze nella risposta ai farmaci tra pazienti postpuberi e prepuberi, nei quali per motivi essenzialmente organici (funzionalità epatica, minor peso corporeo) è necessario utilizzare dosaggi più bassi.
2. **Effetto placebo:** le percentuali di risposta al placebo sono più elevate rispetto a quelle dell'adulto. Due condizioni possono essere chiamate in causa a riguardo: la prima consiste nella più bassa soglia di risposta al trattamento nel bambino (cosa che porterebbe ad una maggiore percentuale di risposte positive negli studi verso placebo) e la seconda è il grado di compliance

non solo del giovane paziente, ma anche dei genitori che può contribuire notevolmente ad influenzare la risposta terapeutica.

3. **Aspetti etici e legali:** è da sottolineare che ogni sperimentazione, soprattutto se effettuata in età evolutiva, pone di fronte a dubbi e problemi di carattere etico e legale. Per la necessità di una regolamentazione della ricerca in età pediatrica, il Department of Health and Human Services (DHHS) (1) stabilisce 4 elementi fondamentali entro i quali è possibile effettuare la ricerca in età pediatrica:
 - a) il rischio per il paziente non deve superare quello che può incontrare svolgendo le sue attività quotidiane (rischio minimo);
 - b) il rischio può essere maggiore se si prospettano un diretto beneficio nel futuro;
 - c) il rischio può essere superiore al minimo se la ricerca, pur non portando a diretti benefici, aumenta la conoscenza sulla condizione o sul disturbo di cui il soggetto è affetto;
 - d) per l'approvazione della ricerca è necessario che essa riguardi un serio problema di salute ed è necessario il consenso di un gruppo di Esperti di diverse discipline.

1. Committee on Drugs. Guidelines for Ethical Conduct of Studies to Evaluate drugs in Pediatric Population. Pediatrics, 1995; 95:2,286/294.

PARACETAMOLO

Meccanismo d'azione: oltre all'azione antipiretica, il paracetamolo presenta un'azione analgesica, che esplica prevalentemente sul dolore di lieve o media intensità e che sembra sia dovuta, almeno in parte, alla sua azione inibitoria sulla sintesi delle prostaglandine, rivolta prevalentemente alla ciclossigenasi-1 (COX-1) piuttosto che alla ciclossigenasi-2 (COX-2). Ciò si verifica sia a livello di varie strutture del Sistema Nervoso Centrale (SNC) coinvolte nella processazione della sensibilità dolorifica che a livello del Sistema Nervoso Periferico (SNP) (1).

Dati di efficacia: sono disponibili i risultati di un solo studio, controllato, randomizzato, in doppio cieco, cros-

sover (2) condotto su una popolazione di 106 bambini emicranici di età compresa tra 8 e 15,8 anni, in cui il paracetamolo è stato testato verso ibuprofene e placebo. Il dosaggio utilizzato è stato di 15 mg/kg e di 10 mg/kg rispettivamente per paracetamolo ed ibuprofene. Non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa tra i due farmaci relativamente alla riduzione di due gradi dell'intensità del dolore ad un'ora. Entrambi sono risultati tre volte più efficaci del placebo, anche relativamente alla risoluzione completa del dolore. L'ibuprofene si è dimostrato due volte più efficace nell'indurre una risoluzione completa dell'attacco a due ore rispetto al paracetamolo ed al placebo.

Dosi consigliate: 10-15 mg/Kg, ripetibile 3-4 volte/die fino ad un massimo di 60 mg/kg/die (3,4).

Eventi avversi: rush cutaneo, eritema, orticaria. Eccezionali casi di neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, necrosi epatica e renale (ingestioni massive).

Controindicazioni: ipersensibilità nota al paracetamolo o agli altri costituenti del prodotto, insufficienza epatocellulare. Il paracetamolo non deve essere somministrato a pazienti con grave anemia emolitica. È il farmaco di prima scelta in gravidanza (5).

1. Pini LA. Paracetamolo, da oltre un secolo protagonista della terapia antalgica. UTET Periodici. 1999.
2. Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*, 1997; 48: 103-107.
3. Gaudelus J, et al. Traitment des migraines de l'enfant. *Arch Pediatr*, 1996;3:728-731.
4. Wöber C, Wöber-Bingöl C. Clinical Management of young patients presenting with headache. *Funct Neurol*, 2000;15 (suppl):89-105.
5. Pfafferaath V, Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Safety*, 1998;19 (5): 383-388.

ACIDO ACETILSALICILICO (ASA)

Meccanismo d'azione: i possibili meccanismi alla base dell'azione antiemicranica dell'ASA includono il blocco irreversibile della sintesi delle prostaglandine attraverso l'inibizione dell'enzima cicloossigenasi, non specifica per le due isoforme, l'inibizione dello stravasamento plasmatico durale, l'aumento della sintesi cerebrale di serotonina, l'inibizione dell'attività di neuroni ipotalamici a funzione nocicettiva e dell'attività dei neuroni del nucleo caudato del trigemino.

Dose: 20 mg/kg.

Eventi avversi: Sindrome di Reye sotto i 12 anni, reazioni da ipersensibilità che includono broncospasmo, reazioni cutanee, tinnitus, trombocitopenia.

Precauzioni d'impiego: è controindicato in caso di gastropatie, asma, insufficienza epatica e renale, ipofosfatemia, deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, malattie emorragiche.

Osservazioni: nei bambini di età inferiore ai 12 anni deve

essere usato solo dopo aver consultato il medico ed aver valutato con lui il rapporto rischio/beneficio. Può essere prescritto con sicurezza oltre i 12 anni di età.

1. Lindsley CB. Uses of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Pediatrics. *AJDC*, 1993; Feb, 147: 229-236.
2. Graf WD, Riback PS. Pharmacologic Treatment of Recurrent Pediatric Headache. *Pediatric Annals*, 1995; Sept 24 (9): 477-484.
3. Grazzi L, et al. Pharmacological and behavioral treatment of pediatric migraine and tension-type headache. *Ital J Neurol Sci*, 1998; 19:56-64.
4. Hämäläinen ML. Migraine in Children. Guidelines for Treatment. *CNS Drugs*, 1998; Aug 10 (2): 105-117.

ALTRI FANS

(Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei)

Meccanismo d'azione: i FANS, attraverso l'azione inibitoria sulla sintesi delle prostaglandine sono indicati per il trattamento sintomatico di attacchi emicranici di intensità lieve-moderata; poiché la serotonina risulta quasi totalmente trasportata dalle piastrine, l'uso dei FANS, che ne antagonizzano l'aggregazione, può prevenire l'iniziale aumento della serotonina registrato all'inizio di un attacco emicranico (1, 2).

Dati di efficacia: per nessuno dei FANS sono stati condotti studi appropriati (controllati verso placebo) in pazienti con cefalea in età evolutiva, ad eccezione dell'ibuprofene per il quale sono disponibili i risultati di uno studio di confronto con paracetamolo e placebo che ne ha supportato l'efficacia (vedi paracetamolo).

Dosi consigliate: Ibuprofene: 10 mg/kg/die per via orale, dose massima di 600 mg/die; Nimesulide: 100 mg per 2/die per via orale, dose massima di 400 mg/die; Diclofenac: 100-150 mg/die per via orale; Indometacina: 100-200 mg/die per via orale; Ketorolac: 10 mg/die per via orale, dose massima 40 mg/die; Naprossene: 10 mg/kg/die per via orale; Piroxicam: 20 mg/die per via orale; Ketoprofene: 150-300 mg/die per via orale. Acido Mefenaminico, Acido Tolfenaminico, Pirprofene: farmaci non disponibili in Italia e con dosaggi non definiti per l'età evolutiva.

Eventi avversi: in età evolutiva, possono presentarsi, seppur raramente, gravi eventi avversi anche a basse dosi per l'assunzione saltuaria di questi farmaci (3). Gli eventi avversi consistono in sintomi gastrointestinali quali gastralgia, bruciori gastrici, nausea, vomito, raramente ulcera gastrica e duodenale. Rara è la comparsa di rash cutanei e reazioni orticarioidi, crisi asmatiche, reazioni di tipo anafilattico. Meno frequentemente sono stati registrati, quali eventi avversi, sonnolenza, astenia e un'alterazione della crasi ematica.

Osservazioni: l'uso quotidiano o quasi quotidiano di analgesici o FANS può portare alla cronicizzazione del dolore cefalico anche in soggetti in età evolutiva (4).

1. Pfafferaath V, Scherzer S. Analgesics and NSAIDs in the treatment of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 1995; Suppl 15:14-20.

- Bullock B, Tenenbein M. Emergency department management of pediatric migraine. *Pediatric Emergency Care*, 2000; 16 (3): 196-201.
- Smolinske SC, et al. Toxic effects of NSAIDs drugs in overdose. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationship. *Drug Safety*, 1990; 5:257-274.
- Silberstein SD, et al. Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 277-83.

FARMACI ANTIEMETICI

Meccanismo d'azione: la metoclopramide, la clorpromazina e la procloperazina sono antagonisti centrali della dopamina che producono un effetto antiemetico ed esplicano anche un effetto sedativo che può rivelarsi utile durante l'attacco emicranico.

Dati di efficacia: gran parte degli studi condotti sui pazienti emicranici adulti ha riguardato l'associazione tra FANS ed antiemetici, mentre quelli condotti utilizzando solo antiemetici hanno evidenziato solo un blando effetto antidolorifico. In età evolutiva esiste un unico studio sulla tollerabilità e l'efficacia della procloperazina nel trattamento dell'emicrania infantile non responsiva ai comuni trattamenti sintomatici (4). Si tratta di uno studio in aperto, retrospettivo, che prevedeva l'uso del farmaco per via endovenosa, su 20 bambini di età non precisata. Esso ha fornito risultati incoraggianti, ma necessita di essere confermato da ulteriori studi controllati. Per gli altri antiemetici non ci sono dati a riguardo.

Dosi consigliate: metoclopramide: 0,15-0,30 mg/Kg via orale, dose massima di 10 mg/die. La metoclopramide a questo dosaggio permette un buon controllo della nausea e del vomito nei bambini (1); si può prendere in considerazione una singola dose di metoclopramide (0,15-0,30 mg/Kg via orale) per prevenire il vomito e stimolare la motilità gastrica, e quindi l'assorbimento dell'analgescico (2); deve essere comunque somministrata con cautela per l'evenienza di eventi avversi anche a bassi dosaggi (3). Domperidone: 2-4 anni: 60 mg/die per via rettale, 4-6 anni: 90 mg/die per via rettale, >6 anni: 120 mg/die per via rettale; adulti: 10 mg per tre/die per via orale, gocce: 1,25 mg/5Kg/per tre/die. Procloperazina: 2,5-5 mg/die per via orale o via rettale. Clorpromazina: 1 mg/kg/ die per via orale. Prometazina: 2-5 anni: 10-15 mg/die per via orale, 5-10 anni: 15-25 mg/die per via orale.

Eventi avversi: oltre alla sedazione, possono presentarsi segni extrapiramidali, di tipo distonico, discinesie tardive ed ipotensione ortostatica, specie se vengono effettuate più somministrazioni.

Osservazioni: si possono utilizzare farmaci antiemetici come adiuvanti. Si raccomanda di seguire scrupolosamente la normativa ministeriale per l'uso delle fenotiazine in età evolutiva.

- Welborn CA. Pediatric Migraine. *Emergency medicine Clinics of North America*. Aug 1997, vol 15, numb 3. 625-636.
- Hämäläinen ML. Migraine in Children. *Guidelines for Treatment*. *CNS Drugs*, 1998; Aug 10 (2): 105-117.
- Gatrad AR. Dystonic reactions to metoclopramide. *Dev Med Child Neurol*, 1986;18: 767-769.

- Kabbouche MA, et al. Tolerability and effectiveness of procloperazide for intractable migraine in children. *Pediatrics*, 2001 Apr;107(4):E62.

AGONISTI 5-HT_{1B/1D} (TRIPTANI)

Meccanismo d'azione: i triptani hanno un'azione specifica agonista sui recettori 5-HT_{1B/1D} ed esplicano la loro attività antiemicranica mediante l'inibizione della depolarizzazione di fibre sensitive trigeminali, del rilascio di neuropeptidi vasoattivi (CGRP) e la vasocostrizione prevalente a livello dei vasi cefalici. I nuovi triptani in grado di attraversare la barriera emato-encefalica hanno un effetto inibitorio sull'attività neuronale dei nuclei centrali coinvolti nella processazione dell'informazione dolorifica, in particolare il nucleo caudale del trigemino.

L'efficacia dei triptani si esplica sia sul sintomo dolore, sia sulla riduzione dei sintomi associati (nausea, vomito, fono e fotofobia). In età evolutiva i vari triptani possono presentare caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche e una tollerabilità diverse da quelle rilevate nell'adulto. Solo uno studio a riguardo è stato effettuato relativamente allo zolmitriptan. In questo studio effettuato su 21 adolescenti e 18 adulti (con o senza storia di emicrania), è emerso che, per il gruppo degli adolescenti l'emivita del farmaco era di 3 ore, a differenza di quella rilevata nell'adulto che era pari a 3 ore e tre quarti; tale differenza è probabilmente dovuta ad una più veloce eliminazione del farmaco in età giovanile (1).

Un altro aspetto da tenere in considerazione è l'effetto dei triptani sul sistema neuroendocrino. Sono stati effettuati a riguardo diversi studi con il sumatriptan che, somministrato a soggetti sani si è rivelato in grado di incrementare le concentrazioni di beta-endorfine e cortisolo, confermando così la sua capacità di interferire con l'asse ipofisi-surrene (2), anche se i dati relativi al cortisolo in letteratura non sono concordi (3,5); l'azione del sumatriptan su recettori 5-HT_{1D} postsinaptici si esplica anche su altre funzioni neuroendocrine come la stimolazione al rilascio di GH (3,4) e l'inibizione del rilascio di ACTH e prolattina (3,5). Anche lo zolmitriptan sarebbe in grado di incrementare la secrezione di GH come suggerito da dati recenti sull'animale e sull'uomo (6,7,8). Gli effetti dei triptani sugli ormoni ipofisari potrebbero avere delle peculiarità nel giovane paziente, che lo contraddistinguono rispetto all'adulto, in quanto ormoni come il GH, l'ACTH ed il cortisolo, e la prolattina svolgono un ruolo fondamentale nel processo di crescita e maturazione dell'individuo; su tali aspetti è necessario un più preciso approfondimento in età evolutiva.

Eventi avversi comuni a tutti i triptani: gli eventi avversi riscontrati non sono differenti da quelli conosciuti negli adulti per natura, frequenza o intensità. Essi includono astenia, sensazione di sbandamento, vertigini, secchezza della bocca, torpore, arrossamento, sensazione di caldo.

