

# **EMICRANIA E CEFALEE**

Dott.ssa Gaia Scarpini

# Nuova edizione Classificazione Internazionale (ICHD-3)

ICHD-3

**Cephalalgia**  **International  
Headache Society**  
An International Journal of Headache

*Cephalalgia*  
2018, Vol. 38(1) 1–211  
© International Headache Society 2018  
Reprints and permissions:  
[sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](http://sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)  
DOI: 10.1177/0333102417738202  
[journals.sagepub.com/home/cep](http://journals.sagepub.com/home/cep)  


*Headache Classification Committee of the International Headache  
Society (IHS)*

**The International Classification of Headache Disorders,  
3rd edition**

# *CEFALEE PRIMARIE*

- Eemicrania
- Cefalea di tipo tensivo
- Cefalee trigeminali autonome
- Altre cefalee primarie

NB. Per la gran parte delle forme presentate aggiunte le forme di probabilità, diagnosi che può essere posta in mancanza della piena soddisfazione dei criteri diagnostici.

# Emicrania

## 1.1 Emicrania senz'aura

Almeno 5 attacchi che soddisfino i seguenti criteri

- Durata degli attacchi 4-72 ore (2-72 ore se < 18 anni)
- La cefalea deve avere almeno due delle seguenti caratteristiche
- Localizzazione unilaterale (<18 anni può essere bilaterale, localizzazione fronto-temporale, attenzione se localizzazione occipitale)
- Dolore di tipo pulsante
- Intensità media o severa
- Peggioramento con l'attività fisica di routine

Durante la cefalea almeno uno dei seguenti disturbi:

- ❖ Nausea o vomito
- ❖ Fotofobia o fonofobia

# Emicrania

- Possibile presenza di
  - **Sintomi prodromici**: ore o giorni prima dell'attacco, fatica, difficoltà di concentrazione, ipersensibilità a luci e suoni, rigidità nucale, visione sfocata , nausea, pallore
  - **Sintomi post-dromici**: stanchezza , difficoltà di concentrazione rigidità nucale che possono durare 48 ore

# Emicrania

- 1.2 Emicrania con aura
- 1.2.1 Emicrania con aura tipica
  - con cefalea (entro 60 min )
  - senza cefalea

AURA: visiva ( può essere bilaterale in bambini e adolescenti) , sensitiva (sensazioni puntorie, intorpidimento,), afasia

La tabella 1 riporta a confronto le 2 versioni con le modifiche apportate:

ICHD 3 (2018)	ICHD 3-beta (2013)
C. <i>almeno 3</i> delle seguenti caratteristiche	C. <i>almeno 2</i> delle seguenti caratteristiche
1. almeno 1 sintomo di aura si sviluppa gradualmente in >5 minuti	1. almeno 1 sintomo di aura si sviluppa gradualmente in >5 minuti, e/o 2 o più sintomi si verificano in successione (è stato diviso in 2 criteri diversi, 1 e 2)
2. due o più sintomi di aura si sviluppano in successione	----
3. ogni singolo sintomo di aura dura 5-60 minuti	2. ogni singolo sintomo di aura dura 5-60 minuti
4. almeno un sintomo di aura è unilaterale	3. almeno un sintomo di aura è unilaterale
5. almeno un sintomo di aura è positivo (nuovo) (b)	----
6. l'aura è accompagnata o seguita, entro 60 minuti, da cefalea	4. l'aura è accompagnata o seguita, entro 60 minuti, da cefalea
Nota a) l'afasia è considerata un sintomo "unilaterale", la disartria può anche non esserlo. Nota b) sintomi "positivi" sono ad esempio fosfeni e formicolio.	