Controindicazioni: ipersensibilità nota verso uno dei componenti del prodotto, patologia vascolare ischemica, insufficienza epatica e renale grave, ipertensione non controllata, trattamento con derivati dell'ergot, altri agonisti dei recettori 5-HT_{1B} e IMAO.

Osservazioni: questi farmaci non sono stati attualmente autorizzati dal Ministero della Salute per pazienti con età inferiore ai 18 anni.

1. Dixon R, et al. A comparison of the pharmacokinetics and tolerability of the novel antimigraine compound in adolescent and adult. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1999; 9(1):35-42.
2. Facchinetti F, Nappi RE, Sances G, Fioroni L, Nappi G, Genazzani AR. The neuroendocrine effects of sumatriptan, a specific ligand for 5-HT₁-like receptors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 Feb;40.
3. Herdman JR, Delva NJ, Hockney RE, Campling GM, Cowen PJ. Neuroendocrine effects of sumatriptan. *Psychopharmacology (Berl)* 1994 Jan;113.
4. Pinessi L, Rainero I, Savi L, Valfre W, Limone P, Calvelli P, Del Rizzo P, Gianotti L, Taliano M, Ghigo E, Arvat E. Effects of subcutaneous sumatriptan on plasma growth hormone concentrations in migraine patients. *Cephalalgia* 2000 May;20(4):223-7.
5. Rainero I, Valfre W, Savi L, Gentile S, Pinessi L, Gianotti L, Arvat E, Ghigo E, Del Rizzo P, Calvelli P, Limone P. Neuroendocrine effects of subcutaneous sumatriptan in patients with migraine. *J Endocrinol Invest* 2001 May;24.
6. Whale R, Bhagwagar Z, Cowen PJ. Zolmitriptan-induces growth hormone release in humans: mediation by 5-HT_{1D} receptors?. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Jul;145.
7. Valverde I, Penalva A, Dieguez C. Influence of different serotonin receptor subtypes on growth hormone secretion. *Neuroendocrinology* 2000 Feb;71.
8. Moeller FG, Bjork JM, Dougherty DM, Van de Kar LD, Marsh DM, Swann AC. Low dose zolmitriptan as a 5-HT neuroendocrine challenge agent in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2000 Aug;25.

Sumatriptan

Dati di efficacia:

– *Sumatriptan per via orale:* uno studio condotto nel 1995 (1) ha evidenziato la buona tollerabilità del sumatriptan somministrato per via orale a 194 ragazzi affetti da emicrania di età compresa tra 11 e 18 anni, con eventi avversi simili all'adulto, anche se l'efficacia verso placebo non è risultata statisticamente significativa. In uno studio in doppio cieco verso placebo è stato somministrato sumatriptan in compresse a un gruppo di 23 bambini di età compresa tra gli 8,3 e i 16,4 anni, somministrando al di sotto dei 12 anni 50 mg e 100 mg ai pazienti di età superiore (2). La risposta nel primo gruppo si è dimostrata inferiore a quella rilevata nel secondo, in termini di percentuale sia di riduzione che di scomparsa del dolore a due ore. Una buona tollerabilità alla combinazione sumatriptan e naratriptan (3) è stata dimostrata in un campione di adolescenti; nonostante ciò, non è stata dimostrata un'efficacia significativamente superiore rispetto al placebo o, nei pochi casi in cui questa è stata rilevata, la differenza di efficacia rispetto al placebo era minore di quella osservata in pazienti adulti. Negli adolescenti la riduzione del dolore cefalico a due ore in seguito alla somministrazione del placebo si è rivelata molto alta, forse per la più breve durata degli attacchi rispetto a quanto rilevato nei pazienti adulti. Gli eventi avversi riscontrati sono stati nausea e vomito.

– *Sumatriptan spray nasale:* in uno studio in doppio cieco verso placebo, condotto su 510 bambini di età compresa tra i 12 e 17 anni, utilizzando differenti dosaggi (20 mg o 5 mg) di sumatriptan spray nasale nel trattamento di attacchi emicranici, sono stati valutati a 2 ore dalla somministrazione il sollievo della sintomatologia dolorosa cefalalgica e la scomparsa di sintomi di accompagnamento. Tale risposta era significativamente superiore rispetto a quella ottenuta con pla-

cebo solo per la dose di 20 mg, mentre non lo era per la dose di 5 mg (4). In uno studio prospettico multicentrico in aperto con follow-up di un anno è stato somministrato sumatriptan spray nasale alla dose di 5,10 e 20 mg a 437 bambini di età compresa tra i 12 e i 17 anni affetti da emicrania senza e con aura. È stata evidenziata una risposta positiva con diminuzione della cefalea a 2 ore del 76% nei pazienti che hanno assunto la dose di 10 mg e del 72% per quelli che hanno assunto 20 mg. Erano liberi dal dolore a 2 ore il 43% dei pazienti trattati con 10 mg e il 40% di quelli trattati con 20 mg (5). In un altro lavoro (6), che ha coinvolto 10 bambini dai 5 ai 12 anni, è stato osservato, dopo la somministrazione di sumatriptan spray nasale, in 7 bambini su 8 (i rimanenti due sono stati valutati solo per quanto riguardava la tollerabilità del farmaco) la scomparsa del dolore dopo 45 minuti e la riduzione della metà dell'intensità del dolore cefalico dopo 15 minuti. Uno studio del 1999 (7) condotto su 14 bambini di età compresa tra 6,4 e 9,8 anni, ed un più recente studio (2001) (8) sull'uso di sumatriptan spray nasale in 653 ragazzi tra 12 e 17 anni, hanno dimostrato che solo la dose di 20 mg ha un effetto significativamente maggiore sia sul dolore che sui sintomi di accompagnamento (fonofobia e fotofobia) rispetto al placebo, mentre ciò non si evidenziava per la dose più bassa.

– *Sumatriptan sottocute:* è presente in letteratura un solo studio (9) in aperto condotto su 50 pazienti di età compresa tra i 6 e i 18 anni, utilizzando sumatriptan alla dose di 0,06 mg/Kg s.c.. Il 26% dei pazienti ha presentato una efficacia significativa dopo 30 minuti, il 46% dopo 60 minuti con aggiunta di un altro 6% tra 1 e 2 ore; il 91% dei pazienti maschi ebbe una risposta significativa al farmaco rispetto al 68% delle femmine.

Dosi consigliate: 50-100 mg per os, 5-20 mg spray nasale, 0,06 mg/kg sottocute (max 6 mg).

Eventi avversi: cattivo sapore in bocca, talvolta bruciore, prurito cutaneo o della mucosa nasale se si è usato lo spray nasale, sensazione di costrizione toracica, rare reazioni di ipersensibilità.

1. Korsgaard AG. The tolerability, safety and efficacy of oral sumatriptan 50 mg and 100 mg for the acute treatment of migraine in adolescent. *Cephalalgia*, 1995, Suppl 16.
2. Hämmäläinen ML, et al. Sumatriptan for migraine attacks in children: A randomized placebo-controlled study. *Neurology*, 1997; 48:1100-1103.
3. Salonen R. Sumatriptan and Naratriptan Tablets in Adolescent Migraine. *Atti del IV International Congress on Headache in Childhood and Adolescence*. Turku, Finland, 1999.
4. Rapoport A. Sumatriptan Nasal Spray: An Effective, Well-Tolerated Therapy for Migraine in Adolescents. *Atti del IV International Congress on Headache in Childhood and Adolescence*. Turku, Finland, 1999.
5. Rothner AD, Winner P, et al. One-year tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. *Clin Ther* 2000 Dec; 22 (12): 1533-46.
6. Hershey AD, et al. Effectiveness of Nasal Sumatriptan in 5-to 12-Year-old Children. *Headache*, 2001; 41:693-697.
7. Ueberall MA, Wenzell D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology*, 1999; Apr 22, 52 (/): 1507-10.
8. Winner P, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2001; Sept 108 (3): 817.
9. Linder SL. Subcutaneous sumatriptan in clinical setting: the first 50 consecutive patients with acute migraine in a pediatric neurology office practice. *Headache*, 1996;36:419-422.

Zolmitriptan

Dati di efficacia: il trattamento di attacchi di emicrania in 38 pazienti tra i 12 e i 17 anni con zolmitriptan (primi 2 attacchi con dosi di 2,5 mg, i successivi con dosi di 2,5 mg o 5 mg a discrezione del paziente) ha portato una diminuzione del dolore a due ore nell'80% dei casi ed una cessazione dello stesso nel 66%. Il confronto tra chi aveva assunto successivamente la dose minore e chi aveva assunto la dose più elevata, ha dimostrato una maggiore percentuale di successo con la dose più bassa. Occorre far notare a questo proposito che, nella maggior parte dei casi, i pazienti ricorrevano alla dose di 5 mg quando l'intensità della cefalea era particolarmente severa e questo può aver condizionato i risultati ottenuti (1). In un ulteriore studio non sono state riscontrate differenze significative di efficacia nell'utilizzo dello zolmitriptan nel trattamento di attacchi emicranici su una popolazione adulta e su una di adolescenti. Anche in questo caso i pazienti, dopo aver trattato i primi due attacchi con 2,5 mg di zolmitriptan, potevano scegliere se assumere nei successivi attacchi 2,5 mg o 5 mg. Come nello studio precedente, l'utilizzo della dose più bassa si associa ad una maggior percentuale di successi (2).

In uno studio in aperto multicentrico condotto su adulti e adolescenti emicranici trattati con zolmitriptan 2,5 mg per i primi 2 attacchi e 2,5-5 mg per i successivi, nel gruppo degli adolescenti lo zolmitriptan ha dimostrato un'elevata efficacia che si manteneva nell'uso a lungo termine (3).

Dosi consigliate: 2,5 - 5 mg per os.

Eventi avversi: nausea, vomito, pesantezza agli arti, tensione alla faringe, al collo, agli arti ed al torace, parestesie, disestesie, mialgie.

1. Linder SL, Dowson AJ. Zolmitriptan provides effective migraine relief in adolescents. *International Journal of Clinical Practice*, 2000; 54(7):466-469.
2. Dowson AJ, et al. Efficacy and tolerability of 'Zomig' in adolescent migraine. *Cephalalgia*, 1998, 18(6): 406-7.
3. Mauskoup A, et al. Zolmitriptan is effective for the treatment of persistent and recurrent migraine headache. *Curr Med Res Opin*, 1999;15(4):282-289.

Eletriptan

Dati di efficacia: in uno studio (1) in doppio cieco verso placebo, condotto su 274 bambini di età compresa tra 12 e 17 anni, in cui è stato utilizzato eletriptan alla dose di 40 mg, non è stata riscontrata una differenza significativa tra eletriptan e placebo per quanto riguarda la diminuzione e la scomparsa del dolore a 2 ore, mentre in una analisi post-hoc è stata osservata una efficacia statisticamente maggiore dell'eletriptan nel ridurre la ricorrenza della cefalea rispetto al placebo.

Dose consigliata: 40 mg per os.

Eventi avversi: nausea dolori addominali.

1. Pitman V. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan 40 mg for the treatment of acute migraine in adolescent (12-17 years). 42nd Meeting of American Headache Society.

Rizatriptan

Dati di efficacia: In uno studio (1) in doppio cieco la dose più bassa di rizatriptan (5 mg) o placebo sono stati sommi-

nistrati a 296 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da emicrania. Non è stata osservata una differenza significativa rispetto al placebo per quanto riguarda la cessazione del dolore a 2 ore, mentre tale efficacia era più evidente sulla disabilità funzionale a 2 ore e sulla risposta della cefalea a 3 ore.

Dose consigliata: 5 mg per os.

Eventi avversi: dolori addominali e toracici, palpitazioni, nausea, vomito, diarrea, insonnia, tremore, nervosismo, confusione mentale, prurito, orticaria, offuscamento visivo.

1. Winner P, et al. Clinical Profile of Rizatriptan 5 mg in Adolescent Migraine. *Neurology* 54, A268 (Suppl 3): Apr 2000.

Naratriptan

In uno studio in cui il naratriptan idrocloruro è stato somministrato per via orale alla dose di 0,25 mg su soggetti emicranici di età comprese tra 12 e 18 anni, non è emersa una superiorità dei parametri di efficacia del farmaco rispetto al placebo.

1. Salonen R. Sumatriptan and Naratriptan Tablets in Adolescent Migraine. *Atti del IV International Congress on Headache in Childhood and Adolescence*. Turku, Finland, 1999.

DERIVATI DELL'ERGOT

Diidroergotamina mesilato

Meccanismo d'azione: gli ergot-derivati hanno azione di agonisti parziali dei recettori alfa-adrenergici, in minor misura dei beta-adrenergici, e dei recettori dopaminergici D₁/D₂. I molteplici effetti farmacologici di questa categoria hanno reso complessa la definizione del loro meccanismo d'azione come farmaci antiemicranici, sebbene esso sembra consistere principalmente nell'induzione di una costrizione dei vasi cefalici. La diidroergotamina (DHE) è un potente agonista serotoninergico con i recettori 5-HT₁ e 5-HT₂ coinvolti nella modulazione del dolore nell'attacco emicranico; possiede una notevole affinità per i recettori 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, come il sumatriptan, come pure per i recettori 5-HT_{1D}; una notevole concentrazione di recettori 5-HT è stata evidenziata a livello del nucleo del rafe dorsale, dove la molecola DHE si lega inducendo un incremento della concentrazione di serotonina.

Dati di efficacia: esistono diversi studi che hanno dimostrato nell'adulto l'efficacia della somministrazione endovenosa di DHE nel trattamento di attacchi emicranici in Dipartimenti di Emergenza. Sono presenti in letteratura due studi in aperto che hanno esaminato l'uso della DHE nel trattamento dell'attacco emicranico che comprendevano pazienti in età evolutiva, di cui uno (1), seppur ben condotto, includeva pazienti da 13 a 70 anni; l'altro (2), condotto su 30 pazienti di età compresa tra i 6 ed i 22 anni che ha valutato l'efficacia della somministrazione endovenosa di DHE associata a metoclopramide per os, ha evidenziato una buona risposta nell'80% dei pazienti studiati. Un solo studio, in doppio cieco, controllato, verso placebo in cross-over, è stato condotto su 12 bambini emicranici con

diidroergotamina per via orale ed è stata registrata un'efficacia significativa del farmaco rispetto al placebo (3).

Dosi consigliate: da 0,1 a 0,5 mg im o ev, 1-3 mg/die per os.

Eventi avversi: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali.

Controindicazioni: insufficienza coronarica o arteriosa periferica, ipertensione, insufficienza epatica e renale, ipersensibilità agli ergot.

Osservazioni: è preferibile il suo uso dopo i 12 anni. L'uso concomitante di eritromicina o triacetiloleandomicina può inibire il metabolismo della diidroergotamina.

1. Winner P, et al. Office-Based Treatment of Acute Migraine With Dihydroergotamine Mesylate. *Headache*, 1993;33:471-475.
2. Linder SL. Treatment of Childhood headache with dihydroergotamine mesylate. *Headache*, 1994, Nov-Dec; 34 (10): 578-80.
3. Hämäläinen ML, et al. Oral Dihydroergotamine for therapy resistant migraine attacks in children. *Pediatr Neurol*, 1997;16(2):114-117.