# Eemicrania

- 1.2.2 Eemicrania con aura che origina dal tronco encefalico (exEemicrania basilare)

Aura caratterizzata da : disartria (non afasia), vertigine, tinnito, ipoacusia, diplopia (non visione sfocata), atassia non attribuibile a deficit sensitivi, riduzione del livello di coscienza (GCS < 13 al momento della valutazione o come dato anamnestico)

Criteri di esclusione aura con sintomi motori o retinici

NB. Possibilità di coesistenza di sintomi aura tipica in aggiunta a quelli da tronco encefalico o di alternanza di attacchi con aura tipica e aura da tronco encefalico → codificare entrambe le diagnosi.

# *Emicrania*

- 1.2.3 Emicrania Emiplegica ➡ aura con sintomi motori (debolezza) da meno di 72 ore a settimane; in aggiunta possono esserci sintomi visivi, sensitivi .
- 1.2.3.1 Emicrania Emiplegica forme familiari:
  - Familial Hemiplegic Migraine type 1 (FHM 1) da mutazioni **gene CACNA1A**
  - Familial Hemiplegic Migraine type 2 (FHM2) da mutazioni **gene ATP1A2**
  - Familial Hemiplegic Migraine type 3 (FHM3) da mutazioni **gene SCN1A**
  - Familial Hemiplegic Migraine other loci

- 1.2.3.2 Eemicrania Emiplegica Sporadica : forma sporadica è importante esclusione forme secondarie con neuroimaging o con test specifici ad esempio la rachicentesi per escludere Sd HaNDL
- 1.2.4 Eemicrania retinica: ripetuti attacchi di disturbi visivi monoculari, scotomi scintillanti, cecità associati ad emicrania.
- 1.3 Eemicrania Cronica :mal di testa che si presenta per >15 giorni al mese per >3 mesi e che per almeno 8 giorni per > 3 mesi risponda pienamente ai criteri per l'emicrania con o senza aura

# Complicanze dell'Emicrania

- Status migranosus : attacco di emicrania molto debilitante che dura > 72 ore (rientrano in questa diagnosi anche casi di remissione fino a 12 ore dopo utilizzo di farmaci o sonno)
- Aura persistente senza infarto: durata dei sintomi dell'aura per > 1 settimana, senza evidenze di infarto al neuroimaging
- Infarto emicranico: uno o più sintomi dell'aura in associazione con ischemia in un'area cerebrale appropriata rispetto ai sintomi presentati dimostrata al neuroimaging
- Migraine aura-triggered seizure («Migralepsy»): crisi epilettica che insorge durante o entro un'ora da un attacco di emicrania, in paziente con una diagnosi di emicrania con aura.

# Sindromi episodiche che possono essere associate all'emicrania

In passato definite sindromi periodiche dell'infanzia , possono presentarsi in pazienti che hanno anche una diagnosi di emicrania, con o senz'aura, oppure in pazienti che hanno una probabilità elevata di svilupparla in seguito.

Storicamente riportate nell'infanzia, attualmente si ritiene possano verificarsi anche in età adulta.

Possibile comorbidità con episodi di cinetosi o disturbi del sonno (sonniloquio, sonnambulismo , pavor nocturnus o incubi)

# Sindromi episodiche che possono essere associate all'emicrania

- ***Disturbi gastro-intestinali ricorrenti*** (dispepsia, colon irritabile...) si presentano con frequenza variabile , indagini diagnostiche e esame obiettivo negativi, possono associarsi o no a emicrania.
- ***Sindrome del Vomito Ciclico*** episodi ricorrenti e stereotipati si presentano ciclicamente, prevedibili. Durata da circa un'ora a 10 giorni, con almeno una settimana di distanza tra un attacco e il successivo. Completa libertà dai sintomi tra un attacco e l'altro.
- ***Emicrania addominale*** soprattutto nei bambini, attacchi di dolore addominale periombelicale o diffuso, da moderato a severo associato con sintomi vasomotori, nausea e vomito. Dura dalle 2 alle 72 ore, assenza di sintomatologia tra gli episodi. La cefalea non compare durante gli episodi. Diagnosi di esclusione.