Ergotamina e caffeina

Dati di efficacia non disponibili in età evolutiva.

Tabella 1. FARMACI PER L'ATTACCO DI EMICRANIA IN ETÀ EVOLUTIVA

FARMACO DOSE VIA DI SOMMINISTRAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	EFFETTO SCIENTIFICO	VALUTAZIONE CLINICA	EVENTI AVVERSI	OSSERVAZIONI
PARACETAMOLO 10-15 mg/Kg per via orale, ripetibile 3-4 volte/die fino ad un massimo di 60 mg/kg/die.	A	++	+++	Rush cutaneo, eritema, orticaria.	<i>Controindicazioni:</i> ipersensibilità nota al paracetamolo o agli altri costituenti del prodotto, insufficienza epato cellulare, grave anemia emolitica.
ACIDO ACETILSALICILICO 20 mg/kg/die per via orale	C	ND	+++	Sindrome di Reye. Reazioni da ipersensibilità (tinnitus, trombocitopenia, spasmi bronchiali, reazioni cutanee).	<i>Controindicazioni:</i> malattie emorragiche, insufficienza epatica e renale, ipofosfatemia, deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi.
ALTRI FANS					
Ibuprofene 10 mg/kg/die per via orale, dose massima di 600 mg/die.	A	+++	+++	Gastralgia, bruciori gastrici, nausea, vomito, raramente ulcera gastrica e duodenale, rash cutanei e reazioni orticarioidi, crisi asmatiche, reazioni di tipo anafilattico.	L'assunzione quotidiana o quasi quotidiana di analgesici o FANS può portare alla cronicizzazione del dolore cefalico, anche in soggetti in età evolutiva. <u>Controindicato al di sotto dei 12 anni.§</u>
Nimesulide 100 mg per 2/die per via orale, dose massima di 400 mg/die.	C	ND	++	Vedi sopra	<u>Controindicato al di sotto dei 12 anni.§</u>
Diclofenac 100-150 mg/die per via orale.	C	ND	?	Vedi sopra	<u>Controindicato al di sotto dei 14 anni.§</u>
Indometacina 100-200 mg/die per via orale.	C	ND	?	Vedi sopra	<u>Controindicato al di sotto dei 14 anni.§</u>
Ketorolac 10 mg/die per via orale, dose massima 40 mg/die.	C	ND	?	Vedi sopra	<u>Controindicato al di sotto dei 16 anni.§</u>
Naprossene 10 mg/kg/die per via orale.	C	ND	+	Vedi sopra	<u>Usò non previsto in età pediatrica.§</u>
Piroxicam 20 mg/die per via orale.	C	ND	+	Vedi sopra	<u>Controindicato nell'infanzia.§</u>

FARMACO DOSE VIA DI SOMMINISTRAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	EFFETTO SCIENTIFICO	VALUTAZIONE CLINICA	EVENTI AVVERSI	OSSERVAZIONI
Ketoprofene 150-300 mg/die per via orale.	C	ND	?	Vedi sopra	Controindicato in età pediatrica.§
Acido Mefenaminico Acido Tolfenaminico Pirprofene	–	–	–	Vedi sopra	FARMACI NON DISPONIBILI IN ITALIA
FARMACI ANTIEMETICI					
Metoclopramide 0,15-0,30 mg/Kg via orale, dose massima di 10 mg/die.	C	ND	++	Sonnolenza, segni extrapiramidali, di tipo distonico, discinesie tardive ed ipotensione ortostatica.	La metoclopramide deve essere somministrata con cautela per l'evenienza di eventi avversi anche a bassi dosaggi. Uso frequente, ma non ci sono studi.
Domperidone 2-4 anni: 60 mg/die per via rettale. 4-6 anni: 90 mg/die per via rettale. >6 anni: 120 mg/die per via rettale. Adulti: 10 mg per tre/die per via orale. Gocce: 1,25 mg/5Kg/per tre/die.	C	ND	++	Eosinofilia, eruzioni cutanee, disturbi gastroenterici, il farmaco non attraversa la barriera emato-encefalica e non è in grado di dare disturbi extrapiramidali.	Non utilizzare al di sotto di un anno di età.§
Proclorperazina 2,5-5 mg/die per via orale o via rettale.	B	+	?	Vedi metoclopramide	Non utilizzare sotto i 2 anni.§
Clorpromazina 1mg/kg/die per via orale.	C	ND	?	Vedi metoclopramide	Controindicato nella prima infanzia.§
Prometazina 2-5 anni: 10-15 mg/die per via orale. 5-10 anni: 15-25 mg/die per via orale.	C	ND	?	Vedi metoclopramide	Controindicato sotto i 2 anni.§
AGONISTI 5-HT_{1B/1D} (TRIPTANI)					
Sumatriptan 50-100 mg per via orale.	A	+	?	Eventi avversi comuni a tutti i triptani: astenia, capogiro, sbandamento, vertigini, secchezza delle fauci, torpore, arrossamento, sensazione di caldo. Cattivo sapore in bocca, talvolta bruciore, prurito cutaneo o della mucosa nasale se si è usato lo spray nasale, sensazione di costrizione toracica, rare reazioni di ipersensibilità.	<i>Controindicazioni:</i> ipersensibilità nota verso uno dei componenti del prodotto, patologia vascolare ischemica, insufficienza epatica e renale grave, ipertensione non controllata, trattamento con derivati dell'ergot, altri agonisti dei recettori 5-HT _{1B} e IMAO.
5-20 mg spray nasale.	A	++	?		
0,06 mg/kg/die sottocute, dose massima di 6 mg/die.	B	+	?		

FARMACO DOSE VIA DI SOMMINISTRAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	EFFETTO SCIENTIFICO	VALUTAZIONE CLINICA	EVENTI AVVERSI	OSSERVAZIONI
Zolmitriptan 2,5 - 5 mg/die per via orale.	B	++	?	Nausea, vomito, pesantezza agli arti, tensione alla faringe, al collo, agli arti ed al torace, parestesie, disestesie, mialgie.	Vedi sopra
Eletriptan 40 mg/die per via orale.	A	+	?	Nausea, dolori addominali.	Vedi sopra
Rizatriptan 5 mg/die per via orale.	A	+	?	Dolori addominali e toracici, palpi- tazioni, nausea, vomito, diarrea, insonnia, tremore, nervosismo, confu- sione mentale, prurito, orticaria, offuscamento visivo.	Vedi sopra
Naratriptan il naratriptan idrocloruro è stato somministrato per via orale alla dose di 0,25 mg.	A	+	?	nausea, vomito, cefalea.	Vedi sopra
DERIVATI DELL'ERGOT Diidroergotamina mesilato 0,1-0,5 mg/die e.v. 1 mg/die e.v. 1-3 mg/die per via orale	B B A	+ + ++	? ? ?	nausea, vomito, diarrea, dolori addominali.	È preferibile la sua utilizzazione dopo i 12 anni. <i>Controindicazioni:</i> insufficienza coronarica o arteriosa periferica, ipertensione, insufficienza epatica e renale, ipersensibilità agli ergot. L'uso concomitante di eritromicina o triacetiloleando- micina può inibire il metabolismo della diidroergotamina. L'impiego simultaneo di troleandomicina, eritromicina, josamicina e di ergotamina può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di ergotamina.
Ergotamina + caffeina	C	ND	?		

§ = come riportato nel foglio illustrativo del prodotto.

RAGGRUPPAMENTO DEI FARMACI PER LA TERAPIA DI ATTACCO DELL'EMICRANIA GIOVANILE IN BASE AL LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE

GRUPPO I	GRUPPO II	GRUPPO III	GRUPPO IVa	GRUPPO IVb
ASA° Ibuprofene° Paracetamolo	Domperidone Metoclopramide	Diidroergotamina mesilato per os Nimesulide°	Naprossene Piroxicam	Clorpromazina Diclofenac°° Ergotamina + Caffeina Indometacina°° Ketoprofene Ketorolac°°° Procloperazina Prometazina

Età limite: ° = sopra i 12 anni. °° = sopra i 14 anni. °°° = sopra i 16 anni.

IPOTESI DI RACCOMANDAZIONE DI FARMACI AL MOMENTO ATTUALE NON IN USO IN ITALIA, MA UTILIZZATI IN ALTRI PAESI PER IL TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA GIOVANILE

GRUPPO I	GRUPPO II	GRUPPO III	GRUPPO IVa	GRUPPO IVb
Sumatriptan spray nasale**	Rizatriptan** Zolmitriptan**	Diidroergotamina mesilato ev*** Eletriptan** Naratriptan**/** Sumatriptan os**	Sumatriptan sc**	Acido Mefenaminico*** Acido Tolfenaminico*** Pirprofene***

= farmaci che non hanno l'autorizzazione da parte del Ministero della Sanità per l'uso sotto i 18 anni. *= farmaco non in commercio in Italia

TERAPIA DI PROFILASSI DELL'EMICRANIA IN ETÀ EVOLUTIVA

INTRODUZIONE

La revisione dei lavori prodotti in tema di terapia preventiva dell'emicrania in età infantile ed adolescenziale ha messo in luce:

1. L'inconfutabile rilevanza, anche per la profilassi, dell'effetto placebo;
2. Il fatto che molti dei farmaci per i quali esiste una forte evidenza scientifica di efficacia negli adulti non sono stati testati adeguatamente nei bambini.

In questi ultimi sono stati privilegiati gli studi riguardanti i farmaci sintomatici soprattutto per motivazioni di tipo culturale che inducono ad una certa cautela quando si tratta di somministrare farmaci per periodi più o meno prolungati a soggetti in età evolutiva.

PRINCIPI GENERALI

Il trattamento profilattico va intrapreso se si verifica una delle seguenti condizioni:

- a. i pazienti presentano più di quattro attacchi al mese;
- b. le crisi durano più di 4 ore;
- c. l'intensità delle crisi è medio-grave;
- d. non si ottiene una risposta soddisfacente con la sola terapia sintomatica;
- e. la terapia sintomatica produce eventi avversi inaccettabili.

Gli obiettivi della terapia profilattica sono:

- a. ridurre la frequenza e l'intensità delle crisi;
- b. ridurre il grado di disabilità e migliorare la qualità di vita del paziente;
- c. evitare l'eccessivo ricorso a farmaci sintomatici.

Per intraprendere una terapia di profilassi, è necessario un periodo di almeno due mesi di osservazione preliminare, basato sulla compilazione della carta diario su cui andranno annotate la frequenza, l'intensità e la durata del dolore e la presenza di sintomi di accompagnamento, il consumo di analgesici e di altri eventuali farmaci (tipo, numero, tempi e via di somministrazione). Per le ragazze in età post-puberale è necessaria l'annotazione del periodo mestruale, al fine di individuare i casi di emicrania correlata al ciclo mestruale e i casi di emicrania mestruale vera, ad esclusiva ricorrenza catameniale. È indispensabile utilizzare il diario della cefalea anche nel corso del trattamento di profilassi, sia per evidenziare la presenza di eventuali crisi residue a cui riservare la terapia sintomatica, che per valutare gli eventi avversi legati alla terapia preventiva.

Prima di iniziare un trattamento farmacologico è opportuno osservare alcune regole comportamentali che possono di per sé migliorare la cefalea: imparare a riconoscere eventuali fattori scatenanti e ad evitarli, se possibile, seguire una alimentazione bilanciata, dormire adeguatamente, eliminare

l'uso di caffeina (ad es, bevande a base di cola), non saltare i pasti, effettuare una regolare attività fisica.

È necessario discutere e concordare il piano terapeutico con la famiglia, fornendo dettagliate informazioni sui possibili risultati della terapia, volte ad orientarne le aspettative, a garanzia di una buona compliance del giovane paziente emicranico.

Lo schema raccomandato è quello di cicli di terapia di almeno 3 mesi, separati da intervalli di 1-2 mesi. In presenza di un'emicrania mestruale vera, con crisi particolarmente intense, disabilitanti e resistenti ai sintomatici, che durino più di tre giorni, è consigliabile effettuare una "miniprofilassi" limitata al periodo primestruale.

È preferibile utilizzare i farmaci di profilassi in monoterapia. Se il paziente è già in terapia con altri farmaci di profilassi, è opportuno osservare un periodo di wash-out farmacologico prima di iniziare un nuovo trattamento.

La scelta del farmaco di profilassi deve tener conto, oltre che della cefalea, anche di eventuali patologie associate, privilegiando farmaci che possano risultare efficaci in entrambe le patologie (es. flunarizina nell'emicrania associata a disturbi ansiosi, amitriptilina se coesistono disturbi depressivi, valproato se coesiste epilessia) ed evitando quelli che possono peggiorare il disturbo associato (es: flunarizina nell'emicrania associata a depressione, propranololo se coesiste allergia e/o asma, amitriptilina se coesiste epilessia).

1. Lanzi G, Balottin U, Zambrino CA, Cernibori A, Del Bene E, Gallai V, Guidetti V, Sorge F. Linee guida e raccomandazioni per il trattamento dell'emicrania in età evolutiva *Confinia Cephalalgia*, 1996, volume 5, n. 17-27.
2. Lanzi G, Balottin U, Zambrino CA, Cernibori A, Del Bene E, Gallai V, Guidetti V, Sorge F. Guidelines and recommendations for the treatment of migraine in paediatric and adolescent patients. *Functional Neurology* 1996, XI, 5, 269-275.

CALCIO-ANTAGONISTI

Meccanismo d'azione: i meccanismi riconosciuti alla base dell'azione dei calcio-antagonisti includono l'azione vasodilatatoria, la prevenzione dell'ipossia e dell'ingresso di ioni calcio nella cellula, l'effetto su vari sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella processazione della informazione dolorifica. L'effetto di questi farmaci si manifesta gradualmente. Un uso prolungato e dosaggi elevati facilita la comparsa di effetti collaterali. Non è consigliabile la somministrazione di calcio-antagonisti in pazienti con malattia depressiva pregressa o in atto, cardiopatie aritmiche, obesità, insufficienza epatica, disturbi piramidali.

Dati di efficacia: sono disponibili dati di efficacia su pazienti emicranici in età evolutiva per la flunarizina e la nimodipina.

Osservazioni: i calcioantagonisti sono controindicati sotto i 12 anni.

Flunarizina

Dati di efficacia: due studi in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in età evolutiva hanno mostrato

una significativa riduzione della frequenza e della durata della cefalea, dopo un trattamento rispettivamente di 4 ed 8 mesi (1,2). Un terzo studio in doppio cieco (3-4), che ha confrontato l'efficacia della flunarizina con quella di basse dosi di aspirina nei bambini, somministrate per tre mesi, ha evidenziato una riduzione della frequenza della cefalea nel 71% dei casi, senza differenze tra i due trattamenti. Un quarto studio, sempre in doppio cieco, ha messo a confronto la flunarizina con il propranololo per un periodo non precisato, senza mostrare differenze sostanziali di efficacia (5). Numerosi altri studi, in aperto o retrospettivi, hanno confermato l'efficacia di questo farmaco nella profilassi dell'emicrania in età evolutiva (6-11) anche a dosi inferiori ai 5 mg (4). Guidetti et al. (1987) non hanno rilevato, in uno studio aperto, condotto su pazienti emicranici in trattamento con flunarizina, una significativa interferenza di questo farmaco con l'attività endocrina di ipofisi e delle cellule beta-pancreatiche (12) contrariamente a quanto precedentemente affermato (13).

Dosi consigliate: 3-5 mg/die, in un'unica somministrazione serale.

Eventi avversi: sonnolenza, aumento ponderale.

1. Sorge F, Marano E. Flunarizine vs placebo in childhood migraine, a double blind study. *Cephalalgia*, 5(suppl. 2), 1985, 145-148.
2. Sorge F, De Simone R, Marano E, Orefice G, Carrieri P. Efficacy of flunarizine. *Cephalalgia*, 1988, 8: 1-6.
3. Pothmann R. Calcium antagonist flunarizine vs low-dose acetylsalicylic acid: a double blind study. *Cephalalgia* 1987, 7 suppl. 6 385-386.
4. Pothmann R. Migraine prophylaxis with calcium antagonist flunarizine and acetylsalicylic acid: a double blind study. In: Tyler DC, Krane EJ (eds). *Advances in Pain Research Therapy*, vol. 15, Raven Press, New York, 1990 p. 221-295.
5. Lutschg J, Vassella F. The treatment of juvenile migraine using flunarizine or propranolol. *Schweiz Med Wochenschr* 1990 Nov 17;120 (46):1731-36.
6. Krymchantowski VA, Nobre ME, Moreira P. Low-dose flunarizine for the prevention of migraine in children. *Headache Quarterly*, 2000, 11:2: 119-121.
7. Ferriere G. Flunarizine in the prophylactic treatment of paediatric migraine. *Cephalalgia*, 5 (suppl.3) 1985, 176-177.
8. Del Bene E, Gatto G, Poggioni M. Clinical and pharmacological investigation in flunarizine treated migrainous children. *Collegium Internazionale Neuropsychopharmacologicum*, 1984; 51
9. Castellana M, Carini U, Caprici G, Mazzocchi B. Calcium entry blockers in the treatment of primary headache in childhood: our experience with flunarizine and nimodipine. In: Lanzi G, Balottin U, Cernibori A (eds). *Headache in Children and Adolescent*, Excerpta Med. Intern Congr. Series 833, 349-352 Elsevier, 1989.
10. Martinez LI, Fernandez JH, Manjon-Cabeza RA. Flunarizine or dihydroergotamine in the treatment of migraine in childhood. A randomized study of 50 patients. *An Esp Pediatr.*, 1990, 32:213-218.
11. Al Deeb SM, Biary N, Bahou Y, Al Jaber M, Khoja W. Headache, 32:461-462 1992 32/9.
12. Guidetti V, Moscato D, Ottaviano S, Fiorentino D, Fornara R. Flunarizine and migraine in childhood. *Cephalalgia*, 1987, 7: 263-266.
13. Cortelli P, Santucci M, Rigetti F, Pirazzoli P, Albani F, Baldrafi A, De Carolis P, Baruzzi A, Sacquegnia T, Cacciari E. Hormonal and metabolic changes induced by flunarizine therapy. *Cephalalgia* 5 (suppl. 3): 358-359, 1985.

Nimodipina

Meccanismo d'azione: la nimodipina è un calcio-antagonista selettivo per i canali lenti del calcio, appartenente alla classe II (nifedipina-like), con azione selettiva sulla muscolatura liscia dei vasi cerebrali, senza significativi effetti periferici e con probabile effetto inibitorio sul rilascio di diversi neurotrasmettitori.

Dati di efficacia: uno studio volto a verificarne l'efficacia nella profilassi dell'emicrania giovanile ha riguardato il confronto fra nimodipina e flunarizina dopo un trattamento di due mesi e non ha evidenziato alcuna differenza fra i due farmaci. La nimodipina ha indotto minori effetti collaterali (1). In un secondo studio crossover controllato verso placebo, in cui sono stati esaminati 37 pazienti tra i 7 ed i 18 anni, non sono state dimostrate differenze significative tra nimodipina (10-20 mg tre volte al giorno in base al peso corporeo) e placebo, somministrati 4 mesi ciascuno, per quanto riguarda la durata degli attacchi mentre la frequenza appariva significativamente ridotta per entrambi i trattamenti. L'unico effetto collaterale, riscontrato in tre dei casi trattati con nimodipina, è stato un lieve malessere gastrointestinale (2).

Dosi consigliate: 10-20 mg 3 volte al giorno.

Eventi avversi: lieve malessere gastrointestinale.

1. Castellana M, Carini U, Caprici G, Mazzocchi B. Calcium entry blockers in the treatment of primary headache in childhood: our experience with flunarizine and nimodipine. In: Lanzi G, Balottin U, Cernibori A (eds). *Headache in Children and Adolescent*, Excerpta Med. Intern Congr. Series 833, 349-352 Elsevier, 1989 (18 casi, crossover contro flunarizina)
2. Battistella PA, Ruffili R, Moro R, Fagiani M, Bertoli S, Antolini A, Zacchello F. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache*, 30 (1990), 264-268.

BETA-BLOCCANTI

L'efficacia antiemicranica dei beta-bloccanti è stata scoperta casualmente, quale effetto collaterale della terapia antiipertensiva. Una review di Andersson e Vinge (1999) su tutti gli studi in doppio cieco condotti con questa categoria di farmaci nell'adulto ha mostrato che il propranololo, il metoprololo, il timololo, il nadololo e l'atenololo riducono la frequenza degli attacchi emicranici con e senza aura, con effetti meno chiari sulla durata e l'intensità (1); l'efficacia di questi farmaci appare sovrapponibile per i diversi beta-bloccanti in nove degli studi esaminati mentre solo uno studio ha mostrato la superiorità del nadololo sul propranololo (2). Altri beta-bloccanti come il pindololo, l'alprenololo, l'oxprenololo e l'acebutololo si sono dimostrati inefficaci nella profilassi dell'emicrania (1). È stato suggerito, ma non provato, che solo i farmaci privi di attività simpaticomimetica intrinseca, cioè privi di agonismo parziale verso i recettori beta, sono efficaci nella profilassi antiemicranica (3).

Meccanismo d'azione: il meccanismo d'azione antiemicranico rimane tuttora sconosciuto e non risulta correlato alla posologia. Anche con questa classe di farmaci è op-

portuno iniziare la terapia con bassi dosaggi e poi aumentare gradualmente.

Eventi avversi: bradicardia, ipotensione, aumento dell'appetito, disturbi del sonno, disturbi della memoria, depressione.

Controindicazioni: asma bronchiale, blocco A-V, insufficienza cardiaca, diabete, vasculopatie periferiche, depressione.

1. Andersson KE, Vinge E. Beta-adrenoreceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs*, 1990; 39:355-73.
2. Sudilowsky A, Elkind AH, Ryan RE, Saper JR, Stern MA, Meyer JH. Comparative efficacy of nadolol and propranolol in the management of migraine. *Headache*, 1987; 27: 421-426
3. Fanchamps A. Why do not all beta-blockers prevent migraine? *Headache* 1985; 25:61-62

Propranololo

Dati di efficacia: due studi in doppio cieco verso placebo sono stati condotti nel 1973 e 1974, su un totale di 32 pazienti di età compresa tra 7 e 16 anni affetti da emicrania con e senza aura. Essi hanno evidenziato una riduzione della frequenza degli attacchi emicranici e della nausea in seguito a somministrazione di propranololo per un periodo non precisato, senza evidenti effetti collaterali (1). Un ulteriore studio, in doppio cieco, di confronto con flunarizina ed un altro in aperto di confronto con amitriptilina e ciproptadina, hanno mostrato analoghi risultati (2-3). Forsythe et al. (1984) su 39 pazienti in età evolutiva non hanno evidenziato invece differenze significative di efficacia tra propranololo e placebo riguardo agli effetti sulla frequenza, gravità e durata media degli attacchi emicranici (4). In un altro studio di confronto, il propranololo si è dimostrato meno efficace di un trattamento non farmacologico (l'ipnosi) nella prevenzione dell'emicrania (5). Sulla base delle evidenze, l'efficacia del propranololo nella profilassi antiemicranica in età evolutiva necessita di essere ulteriormente confermata.

Dosi consigliate: 1-3 mg/Kg/die in due-tre somministrazioni. La dose terapeutica deve essere raggiunta gradualmente ed anche la sospensione deve avvenire dopo riduzione graduale del dosaggio. Nel corso del trattamento è opportuno il monitoraggio della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.

1. Ludvigsson J. Letter: Propanolol in treatment of migraine in children. *Lancet* 1973, Oct 6; 2(7832):799. Propanolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand*, 1974; 50: 109-115.
2. Lutschg J, Vassella F. The treatment of juvenile migraine using flunarizine or propanolol. *Schweiz Med Wochenschr* 1990 Nov 17;120 (46):1731-36.
3. Lavenstein B. A comparative study of cyproheptadine, amitriptyline and propranolol in the treatment of preadolescent migraine. *Cephalalgia* 1991; 11 (suppl. 11): 122-123.
4. Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol (Inderal) in the treatment of childhood migraine. *Dev. Med. Child Neurol*. 1984; 26:737-741.
5. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile class migraine. *Pediatrics* 1987; 79:593-597.

Metoprololo

Dati di efficacia: in uno studio condotto da Besken questo farmaco si è rivelato significativamente efficace nella terapia di profilassi dell'emicrania, al pari della diidroergotamina, anche se una attenta analisi intragruppo ha mostrato una percentuale di responders significativamente più elevata con il metoprololo (1). In un ulteriore studio condotto da Sartory et al. (1998) sono stati studiati 43 bambini di età compresa fra 8 e 16 anni (16 emicranici, 27 non emicranici), confrontando il metoprololo (alla dose di 50 mg in bambini con peso inferiore a 50 kg ed alla dose di 100 mg in bambini con peso maggiore, per 10 settimane, con somministrazione del dosaggio completo dopo una settimana di dosaggio dimezzato), somministrato per 10 settimane, con biofeedback vasomotorio e relaxation training, entrambi combinati con training volto al controllo dello stress. Il relaxation training e la gestione dello stress si sono dimostrati significativamente più efficaci rispetto al metoprololo, e questa efficacia si è mantenuta negli 8 mesi successivi (2).

Dosi consigliate: 50-100 mg/ 2 volte al giorno

1. Besken E, Pothmann R, Niederberger U, Plump U, Sartory G. Metoprolol-und Dihydroergotaminprophylaxe kinischer Migräne. In: Köhler B, Keimer R (eds). *Aktuelle Neuropädiatrie* (pp. 440-442). Springer Verlag Berlin Heidelberg.
2. Sartory G, Muller B, Metsch J, Pothmann R. A comparison of psychological and pharmacological treatment of pediatric migraine. *Behaviour Research and therapy*, 36 (1998), 1155-1170.

ANTIDEPRESSIVI

Amitriptilina

Meccanismo d'azione: il meccanismo con cui l'amitriptilina agisce nella profilassi antiemicranica non è perfettamente noto (cfr. "Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Migraine and Cluster Headache", 2001), ma sembra essere indipendente dall'attività antidepressiva (1).

Dati di efficacia: Sorge et al. (1982) hanno dimostrato una rilevante efficacia dell'amitriptilina, alla dose di 1,5 mg/die, in uno studio in aperto, condotto su 19 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni (2), in cui, nel 75% dei casi, è stata registrata una significativa riduzione del numero degli attacchi. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Elser e Woody et al. (2000) alla dose di 10-20 mg/die su 4 bambini di 3-4 anni (3). Uno studio di Hershey et al. (2000), prospettico, in aperto, ha mostrato che l'amitriptilina, alla dose di 1 mg/kg/die somministrata per alcuni mesi, induceva un miglioramento significativo nell'84% dei pazienti (con riduzione della frequenza delle crisi da 9,2 a 5,5 giorni/mese e della durata da 11,5 a 6,3 ore) mentre nessuna modificazione della frequenza e della durata delle crisi era evidente nel 12% dei casi (4). Lavenstein et al. (1991) hanno condotto uno studio a tre gruppi paralleli su 30 bambini dai 5 ai 12 anni trattati rispettivamente con ciproptadina, 4 mg due volte/die, propranololo, 15 mg due volte/die ed amitriptilina, 15 mg/die, riportando un miglioramento dell'emicrania nei casi trattati con

propranololo ed amitriptilina e non nel gruppo trattato con ciproptadina (5).

Osservazioni: è raccomandato il suo uso dopo i 12 anni, in particolare nei casi di ansia, insonnia, depressione, in cui si possono utilizzare dosi più elevate.

Dosi consigliate: 0,25-1 mg/kg/die.

Eventi avversi: sonnolenza, xerostomia, nausea, stipsi, aumento di peso, reazioni cutanee, ipotensione ortostatica.

Controindicazioni: glaucoma, ritenzione urinaria, insufficienza renale, insufficienza epatica, cardiopatie.

1. «Ad Hoc Committee». Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Migraine and Cluster Headache. The Journal of Headache and Pain. Vol. 2, n. 3, 2001.
2. Sorge F, Barone P, Steardo L, Romano MR. Amitriptyline as a prophylactic for migraine in children. Acta Neurol, 1982, 5:1.
3. Elser JM, Woody RC. Migraine headache in the infant and young children. Headache 1990,30:366-8
4. Hershey AD, Powers SW, Benti A, DeGraw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. Headache, 2000, 40:7: 539-549.
5. Lavenstein B. A comparative study of cyproheptadine, amitriptyline and propranolol in the treatment of preadolescent migraine. Cephalalgia 1991; 11 (suppl. 11): 122-123.

Trazodone

Meccanismo d'azione: il trazodone è un antagonista del reuptake della serotonina ed un bloccante dei recettori alfa-adrenergici, in particolare degli alfa-2 presinaptici.

Dati di efficacia: l'efficacia del trazodone nella profilassi antiemicranica è stata riportata in due studi in aperto (1,2) ed in uno studio in doppio cieco, controllato, crossover (1993) (3). In quest'ultimo studio, la casistica era composta da 40 pazienti di età compresa tra 7 e 17 anni, affetti da emicrania senza aura. Il dosaggio utilizzato era di 1 mg/kg die suddiviso in tre somministrazioni. La durata del trattamento è stata complessivamente di 9 mesi. Di tutti i pazienti reclutati, 35 hanno completato lo studio. Nella prima fase, è stato osservato un miglioramento in termini di riduzione di durata e frequenza delle crisi sia nel gruppo placebo che in quello trattato con il farmaco. Nella seconda fase è stata dimostrata una riduzione significativa della frequenza e della durata delle crisi nel gruppo trattato con trazodone rispetto al placebo.

Dosi consigliate: 1-2 mg/kg/die

Effetti collaterali: (rari e lievi) sonnolenza, astenia, ipotensione. Anche in caso di sovradosaggio non presenta effetti collaterali sul sistema cardiovascolare.

1. Gallai V, et al. Antidepressive Drugs-Juvenile Headache, eziopatogenesi, clinical diagnosis and Therapy. In: «Juvenile Headache», 1991.
2. Saccomani L, et al. Trattamento di cefalee con farmaco antidepressivo. Atti di Convegno non specificato.
3. Battistella PA, Ruffilli R, Cernetti R, Pettenazzo A, Baldin L, Bertoli S, Zacchello F. A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. Headache 1993; 33:36-39 (doppio cieco, controllato, cross over, I fase: farmaco:18 casi, placebo: 17 casi, II fase: farmaco: 17 casi, placebo: 18 casi).

ANTAGONISTI DELLA SEROTONINA

Meccanismo d'azione: sono una categoria di farmaci la cui azione antiemicranica è stata in passato attribuita all'antagonismo sui recettori 5-HT₂ (precedentemente noti come recettori 5-HT_D). Numerose evidenze di laboratorio fanno ritenere tuttavia che l'azione antiemicranica di questi farmaci non sia correlata all'affinità per i recettori 5HT_{2A}, 5HT_{2B}, 5HT_{2C}. I meccanismi alla base di tale effetto dovrebbero essere ulteriormente indagati (1).

1. Silberstein SD. Methysergide. Cephalalgia, 1998; 18:421-435.

Pizotifene

Dati di efficacia: in un primo studio di Salmon et al. (1985) in doppio cieco verso placebo, condotto su 37 pazienti tra i 6 ed i 15 anni, dopo tre mesi di terapia con pizotifene, alla dose di 1,5 mg/die, è stata rilevata una significativa riduzione di frequenza degli attacchi emicranici; ad eccezione di un lieve aumento di peso, non sono stati riportati effetti collaterali (1). Nel 1986, è stato pubblicato uno studio di Gillies et al. effettuato su 47 bambini di età compresa tra 7 e 14 anni affetti da emicrania. Essi sono stati trattati con pizotifene (0,5 mg 2 volte die) o placebo per sei mesi complessivi. Nei 39 casi che hanno completato lo studio non sono state riscontrate differenze significative tra placebo e pizotifene (2). Due studi successivi di confronto tra pizotifene e 5-idrossitriptofano, non hanno dimostrato, una significativa superiorità di entrambi i farmaci rispetto al placebo (3-4). In uno studio condotto da Symon e Russell nel 1989, il pizotifene si è dimostrato efficace quale farmaco di profilassi dell'emicrania in età evolutiva nel 70% dei soggetti trattati rispetto al placebo, e tale efficacia si manteneva per almeno sei mesi dopo la fine del trattamento con scomparsa completa dell'emicrania nel 51% dei casi (5).

Dosi consigliate: 1-1,5 mg/kg/die in un'unica somministrazione serale.

Eventi avversi: aumento di peso, sonnolenza, nausea, riduzione del GH plasmatico.

Controindicazioni: obesità.

1. Salmon MA. Pizotifen (Sandomigran) in the prophylaxis of childhood migraine. Cephalalgia, 5 suppl 3, 1985, 178.
2. Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sandomigran) in childhood migraine. A double blind controlled trial. Eur Neurol., 1986, 25: 32-35.
3. Burgio RF, Borgatti R, Scartabello E, Lanzi G. The pharmacological treatment of migraine with tryptophan and pizotifen. In: Lanzi G, Balottin U, Cernibori A (eds). Headache in Children and Adolescent, Elsevier, 1989, 339-347.
4. Lovison L, Scolaro F, Facchin P, Cavinato M, Pitassi I, Olivotto D, Battistella PA. Trattamento profilattico nell'emicrania del bambino: studio controllato sull'efficacia del 5-idrossitriptofano e pizotifene versus placebo. In: «Atti 9° Congresso Nazionale Società Italiana ORL Pediatrica. Padova, 1987, P. 46.
5. Symon DNK, Russell G. Continued benefit after stopping pizotifen therapy in childhood migraine. Cephalalgia 1989, 9 (S10) 422.

Ciproptadina

Meccanismo d'azione: si tratta di un farmaco inizialmente considerato un antagonista serotoninico con azione anti-

staminica, successivamente ne è stata evidenziata l'azione calcio-antagonista.

Dati di efficacia: in uno studio condotto da Bille del 1977 19 ragazzi tra 6 e 16 anni con almeno due attacchi mensili di emicrania sono stati trattati con ciproptadina alla dose di 0,2-0,4 mg/kg/die per 3-6 mesi in aperto, con remissione completa degli attacchi in 4 casi (21%), miglioramento in 13 casi (68%) e nessun beneficio in 2 casi (1). Tali dati sono stati confermati da un trial successivo contro placebo. In questo studio otto pazienti presentarono aumento ponderale e sonnolenza (2). Anche uno studio condotto da Burgio et al. (1984), su 20 soggetti di 7-16 anni, ha confermato l'efficacia della ciproptadina (alla dose di 2 mg tre volte al giorno nei soggetti di età inferiore a 12 anni e di 4 mg tre volte al giorno per quelli di età superiore), nell'indurre la remissione completa delle crisi nel 65% dei casi dopo tre mesi di terapia con persistenza dell'effetto fino a 3 mesi dopo il termine del trattamento. Gli effetti collaterali, brevi e transitori, sono stati rilevati nel 50% dei casi (3). Uno studio in aperto di confronto con propranololo e amitriptilina non ha invece confermato l'efficacia della ciproptadina nella profilassi dell'emicrania (4).

Dosi consigliate: 0,25 mg/kg/die preferibilmente in unica somministrazione serale.

Eventi avversi: sonnolenza, in fase iniziale, vertigini, aumento di peso.

Controindicazioni: attacco asmatico acuto, glaucoma, ulcera peptica.

1. Bille B, Ludvigsson J, Sanner G. Prophylaxis of migraine in children. *Headache* 17 (1977), 61-63.
2. Sangermani R, Giuccioli D, Rosà R, Vaccari R. Trattamento dell'emicrania con ciproptadina. Studio in doppio cieco contro placebo. In: «Atti Convegno Nazionale Cefalea in Età Evolutiva», Milano, 1985, p.58.
3. Burgio RF, Fazzi E, Paglino S, Lanzi G. L'efficacia della ciproptadina nelle cefalee essenziali dell'età evolutiva. *Minerva Pediatr.* 36, 1984, 431-437.
4. Lavenstein B. A comparative study of cyproptadine, amitriptyline and propranolol in the treatment of preadolescent migraine. *Cephalalgia* 1991; 11 (suppl. 11): 122-123.

Lisuride

Meccanismo d'azione: la lisuride è un derivato semisintetico dell'ergot con azione dopaminergica centrale per stimolazione diretta dei recettori dopaminergici soprattutto i D₂. Possiede anche attività antiserotoninergica.

Dati di efficacia: uno studio in aperto a gruppi paralleli condotto su 45 bambini emicranici (7-14 anni), trattati con lisuride (23 casi, alla dose di 0,0125 mg/die la prima settimana, 0,0250 mg die la seconda settimana e 0,500/ die la terza settimana) o pizotifene (22 casi, alla dose di 0,25 mg/die la prima settimana, 0,50 mg/die la seconda settimana ed 1 mg/die la terza settimana) per 42 giorni, non ha mostrato differenze significative di efficacia tra i due trattamenti.

Dosi consigliate: 0,0125-0,025-0,05 mg/die

Eventi avversi: nausea, disturbi gastrointestinali, vertigini.

Controindicazioni: vasculopatie periferiche, malattia coronaria, psicosi.

Osservazioni: è da utilizzare preferibilmente dopo i 14 anni.

1. Del Bene E, Poggioni M, Michelacci S. Lisuride as a migraine prophylactic in children: an open clinical trial. *Int. Journ. Clin. Pharm.*, 1983; 3, 137-141.

MISCELLANEA

5-HT (5-Idrossitriptofano)

Dati di efficacia: in uno studio in doppio cieco, crossover, verso placebo, condotto da Santucci et al. (1986) (1), 27 emicranici di età compresa tra i 6 ed i 12 anni sono stati trattati con 5 mg/kg/die di 5-idrossitriptofano o placebo per 12 settimane. Non sono emerse differenze significative nei parametri di efficacia fra farmaco e placebo, e non sono stati riportati effetti collaterali di rilievo. Altri due studi controllati in doppio cieco hanno fornito analoghi risultati (2,3).

Dose consigliata: 5 mg/Kg/die.

Effetti collaterali: nausea, gastralgia, sonnolenza.

1. Santucci M, Cortelli P, Rossi PG, Baruzzi A, Sacquegna T. L-Hydroxytryptophan versus placebo in childhood migraine prophylaxis: a double blind cross over study. *Cephalalgia*, 6, 1986, 155-157.
2. Burgio RF, Borgatti R, Scartabello E, Lanzi G. The pharmacological treatment of migraine with tryptophan and pizotifen. In: Lanzi G, Balottin U, Cernibori A (eds). *Headache in Children and Adolescent*, Elsevier, 1989, 339-347.
3. Longo G, Rudoi I, Iannuccelli M, Strinati R, Panizon F. Trattamento della cefalea essenziale in età evolutiva con L-5HTP. *Pediatr Med. Chir.*, 1984, 6:241-246.

Diidroergotamina mesilato

Meccanismo d'azione: questo alcaloide dell'ergot viene tradizionalmente utilizzato negli adulti per la profilassi dell'emicrania nonostante la mancanza di evidenze scientifiche relativamente all'efficacia.

Dati di efficacia: in uno studio in doppio cieco verso placebo condotto da Pothmann et al. (1989) in 36 ragazzi di età compresa fra 6 e 14 anni, alla dose di 1,5-2 mg per due/die o per tre/die, somministrata per tre mesi, non è stata evidenziata alcuna differenza di efficacia fra diidroergotamina e placebo (1), anche se due studi in aperto hanno fornito risultati incoraggianti (2,3).

Dosi consigliate: 2,5-5 mg/kg/die.

Effetti collaterali: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali.

Controindicazioni: insufficienza coronarica o arteriosa periferica, ipertensione, insufficienza epatica renale, ipersensibilità agli ergot.

Osservazioni: è preferibile il suo uso dopo i 12 anni.

L'uso concomitante di eritromicina o triacetiloleandomicina può inibire il metabolismo della diidroergotamina.

1. Pothmann R, Winter KP. Migraine prophylaxis with DHE: a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 1989(9) suppl 10:427-428.
2. Besken E, Pothmann R, Niederberger U, Plump U, Sartory G. Metoprolol-und Dihydroergotaminprophylaxe kinischer Migräne. In: Köhler B, Keimer R (eds). *Aktuelle Neuropädiatrie* (pp. 440-442). Springer Verlag Berlin Heidelberg
3. Martinez LI, Fernandez JH, Manjon-Cabeza RA. Flunarizine or dihydroergotamine in the treatment of migraine in childhood. A randomized study of 50 patients. *An Esp Pediatr.*, 1990, 32:213-218.

Magnesio

Meccanismo d'azione: l'emicrania è stata recentemente definita come uno «stato di ipereccitabilità neuronale centrale» ed una riduzione del magnesio potrebbe contribuire al suo determinismo. In età evolutiva, è stata avanzata l'ipotesi che l'emicrania e la sindrome periodica dell'infanzia siano equivalenti clinici della spasmofilia, in cui è stato dimostrato un deficit intracellulare di magnesio.

Dati di efficacia: sulla base di queste considerazioni, in uno studio in aperto (1) e successivamente in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo (2), sono stati utilizzati sali di magnesio nel trattamento di profilassi dell'emicrania. Nel primo studio (1) sono stati trattati per due mesi 40 bambini con sindrome periodica di età compresa tra $10,4 \pm 2,9$ anni ed i dosaggi erano compresi tra 1,5 e 4,5 gr al giorno. In questo lavoro la risposta clinica è stata buona nel 72,5% dei casi a 1 mese, nel 77,5% a due mesi, parziale nel 12,5% e nel 10%, assente nel 15% e nel 12,5% rispettivamente. Non sono stati osservati effetti collaterali. Nel secondo studio (2) controllato, condotto in doppio cieco verso placebo a gruppi paralleli, per un periodo di 16 settimane, in 118 pazienti emicranici dai 3 ai 17 anni, suddivisi nei due gruppi, è stato registrato come parametro di efficacia il numero di attacchi per settimana e la somministrazione orale di magnesio si è dimostrata significativamente superiore al placebo nel ridurre la frequenza delle crisi.

Dosi consigliate: 1,5-4,5 gr/die.

Eventi avversi: flatulenza, diarrea.

Controindicazioni: grave insufficienza renale.

1. Castelli S, Meossi C, Domenici R, Fontana F, Stefani G. Magnesium in the prophylaxis of primary headache and other periodic disorders in children. *Pediatr-Med-Chir*, 1993 Sep-Oct, vol: 15(5), p.481-8.
2. Wang F, Van Den Eeden S, Ackerson L, Salk S, Reince R. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent childhood migraine. In: «Atti del 9th International Magnesium Symposium, Sept 10-15, 2000, Vichy, France.

Valproato di sodio

Meccanismo d'azione: l'azione antiemicranica del valproato risiede nella sua azione potenziante l'attività gabaergica. Essa potrebbe esplicarsi, relativamente alla patologia emicranica, attraverso la riduzione degli eventi corticali correlati all'ipereccitabilità neurale, nell'inibizione dell'attività parasimpatica perivascolare e dell'eccitabilità di neuroni del nucleo caudale del trige-

mino, nella soppressione dell'attivazione di pathways facilitatori della nocicezione e nella soppressione dell'infiammazione neurogenica, come suggerito dalle evidenze sperimentali.

Dati di efficacia: Caruso et al. (2000) hanno condotto uno studio prospettico in aperto, per valutare l'efficacia del valproato di sodio somministrato alla dose di 15-45 mg/kg a 42 pazienti emicranici di età compresa tra 7 e 16 anni. Dopo 6 mesi di trattamento è stata registrata una riduzione del 78% della cefalea nel 50% dei pazienti, una riduzione del 75% nel 14% dei pazienti ed assenza di cefalea nel 9% (1). Questi dati sono stati confermati da uno studio retrospettivo condotto su 207 pazienti (2) e da un altro studio in aperto, effettuato su 20 pazienti (3).

Dosi consigliate: 15-30 mg/kg/die.

Eventi avversi: sonnolenza, tremore, rash cutanei, alopecia ed anoressia.

Controindicazioni: epatopatie, ridotta funzionalità del midollo osseo.

1. Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000 Sep;40(8):672-6.
2. Moore KL. *Headache Quarterly*, 1992, 3/3 (323-325).
3. Pakalnis A, Greenberg G, Drake ME, Paolicchi J. Pediatric migraine prophylaxis with divalproex. *Cephalalgia* 2000; 20:388.

Domperidone e metoclopramide

Dati di efficacia: Mastro Simone et al. (1989) hanno trattato 26 soggetti emicranici di età compresa tra i 6 ed i 12 anni, secondo uno schema a gruppi paralleli, rispettivamente con domperidone (0,3 mg/kg/die) e metoclopramide (0,4 mg/kg/die) per un periodo di due mesi, dopo un mese preliminare di trattamento con placebo, dimostrando la superiorità di entrambi i farmaci verso placebo, senza differenza significative fra i due trattamenti.

Dosi consigliate: domperidone: 0,3 mg/kg/die; metoclopramide: 0,4 mg/kg/die.

Eventi avversi: domperidone: eosinofilia, eruzioni cutanee, disturbi gastroenterici;

metoclopramide: sonnolenza, segni extrapiramidali, aumento di prolattina.

Controindicazioni: domperidone: ipersensibilità verso penicilline e cefalosporine;

metoclopramide: malattie ostruttive gastrointestinali.

1. Mastro Simone F, De Caterina G, Iaccarino C, La Daga A, Karantoni A, Puoti F. The dopaminergic antagonists in childhood headache. In: Lanzi G, Balottin U, Cernibori A (eds). *Headache in Children and Adolescent*, Elsevier, 1989, 233-236.

Naprossene

Dati di efficacia: le evidenze scientifiche riguardanti l'efficacia di questo farmaco nella profilassi dell'emicrania sono scarse. L'unico studio effettuato in età evo-

lutiva, condotto verso placebo ha evidenziato una migliore efficacia del farmaco nel ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi.

È da ricordare che l'uso cronico di analgesici e FANS può favorire la cronicizzazione dell'emicrania.

Dose consigliata: 500 mg/die.

Eventi avversi: disturbi gastrointestinali.

Controindicazioni: diatesi emorragica, ulcera gastrica o duodenale, insufficienza epatica o renale, scompenso cardiaco congestizio.

1. Lewis DW, Niddlebrook M, Mehallick M et al. Naproxen for migraine prophylaxis, abstracts. *Ann. Neurol.* 1994, 36:252.

Acido acetilsalicilico (ASA)

Dati di efficacia: uno studio in doppio cieco condotto su 30 bambini di età compresa fra 6 e 14 anni, che ha riguardato il confronto di efficacia della flunarizina (5-10 mg) e di basse dosi di aspirina (100 mg in bambini con peso <40 kg e 200 mg in quelli con peso più elevato), ha evidenziato una riduzione della frequenza della cefalea nel 71% dei casi, senza differenze significative tra i due trattamenti (1).

Dosi consigliate: 100-200 mg/die

Eventi avversi: Sindrome di Reye sotto i 12 anni, reazioni da ipersensibilità che includono broncospasmo, reazioni cutanee, tinnitus, trombocitopenia.

Precauzioni d'impiego: è controindicato in caso di gastropatie, asma, insufficienza epatica e renale, ipofosfatemia, deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, malattie emorragiche.

Osservazioni: nei bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere usato solo dopo aver consultato il medico ed aver valutato con lui il rapporto rischio/beneficio. Può essere prescritto con sicurezza oltre i 12 anni di età.

1. Pothmann R. Migraine prophylaxis with calcium antagonist flunarizine and acetylsalicylic acid: a double blind study. In: Tyler DC, Krane EJ (eds). *Advances in Pain Research Therapy*, vol. 15, Raven Press, New York, 1990 p. 221-295 (doppio cieco, farmaco-farmaco, 15 casi con ASA)

Montelukast

Meccanismo d'azione: il montelukast è un antagonista recettoriale specifico per i LT_{D4} ed appartiene ad una nuova categoria di farmaci antinfiammatori attivi sui leucotrieni. L'ipotesi che questi ultimi ed alcune prostaglandine possano rivestire un ruolo nella patogenesi dell'emicrania offre il razionale al loro uso nella profilassi dell'emicrania.

Dati di efficacia: uno studio prospettico, in aperto da Sheftell et al. (1) condotto su una casistica di 17 pazienti adolescenti ed adulti (14-64 anni) ha mostrato che, in seguito alla somministrazione di montelukast alla dose di 10-20 mg/die per 3 mesi, si è verificata una riduzione delle crisi maggiore del 50% nel 53% dei casi ed un miglioramento di oltre il 60% nel 41% dei casi.

Dosi consigliate: 10-20 mg/die

Eventi avversi: lievi e rari, algie addominali, cefalea

Controindicazioni: ipersensibilità al prodotto, attacco d'asma.

1. Sheftell F, Rapaport A, Weeks R, Walker B, Gammerman I, Baskin S. Montelukast in the prophylaxis of migraine: a potential role of leukotriene modifiers. *Headache* 2000; 40: 158-163.

Papaverina

Meccanismo d'azione e dati di efficacia: la papaverina, agente vasodilatatore, è stata valutata in uno studio in doppio cieco condotto su 42 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni con emicrania o altre cefalee «vascolari» non altrimenti definite. Il 47% dei soggetti trattati con papaverina (5-10 mg/kg, suddivisi in due o tre dosi per 2 mesi) e nessuno di quelli che assumevano placebo ha mostrato la completa omissione della sintomatologia; il 58% dei soggetti trattati, contro il 28% di quelli con placebo, ha presentato una riduzione maggiore del 75% della frequenza delle crisi (1).

Dosi consigliate: 5-10 mg/kg suddivisi in due o tre dosi

Eventi avversi: anoressia, stipsi, diarrea, sonnolenza

Controindicazioni: glaucoma

1. Sillanpää M, Koponen M. Papaverine in the prophylaxis of migraine and other vascular headache in children. *Acta Paed. Scand.* 1978; 67, 209-212.

FARMACI DI PROFILASSI DELL'EMICRANIA IN ETÀ EVOLUTIVA SENZA PROVATA EFFICACIA IN STUDI IN DOPPIO CIECO CONTROLLATI VERSO PLACEBO

Clonidina

Meccanismo d'azione: si ritiene che questo farmaco, dalla nota attività antipertensiva, agisca centralmente inibendo le efferenze simpatiche dai centri vasomotori midollari e, perifericamente, riducendo la risposta dei vasi a sostanze vasocostrittrici e vasodilatatrici.

Dati di efficacia: i due trials condotti a riguardo in soggetti in età evolutiva hanno dato risultati negativi, al pari di quanto riportato negli adulti. In particolare, uno studio condotto da Sillanpää et al. (1977) su 57 emicranici di età inferiore ai 15 anni, non ha mostrato differenze significative tra il farmaco (dose di 25 mg una volta al giorno a bambini di peso inferiore a 40 Kg, due volte al giorno a quelli di peso superiore) e placebo (1). Analoghi sono i risultati di Sills et al. (1982) ottenuti su 43 bambini emicranici di età compresa tra 7 e 14 anni, dei quali 28 sono stati trattati con il farmaco alla dose di 25 mg somministrata per 2-3 o 4 volte al giorno in base all'età ed alla risposta, per periodi da 2 a 15 mesi, e 29 con placebo (2).

Dose consigliata: 25 mg da 1 a 4 volte al giorno.

Eventi avversi: sedazione, secchezza delle fauci, disturbi gastroenterici, rush cutanei

Controindicazioni: ipersensibilità alla clonidina, malattia del nodo del seno, bradiaritmia.

- Sillanpää M, et al. Clonidine prophylaxis of childhood migraine and other vascular headache in children. *Headache* 17, 1977, 28-31.
- Sills M, Congdon P, Forsythe I. Clonidine and childhood migraine, a pilot and double-blind study. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1982, 24, 837-841.

Timololo

Dati di efficacia: in uno studio condotto da Noronha (1985) con timololo al dosaggio di 5 mg due volte al

giorno verso placebo, è stata dimostrata una progressiva riduzione della frequenza delle crisi in seguito alla somministrazione sia di timololo che di placebo, senza significative differenze di efficacia (1).

Dose consigliata: 5 mg due volte al giorno.

- Noronha MJ. Double-blind randomized cross-over trial of timolol in migraine prophylaxis in children. *Cephalgia* 1985; 5 (suppl. 3)174-175.

Tabella 6. TERAPIA DI PROFILASSI NELL'EMICRANIA GIOVANILE

FARMACO DOSE VIA DI SOMMINISTRAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	EFFETTO SCIENTIFICO	VALUTAZIONE CLINICA	EVENTI AVVERSI	OSSERVAZIONI
CALCIO-ANTAGONISTI					
Flunarizina 3-5 mg/die, in un'unica somministrazione serale	A	+++	+++	sonnolenza, aumento ponderale	<i>Controindicazioni:</i> depressione, obesità, cardiopatie, insufficienza epatica. <u>I calcioantagonisti sono controindicati sotto i 12 anni. §</u>
Nimodipina 10-20 mg, 3 volte al giorno	A	++	++	lieve malessere gastrointestinale	Vedi sopra
BETA-BLOCCANTI					
Propranololo 1-3 mg/Kg/die in due-tre somministrazioni	A	++	++	bradicardia, ipotensione, aumento dell'appetito, disturbi del sonno, disturbi della memoria, depressione.	<i>Controindicazioni:</i> asma bronchiale, blocco A-V, insufficienza cardiaca, diabete, vasculopatie periferiche, depressione.
Metoprololo 50-100 mg 2 volte al giorno	B	ND	?	Vedi sopra	Vedi sopra
ANTIDEPRESSIVI					
Amitriptilina 0,25-1 mg/kg/die	A	+	++	sonnolenza, xerostomia, nausea, stipsi, aumento di peso, reazioni cutanee, ipotensione ortostatica.	<u>È raccomandato l'uso dopo i 12 anni §</u> , in particolare nei casi di ansia, insonnia, depressione. <i>Controindicazioni:</i> glaucoma, ritenzione urinaria, insufficienza renale, insufficienza epatica, cardiopatie.
Trazodone 1-2 mg/kg/die	A	+++	+++	Vedi sopra	Anche in caso di sovradosaggio non presenta effetti collaterali sul sistema cardiovascolare.
ANTAGONISTI DELLA SEROTONINA					
Pizotifene 1-1,5 mg/kg/die in un'unica somministrazione serale	A	A	A	aumento di peso, sonnolenza, nausea, riduzione del GH plasmatico	<i>Controindicazioni:</i> obesità

FARMACO DOSE VIA DI SOMMINISTRAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	EFFETTO SCIENTIFICO	VALUTAZIONE CLINICA	EVENTI AVVERSI	OSSERVAZIONI
Ciproptadina 0,25 mg/kg/die preferibilmente in unica somministrazione serale	B	+	+	sonnolenza, vertigini, aumento di peso	Particolarmente raccomandabile al di sotto dei 10 anni di età. Non somministrare sotto i due anni di età. § <i>Controindicazioni:</i> attacco asmatico acuto, glaucoma, ulcera peptica.
5-IDROSSITRIPTOFANO 5 mg/Kg/die	A	+	+	nausea, gastralgie, sonnolenza	Questo farmaco è stato utilizzato in bambini con età inferiore ai sei anni.
LISURIDE 0,0125-0,025-0,05 mg/die	A	+	?	nausea, disturbi gastrointestinali, vertigini	È preferibile utilizzarlo dopo i 14 anni.
DIIDROERGOTAMINA MESILATO 2,5-5 mg/kg/die	A	+	?	nausea, vomito, diarrea, dolori addominali.	È preferibile la sua utilizzazione dopo i 12 anni. <i>Controindicazioni:</i> insufficienza coronarica o arteriosa periferica, ipertensione, insufficienza epatica e renale, ipersensibilità agli ergot. L'uso concomitante di eritromicina o triacetiloleando- micina può inibire il metabolismo della diidroergotamina.
MAGNESIO 1,5-4,5 gr/die	A	++	+++	flatulenza, diarrea	<i>Controindicazioni:</i> grave insufficienza renale.
VALPROATO DI SODIO 15-30 mg/kg/die	B	++	+	sonnolenza, tremore, rash cutanei, alopecia, anoressia	<i>Controindicazioni:</i> epatopatie, ridotta funzionalità del midollo osseo.
DOMPERIDONE 0,3 mg/kg/die	B	+	?	eosinofilia, eruzioni cutanee, disturbi gastroenterici	<i>Controindicazioni:</i> ipersensibilità verso penicilline e cefalosporine.
METOCLOPRAMIDE 0,4 mg/kg/die	B	+	?	sonnolenza, segni extrapiramidali, aumento di prolattina	<i>Controindicazioni:</i> malattie ostruttive gastrointestinali.
NAPROSSENE 500 mg/die	B	+	?	disturbi gastrointestinali	L'uso cronico di analgesici e FANS può favorire la cronicizzazione dell'emicrania. <i>Controindicazioni:</i> diatesi emorragica, ulcera gastrica o duodenale, insufficienza epatica o renale, scompenso cardiaco congestizio.
ASA 100-200 mg/die	A	+	?	Sindrome di Reye. Reazioni da ipersensibilità (tinnitus, trombocitopenia, spasmi bronchiali, reazioni cutanee)	<i>Controindicazioni:</i> diatesi emorragica, ulcera gastrica o duodenale, insufficienza epatica o renale. Per altre informazioni cfr terapia sintomatica.
MONTELUKAST 10-20 mg/die	B	+	?	algie addominali, cefalea	<i>Controindicazioni:</i> ipersensibilità al prodotto, attacco d'asma.
PAPAVERINA 5-10 mg/kg suddivisi in due o tre dosi	A	++	?	anoressia, stipsi, diarrea, sonnolenza	<i>Controindicazioni:</i> glaucoma.

RAGGUPPAMENTO DEI FARMACI DI PROFILASSI DELL'EMICRANIA GIOVANILE IN BASE AL LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE

GRUPPO I	GRUPPO II	GRUPPO III	GRUPPO IVa	GRUPPO IVb
Flunarizina Trazodone	Amitriptilina Magnesio Nimodipina Pizotifene Propranololo Valproato di sodio	Ciproptadina 5-idrossitriptofano	Metoprololo Montelukast	ASA° Clonidina Diidroergotamina Domperidone Lisuride Metoclopramide Naprossene Papaverina Timololo

Età limite: ° = sopra i 12 anni.

TERAPIA FARMACOLOGICA PER LA CEFALEA DI TIPO TENSIVO E PER LA CEFALEA A GRAPPOLO GIOVANILE

CEFALEA DI TIPO TENSIVO

La terapia farmacologica nelle cefalee di tipo tensivo giovanile rimane del tutto inesplorata. Nonostante l'elevata prevalenza della cefalea di tipo tensivo soprattutto nell'epoca puberale, sono infatti del tutto carenti studi clinici mirati in questa fascia di età, anche per una maggiore difficoltà di un preciso inquadramento diagnostico di questo tipo di cefalea.

La terapia sintomatica si avvale degli stessi presidi (analgesici come paracetamolo, acido acetilsalicilico ed altri FANS) già indicati per il trattamento dell'attacco emicranico.

La terapia di profilassi si avvale dell'utilizzo di antidepressivi come l'amitriptilina e il trazodone, ma mancano studi a riguardo. Nessuna esperienza è disponibile per gli antidepressivi di nuova generazione e la carenza di dati in letteratura deve essere uno stimolo per la promozione di trials in doppio cieco controllati.

Anche per la cefalea di tipo tensivo in età evolutiva, i trattamenti non farmacologici hanno trovato un importante utilizzo, in particolare le terapie comportamentali quali il

training di rilassamento ed l'EMG biofeedback training, ed in presenza di comorbidità psichiatrica appare utile intraprendere un intervento psicoterapico. Essi verranno trattati nel capitolo dedicato alla terapia non farmacologica

Data la possibilità di identificare per la cefalea di tipo tensivo le presenza di possibili fattori causali, si raccomanda la loro gestione che può di per sé migliorare la patologia cefalalgica.

CEFALEA A GRAPPOLO

Dati epidemiologici recenti ottenuti da una ricerca multicentrica italiana hanno evidenziato la rarità del riscontro della cefalea a grappolo in età evolutiva.

L'uso del farmaco di elezione: sumatriptan sottocute 6mg, deve essere evitato al di sotto dei 14 anni e non può comunque prescindere da un protocollo dettagliato e da un consenso informato. Alternativa al trattamento con sumatriptan è l'uso di ossigeno, 7litri/minuto, per 10 minuti, che, grazie alla buona tollerabilità, può essere proposto anche per i pazienti più giovani.

Non esistono esperienze sull'uso di farmaci di profilassi in età evolutiva, si rimanda per informazioni sulle classi farmacologiche, a "Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Migraine and Cluster Headache", 2001 (1).

1. «Ad Hoc Committee». Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Migraine and Cluster Headache. The Journal of Headache and Pain. Vol. 2, n. 3, 2001.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI DELL'EMICRANIA IN ETÀ EVOLUTIVA

TERAPIA COMPORTAMENTALE

L'utilizzo della terapia comportamentale e, più in generale, delle terapie non farmacologiche in età evolutiva nasce dall'esigenza di avere un trattamento per la cefalea il quale sia scevro da effetti collaterali, che, per la peculiare età del soggetto, potrebbero essere particolarmente invalidanti (come sonnolenza ed aumento di peso, per i farmaci di profilassi). Presupposto fondamentale sono l'ormai ben documentata variabilità individuale nella risposta ai farmaci in età evolutiva (1,2), ed il potenziale rischio di abuso soprattutto per quelli sintomatici, rischio che può giocare un ruolo fondamentale nella cronicizzazione del dolore cefalico (3). Non sono inoltre da dimenticare gli effetti dei trattamenti, in particolare di profilassi, sulle variazioni neuro-ormonali che si verificano al momento della pubertà.

Il trattamento non farmacologico delle cefalee in generale e dell'emicrania in particolare, nel bambino e nell'adolescente, non dovrebbe essere visto solo come un'alternativa all'intervento di tipo farmacologico; le terapie farmacologiche sono certamente di aiuto nei pazienti con episodi di cefalea frequenti ed intensi, ma l'uso di farmaci non preclude la possibilità di far ricorso alla terapia comportamentale. Peraltro, la facilità di apprendimento da parte dei giovani pazienti di tecniche di rilassamento e la mancanza di effetti collaterali, fa sì che questo tipo di trattamento possa essere considerato terapia di prima scelta in questa fascia d'età. Soprattutto nel caso di resistenza dei genitori e/o del giovane paziente all'utilizzo di farmaci, nel caso di comorbidità psichiatrica (disturbi d'ansia, dell'umore, fobia sociale, disturbi del sonno, ecc), della presenza di problematiche familiari, eccessivo investimento sull'area scolastica, inefficacia o inadeguata risposta a precedenti trattamenti, la terapia comportamentale può essere considerata come un approccio di prima scelta o come integrazione al trattamento farmacologico sintomatico e di profilassi.

Tra gli elementi di ostacolo all'interpretazione dei dati di efficacia di tali metodiche, è soprattutto il fatto che i campioni studiati sono ottenuti prevalentemente da centri specialistici a cui afferiscono in genere i pazienti più gravi come pure la tendenza alla remissione spontanea della cefalea (4). Mancano totalmente studi volti a verificare quali sono i fattori dirimenti (ad esempio diagnosi della cefalea ed inquadramento psicologico) che depongono a favore o sfavore dell'indicazione preferenziale dei diversi interventi non farmacologici, né è nota l'influenza sulla risposta di un'eventuale comorbidità psichiatrica, di variabili di personalità e di fattori legati all'età. Uno degli ostacoli principali è la modalità di ot-

tenere risultati rigorosi ed attendibili, poiché, nella maggioranza dei casi, i gruppi di controllo non sono rigorosamente uguali al campione in esame e spesso sono estratti dal gruppo di pazienti in attesa di terapia. È inoltre molto difficile effettuare una terapia comportamentale non attiva ed impostare eventuali studi con placebo in quanto è impossibile utilizzare il doppio cieco e molto complicato utilizzare il singolo cieco. In base a queste difficoltà, si è deciso di dare evidenza anche alla presenza di un solo lavoro controllato.

L'interazione fra interventi farmacologici ed interventi non farmacologici deve essere ulteriormente studiata e deve essere approfondita l'influenza di diversi setting di apprendimento (clinici o laboratori di ricerca) e di modalità di training (individuale o di gruppo) per i diversi interventi.

Biofeedback elettromiografico, relaxation training e biofeedback termico

Il **biofeedback** (BFB) è una metodica attraverso cui un soggetto riceve informazioni sul suo stato biologico e con il training può modificarlo.

Normalmente un soggetto non conosce le sue funzioni biologiche, specialmente quelle controllate dal sistema nervoso autonomo, ad esempio la frequenza cardiaca o la vasocostrizione; il BFB crea quindi un legame esterno attraverso il quale il soggetto può tenere sotto controllo una o più funzioni fisiologiche.

Il BFB utilizza uno strumento elettronico per monitorizzare la funzione fisiologica in esame, ed invia al paziente le informazioni sull'andamento della stessa sotto forma di segnale acustico o luminoso.

In questo modo il paziente può rendersi conto dell'andamento di quella variabile che solitamente è considerata indipendente dalla volontà, quindi può apprendere il controllo.

Dapprima si è usato l'elettrocefalografia (BFB EEG) come segnale di feedback, ma tale utilizzo non è stato scevro da problematiche che hanno portato negli anni '70 all'uso dell'elettromiografia (BFB EMG), anche se un recente studio conferma comunque l'efficacia significativa dell'utilizzo di BFB EEG in un gruppo di 10 bambini emicranici (5).

Con il BFB EMG il paziente può percepire direttamente la connessione fra le variazioni di tensione muscolare e quanto il BFB gli mostra.

Un solo studio ha valutato il biofeedback elettromiografico da solo nel trattamento dell'emicrania in età evolutiva (6). Tale tecnica si è rivelata in grado di indurre un miglioramento dell'Headache Index del 45%. In altri studi il BFB EMG è stato utilizzato in una popolazione mista di pazienti cefalalgici che includeva sia soggetti con emicrania che con cefalea di tipo tensivo. Nella maggior parte di essi il BFB EMG era effettuato in associazione a tecniche di rilassamento e le percentuali di efficacia rilevate variavano dal 44 al 60% (7-13) e l'efficacia si manifestava sia sulla cefalea che sulla tensione muscolare, con risultati durevoli anche dopo dodici mesi. Un ulteriore studio di follow-up a 10 anni ha infatti dimostrato la persistenza di un effetto positivo del

BFB EMG per tempi più lunghi (14). Uno studio randomizzato e controllato di confronto tra relaxation training e BFB EMG su 50 pazienti pediatrici, di età compresa tra 8 e 14 anni, con cefalea tensiva o combinata, ha messo in evidenza la superiorità del BFB nell'ottenere una riduzione dell'intensità della cefalea (15).

La tecnica di **relaxation training** (RT) parte dalle esperienze di Jacobson (16) che negli anni '40 impostò questa tecnica con esercizi fisici isometrici di contrazione e rilassamento di vari gruppi muscolari. Comprende tecniche che si propongono il controllo della tensione muscolare o l'induzione del rilassamento mentale con il coinvolgimento del terapeuta, e consistono in: rilassamento muscolare progressivo, rilassamento tramite procedure ausiliarie fisiche (respirazione, etc.) e psichiche, come verbalizzazioni, tecniche di visualizzazione mentale, etc.

In età evolutiva, il lavoro di rilassamento viene impostato analogamente a quanto proposto nell'età adulta, aggiungendo tecniche diverse quali meditazione, immaginazione e training autogeno. Tali tecniche vengono somministrate dal terapeuta, dai familiari ed anche dagli stessi pazienti dopo un'iniziale fase di apprendimento.

È importante sottolineare che questi interventi comportamentali sono volti ad insegnare ai ragazzi ad intervenire ai primi sintomi della cefalea con risposte di coping invece che con risposte di ansia o preoccupazione. Questo intervento non solo riduce la risposta di ansia o preoccupazione ma può addirittura inibire lo sviluppo della cefalea.

In letteratura sono stati reperiti 13 lavori verso placebo che hanno dimostrato un miglioramento medio del Headache Index del 50% con relaxation training, sia nelle forme emicraniche che in quelle di tipo tensivo o nelle forme combinate (17-29), anche se in un lavoro di Fichtel (2001) che ha confrontato, in un gruppo di adolescenti cefalalgici, l'efficacia del RT per l'emicrania, per la cefalea tensiva e per le forme associate, è stata riscontrata un'efficacia significativa rispetto al placebo solo nelle forme emicraniche pure e nelle forme associate, ma non nelle forme tensive pure (30). Uno studio sull'applicazione del RT a classi di studenti sottolinea l'importanza di sottoporre a tale trattamento piccoli gruppi di pazienti e ben selezionati in base alla volontà ed alla gravità della cefalea (27). Al contrario di quanto affermato precedentemente (15), Fentress et al. (25), hanno dimostrato che le tecniche di RT combinate con tecniche comportamentali di gestione del dolore sono comunque efficaci, con o senza l'apporto del BFB EMG. Uno studio di confronto condotto su pazienti pediatrici affetti da cefalea tra l'applicazione di RT o di tecniche cognitivo-comportamentali ha evidenziato un'equivalente efficacia significativa di entrambi i trattamenti sulla cefalea rispetto al placebo (18).

Studi di metanalisi hanno evidenziato il perdurare degli effetti di tale intervento per 3-6 anni. Ciò emerge in particolare in uno studio di Duckro (1989) che ha valutato lavori riguardanti esclusivamente il relaxation training (31).

Uno studio particolare che ha confrontato l'applicazio-

ne del RT con l'uso di un approccio farmacologico con beta-bloccanti, in particolare, metoprololo, associato a biofeedback, ha messo in evidenza la superiorità significativa in efficacia del RT rispetto al secondo trattamento (32).

L'uso del **biofeedback termico** per il trattamento di profilassi della cefalea consiste nell'insegnare al paziente a riscaldare le mani (vasodilatazione), con l'assistenza di un feedback sensoriale pressochè immediato. Anche se la vasodilatazione distale agli arti superiori non sembra essere il fattore determinante dell'effetto anticefalalgico di questa tecnica, la continuità nel portare avanti le sedute e la convinzione di aver raggiunto buoni risultati nell'ottenere una vasodilatazione sembrano contribuire significativamente all'effetto antiemcranico.

Il ricorso a questo trattamento nasce dall'esperienza di Mittelman (33) per il quale le variazioni affettive negative come l'ansia, la rabbia, l'ostilità, sono accompagnate da diminuzione della temperatura delle dita; la temperatura invece si mantiene elevata quando il soggetto è rilassato. Esiste quindi un rapporto preciso fra tensione emozionale e temperatura delle dita, come fra la caduta della temperatura e l'entità dell'ansia. La temperatura della cute è quindi un indicatore obiettivo del livello di stress del soggetto.

Il primo utilizzo di questa tecnica nell'emicrania si deve a Schultz, nel 1969 (34), che, sulla base dell'evidenza di mani fredde nel 85% dei pazienti emicranici adulti, ha dimostrato che il trattamento con thermal BFB induceva un miglioramento significativo della sintomatologia cefalalgica. Uno studio di Burke et al. del 1986, sottolinea che il Thermal BFB è efficace nel controllo dell'emicrania in età pediatrica, e che l'applicazione domestica di tale trattamento può rappresentare un'alternativa al tradizionale trattamento clinico, con buoni effetti anche sul rapporto costo/beneficio (35), dato però smentito da Guarnieri e Blanchard nel 1990 (36).

Gli interventi che permettono di mantenere il feedback successivamente, come quelli di amplificazione del segnale, hanno fornito i risultati più significativi (37).

Il thermal BFB viene spesso associato a tecniche di rilassamento per mantenere la temperatura elevata. Vari lavori effettuati su pazienti cefalalgici in età evolutiva hanno riportato un miglioramento dell'Headache Index compreso fra il 40 e il 70% (38-45).

In tutti questi studi l'associazione con tecniche di rilassamento ha dato i risultati più significativi (80% di miglioramento contro il 50% della sola tecnica di rilassamento) e gli studi di follow-up hanno dimostrato la persistenza di efficacia anche a distanza di 4-6 anni.

L'esperienza anglosassone è sicuramente più ricca di quella italiana riguardo al thermal BFB rispetto al BFB EMG. I risultati di entrambe le tecniche associate ad esercizi di rilassamento non si discostano notevolmente l'una dall'altra, tuttavia il BFB EMG, per la maggior facilità di esecuzione e di apprendimento, è quello più usato anche in età evolutiva (46).

Nuovi tentativi sono rivolti all'utilizzo delle variazioni dei potenziali evocati corticali.

Approccio psicodinamico e tecniche cognitivo-comportamentali

È da segnalare la mancanza di studi controllati riguardanti interventi di psicoterapia (individuale) di tipo psicodinamico ed interventi di terapia familiare, nonostante la loro efficacia sia ampiamente supportata dall'esperienza clinica.

Le tecniche cognitivo-comportamentali partono dal presupposto che specifiche esperienze di apprendimento possono modificare comportamenti dagli esiti maladattativi, sostituendoli con altri più adeguati alle specificità individuali e situazionali. Tecniche volte a modificare le strategie di coping e raggiungere una risposta più adattativa allo stress, sono state impiegate con successo anche in età evolutiva (47-48).

La terapia combinata comprendente il biofeedback termico, il relaxation training e tecniche cognitivo-comportamentali, ha dato risultati molto soddisfacenti (49).

Ipnosi

È stato dimostrato che l'ipnosi, analogamente alle tecniche di biofeedback, permette ai bambini una migliore gestione del dolore anche in situazioni di emergenza, grazie alla loro abilità di apprendere con grande facilità tali metodiche (50-51).

L'ipnosi ha infatti una lunga tradizione, ma sono stati effettuati pochi studi controllati sulla sua efficacia. Data la difficoltà di individuare tecniche sham, possibili strategie di studio si sono basate sul confronto con una terapia farmacologica, tecniche di biofeedback oppure sul confronto con tecniche psicologiche.

Uno studio di Olness et al., del 1987 (50), prospettico, in aperto, controllato, di confronto tra auto-ipnosi organizzata con rilassamento e tecniche d'immaginazione, propranololo 3 mg/Kg/die e placebo, è stato condotto su 28 bambini emicranici di età compresa tra sei e dodici anni, randomizzandoli ad un trattamento complessivo di sei mesi con propranololo e placebo, in crossover. Dopo tale periodo i pazienti sono stati tutti educati all'auto-ipnosi che hanno praticato individualmente per tre mesi. Alla fine dello studio l'auto-ipnosi è risultata significativamente più efficace del propranololo e del placebo nel ridurre il numero degli attacchi di emicrania.

Uno studio di confronto, condotto su bambini ed adolescenti di età non precisata affetti da cefalea, sottoposti a trattamento con ipnosi o auto-ipnosi (5 incontri a frequenza settimanale di durata di almeno trenta minuti), oppure a trattamento psicologico con la stessa modalità, ha dimostrato una superiorità dell'ipnosi in termini di riduzione della frequenza e dell'intensità degli attacchi, e della capacità di sopportare e tenere sotto controllo la cefalea (52).

1. Leeder JS, Kearns GL. Pharmacogenetics in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1997;44(1):55-77.
2. Laughren TP. Regulatory issues in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;34(10):1276-82.
3. Mathew NT, Stubits E, Nigam MR. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache* 1982;22(2):66-8.
4. Holden EW, Deichmann MM, Levy JD. Empirically supported

- treatments in pediatric psychology: recurrent pediatric headache. *J Pediatr Psychol* 1999;24(2):91-109.
5. Siniatchkin M, Hierundar A, Kropp P, Kuhnert R, Gerber W-D, Stephani U. Self-regulation of Slow Cortical Potentials in Children with Migraine: An Exploratory Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, vol 25, n 1, 2000.
 6. Cobb DE, Evans JR. The use of biofeedback techniques with school-aged children exhibiting behavioral and/or learning problems. *J Abnorm Child Psychol* 1981;9:251-281.
 7. Werder DS, Sargent JD. A study of childhood headache using biofeedback as a treatment alternative. *Headache* 1984; 24:122-126.
 8. Grazzi L, Leone M, Frediani F, Bussone G. A therapeutic alternative for tension headache in children: treatment and 1-year follow-up results. *Biofeedback Self Regul* 1990;15:1-6.
 9. Culbert TR, Kajander RL, Reaney JB. Biofeedback with children and adolescents: clinical observations and patient perspectives. *J Dev Behav Pediatr* 1996;17:342-350.
 10. Bussone G, Grazzi L, D'Amico D, Leone M, Andrasik F: Biofeedback assisted relaxation training for pediatric tension type headache: a controlled study. *Cephalalgia* 1998;18: 463-473.
 11. Yates AJ. *Biofeedback and the Modification of Behavior*. New York: Plenum Press, 1980.
 12. Labbe EE, Ward CH. Electromyographic biofeedback with mental imagery and practice in the treatment of children with muscle contraction headache. *J Dev Behav Pediatr*, 1990, Apr; 11(2):65-8.
 13. Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Moschiano F, Bussone G. Electromyographic biofeedback-assisted relaxation training in juvenile episodic tension-type headache: clinical outcome at three-year follow up. *Cephalalgia* 2001 Oct; 21(8): 798-803.
 14. Duckro PN, Cantwell-Simmons E. A review of studies evaluating biofeedback and relaxation training in the management of pediatric headache. *Headache*. 1989; 29:428-433.
 15. Kroner-Herwing B, Mohn U, Pothmann R. Comparison of biofeedback and relaxation in the treatment of pediatric headache and the influence of parent involvement on the outcome. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1998 Sep; 23(3):143-57.
 16. Jacobson E. *Progressive Relaxation*. Univ Chicago Press. 1938.
 17. Emmer HH, Passchier J. Treatment of headache among children by progressive relaxation. *Cephalalgia* 1987; 7 (Suppl 6):387-389.
 18. Richter IL, McGrath PJ, Humphreys PJ, Goodman JT, Firestone P, Keene D. Cognitive and relaxation treatment of paediatric migraine. *Pain* 1986; 25:195-203.
 19. Larsson B, Melin L. Chronic headaches in adolescents: Treatment in a school setting with relaxation training as compared with information-contact and self-registration. *Pain* 1986; 25:325-336.
 20. Larsson B, Melin L. The Psychological Treatment of Recurrent Headache in Adolescents Short-Term Outcome and Its Prediction. *Headache*, 1988; 28:187-195.
 21. Larsson B, Daleflod B, Håkansson L, Melin L. Therapist-assisted versus self-help relaxation treatment of chronic headaches in adolescents. A school-based intervention. *J Child Psychol Psychiatry* 1987; 28:127-136.
 22. Wisniewski JJ, Genshaft JL, Mulick JA, Coury DL, Hammer D. Relaxation therapy and compliance in the treatment of adolescent headache. *Headache* 1988; 28:612-617.
 23. Wisniewski J W. Relaxation Therapy and Compliance in the Treatment of Adolescent with Headache. *Headache* 1988; 28:612-617.
 24. Engel JM, Rapoff MA, Pressman AR. Long-term follow-up of relaxation training for pediatric headache disorders. *Headache*, 1992, Mar;32 (3):152-6.
 25. Fentress DW, Masek BJ, Mehegan JE, Benson H: Biofeedback and relaxation-response training in the treatment of pediatric migraine. *J Develop Med Child Neurol* 1986; 28:139-146.
 26. Blanchard EB, Andrasik F, Evans DD, Neff DF, Appelbaum KA, Rodichok LD: Behavioral treatment of 250 chronic headache patients: A clinical replication series. *Behav Ther* 1985;16:308-327.

27. Passchier J, van den Bree MBM, Emmen HH, Osterhaus SOL, Orlebeke JF, Verhage F. Relaxation Training in School Classes Does Not Reduce Headache Complaints. *Headache* 1990; 30:660-664.
28. Engel JM. Relaxation training: a self help approach for children with headaches. *Am J Occup Ther*, 1992; 46(7):591-6.
29. Larsson B, Carlsson J. A school-based, nurse-administered relaxation training for children with chronic tension-type headache. *J Pediatr Psychol* 1996 Oct;21(5):603-14.
30. Fichtel Å, Larsson B. Does Relaxation Treatment Have Differential Effects on Migraine and Tension-Type Headache in Adolescent? *Headache* 2001;41:290-296.
31. Duckro PN, Cantwell-Simmons E. A review of studies evaluating biofeedback and relaxation training in the management of pediatric headache. *Headache*. 1989; 29:428-433.
32. Sartory G, Muller B, Metsch J, Pothmann R. A comparison of psychological and pharmacological treatment in pediatric migraine. *Behav Res Ther* 1998 Dec; 36(12):115-70.
33. Mittelman, B & Wolff HG. Affective states and skin temperature: experimental study of subjects with "cold hands" and Raynaud's syndrome. *Psychosom Med*, 1939, 1, 271-292.
34. Schultz, J. H. and Luthy, W. *Autogenic Therapy*. Vol. 1, *Autogenic Methods*. New York: Grune and Stratton, 1969.
35. Burke EJ, Andrasik F. Home-vs-Clinic-Based Biofeedback Treatment for Pediatric Migraine: Results of Treatment Through One-Year Follow-Up. *Headache* 1989, 29:434-440.
36. Guarnieri P, Blanchard EB. Evaluation of home-based thermal biofeedback treatment of pediatric migraine headache. *Biofeedback Self Regul*, 1990 Jun;15(2):179-84.
37. Allen K, Shriver MD. Enhanced performance feedback to strengthen biofeedback treatment outcome with childhood migraine. *Headache* 1997; 37: 169-173.
38. Powers SW, Mitchell MJ, Byars KC, Benetti AL, LeCates SL, Hershey AD. A pilot study of one-session biofeedback training in pediatric headache. *Neurology* 2001; 56:133.
39. Labbe E. Treatment of childhood migraine with autogenic training and skin temperature biofeedback: A component analysis. *Headache* 1995;35:10-13.
40. Houts AC. Relaxation and thermal feedback treatment of child migraine headache: a case study. *Am J Clin Biofeedback* 1982; 5:154-157.
41. Attanasio V, Andrasik F, Burke EJ, Blake DD, Kabela E, McCarran MS: Clinical issues in utilizing biofeedback with children. *Clinical Biofeedback and Health: An International Journal* 1985;8:134-141.
42. Labbe E, Williamson D: Temperature biofeedback in the treatment of children with migraine headaches. *J Pediatr Psychol* 1983; 8:317-326.
43. Kelton A, Belar C. The relative efficacy of autogenic phrases and autogenic-feedback training in teaching hand warming to children. *Biofeedback Self Regul*. 1983;8:461-474.
44. Fentress DW, Masek BJ, Mehegan JE, Benson H: Biofeedback and relaxation-response training in the treatment of pediatric migraine. *J Develop Med Child Neurol* 28:139-146, 1986.
45. Arndorfer RE, Allen KD. Extending the efficacy of thermal biofeedback treatment project to the management of tension-type headaches in children. *Headache* 2001 Feb;41(2):183-92.
46. Blanchard EB, Andrasik F, Appelbaum KA, Evans DD, Fentress DW, Masek BJ, Mehegan JE, Benson H: Biofeedback and relaxation-response training in the treatment of pediatric migraine. *J Develop Med Child Neurol* 1986;28:139-146.
47. Dooley J, Bagnell A. The prognosis and treatment of headaches in children - a ten-year follow-up. *Can J Neurol Sci* 1995;22(1):47-9.
48. McGrath PJ, Humphreys P, Goodman JT, Keene D, Firestone P, Jacob P, Cunningham SJ. Relaxation prophylaxis for childhood migraine: a randomized placebo-controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 1988;30(5):626-31.
49. Osterhaus SO, Passchier J, van der Helm-Hylkema H, de Jung KT, de Grauw AJ, Dekker PH. Effects of behavioural psychophysiological treatment on schoolchildren with migraine in a nonclinical setting: prediction of process variables. *J pediatr Psychol* 1993 Dec;18(6):697-715.
50. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile class migraine. *Pediatrics* 1987; 79:593-597.
51. Olness K. Hypnotherapy: a cyberphysiologic strategy in pain management. *Pediatr Clin North Am*, 1989 Aug; 36(4): 873-874.
52. Gysin T. Clinical Hypnotherapy self-hypnosis for unspecific chronic and episodic headache without migraine and other defined headaches in children and adolescents. *Forsch Komplementarmed*, 1999 Feb; 6 Suppl 1: 44-6.

TECNICHE ORTODONTICHE E GNATOLOGICHE

Gli unici due studi in cui tali tecniche sono state applicate in età evolutiva comprendono anche pazienti adulti e non hanno comunque fornito dati di efficacia significativi. In uno studio condotto da Vallon et al. (1991) (1) sono stati studiati pazienti di età compresa tra 15 e 55 anni, ma i dati sono di difficile interpretazione poiché non sono dati sufficienti per l'inquadramento diagnostico secondo i criteri IHS. Tsolka et al. (1994) (2) hanno trattato 51 pazienti di età compresa tra 15 e 52 anni, con tecniche ortognatodontiche o sham, e non hanno rivelato una differenza statisticamente significativa riguardo alla riduzione della frequenza delle crisi fra gruppo trattato con tecnica vera e quella rilevata nel gruppo trattato con tecnica sham.

1. Vallon D, Ekberg EC, Nilner M, Kopp S. Short-term effect of occlusal adjustment on craniomandibular disorders including headaches. *Acta Odontol Scand* 1991;49(2):89-96.
2. Tsolka P, Morris R, Preiskel H. Occlusal adjustment therapy for craniomandibular disorders: a clinical assessment by a double-blind method. *J. Prosthet Dent* 1994;68:957-62.

TECNICHE DI MANIPOLAZIONE CERVICALE

Nell'unico trial randomizzato, controllato in aperto, condotto anche su una popolazione in età evolutiva, sono stati studiati 126 pazienti di età compresa tra 10 e 70 anni affetti da emicrania diagnosticata secondo i criteri IHS (1). I pazienti sono stati sottoposti per due mesi a trattamento chiropratico di manipolazione spinale, per un massimo di sei incontri; è stato registrato un miglioramento significativo in termini di riduzione della frequenza degli attacchi rispetto ad un gruppo di soggetti non trattati.

1. Tuchin PJ, Pollard H, Bonello R. A randomized controlled trial of chiropratic spinal manipulative therapy for migraine. *J Manipulative Physiol Ther* 2000 Feb; 23(2): 91-5.

OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA

Non sono disponibili studi in età evolutiva.

AGOPUNTURA

Non sono disponibili studi in età evolutiva.

Prima di iniziare ogni intervento terapeutico il medico deve conoscere e rispettare le norme ministeriali e le schede tecniche dei farmaci. Negli altri casi, per non ritardare interventi innovativi efficaci, è necessario il parere del Comitato Etico locale ed il consenso informato del paziente.

L'Editore e gli Autori declinano ogni responsabilità per eventuali errori materiali nel testo ed invitano il lettore a segnalarli.

Per eventuali segnalazioni mazzotta@unipg.it

S.I.S.C. Consiglio Direttivo 2002-2003

PRESIDENTE

Marcello Fanciullacci

PRESIDENTE ELETTO

Giorgio Zanchin

PAST PRESIDENT

Virgilio Gallai

SEGRETARIO

Maria Pia Prudenzano

TESORIERE

Paola Sarchielli

CONSIGLIERI

Emilio De Caro

Mario Guazzelli

Antonio Pascotto

Luigi Alberto Pini

Giorgio Sandrini

Lidia Savi

PRESIDENTI ONORARI

Mario Giacobuzzo

Giuseppe Nappi

Francomichele Puca

Federigo Sicuteri

Emilio Sternieri

Comitato di redazione: A. Alberti, C. Allegretti, G. Buzzi, E. Cittadini, M. De Marinis, G. Di Trapani, B. Gallai, S. Genco, M. Guazzelli, G. Mazzotta, C. Peccarisi, L.A. Pini, A. Proietti Cecchini, M.P. Prudenzano, S. Rasso, C. Rossi, P. Sarchielli.