- *Vertigine parossistica benigna* brevi attacchi di vertigine improvvisi, a risoluzione spontanea in bambini per il resto sani .
  - Almeno uno tra i seguenti sintomi associati: nistagmo; atassia, vomito, pallore, sensazione di paura
- EON, audiometria e funzioni vestibolari tra gli attacchi: nella norma
- Non attribuibile ad altri disturbi (tumori fossa posteriore, disturbi vestibolari, crisi epilettiche)

- ***Torcicollo benigno parossistico*** ricorrenti episodi (per lo più mensili) di inclinazione del capo da un lato, con o senza leggera rotazione, che si risolve spontaneamente. Durata da pochi minuti a giorni.

Il capo può essere riposizionato in posizione neutra durante gli attacchi.

Almeno uno dei seguenti sintomi associati tra pallore, irritabilità, malessere, vomito, atassia.

EON tra gli attacchi: negativo.

EVOLUZIONE PIU' FREQUENTE  Vertigine parossistica benigna, o Eemicrania con aura da tronco encefalico

- DD: reflusso g-e; lesioni fossa cranica posteriore e cervicali, distonie

# Cefalea di tipo tensivo

Mantenuta la classificazione basata sulla frequenza ,

2.1 Cefalea tensiva episodica sporadica: almeno 10 episodi < 1 giorno/mese (<12 gg/aa) di durata 30 minuti-7 giorni, localizzazione bilaterale; dolore non-pulsante (compressivo-costrittivo), intensità medio-moderata. Non aggravato da attività fisica di routine. No nausea e vomito. Non più di uno tra fono e fotofobia. Non attribuibile ad altra patologia

2.1.1 con contrattura della muscolatura pericranica

2.1.2 senza contrattura della muscolatura pericranica

# Cefalea di tipo tensivo

- 2.2 Cefalea tensiva episodica frequente : almeno 10 episodi di durata  $\geq 1$  gg ma  $< 15$  gg/mese per almeno 3 mesi ( $\geq 12$  e  $< 180$  gg/aa)  
**POSSIBILE COESISTENZA CON EMICRANIA**
- 2.3 Cefalea tensiva cronica: cefalea per  $\geq 15$  gg/mese per 3 mesi ( $\geq 180$  gg/aa). Durata: ore o continua, può esserci lieve nausea associata, fono o foto fobia
  - DD: CEFALEA DA ABUSO DI FARMACI (sospensione terapia e diario della cefalea post-sospensione)
  - NB per tutte le forme codifica delle specifiche con o senza contrattura muscolatura pericranica e possibilità di codificare diagnosi di forma probabile

# TACs Trigeminal autonomic cephalalgias

**3.1 Cefalea a grappolo:** dolore severo, unilaterale, circoscritto in sede orbitaria o sovra-orbitaria e/o temporale, durata da 15 a 180 min. Frequenza da una volta al giorno a giorni alterni a 8 volte al giorno.

Associazione con sintomi autonomici ipsilaterali al dolore (iniezione congiuntivale, lacrimazione, (sintomo autonomico più frequente in età pediatrica) rinorrea, ptosi, edema palpebrale, sudorazione) oltre a irrequietezza o agitazione. **NB** eliminati dai criteri arrossamento facciale e «pienezza» uditiva, perché non sufficientemente discriminanti.

Fattori scatenanti: alcol, istamina, nitroglicerina

**3.1.1 forma episodica:** almeno 2 episodi di durata da 7 giorni a 1 anno (se non trattata) e separati da periodi liberi dagli attacchi di > 3 mesi.

**3.1.2 forma cronica:** de novo o evoluzione della forma episodica (in alcuni pazienti segnalato il passaggio da cronica ad episodica). Durata un anno o di più, senza remissione sintomi o remissione < 3 mesi.

# TACs Trigeminal Autonomic Cephalalgias

- **3.2 Eemicrania parossistica** : sintomi come la cefalea a grappolo, ma durata inferiore (2-30 min), che si verifica più volte al giorno.  
Ottima risposta all'indometacina.
- 3.2.1 forma episodica
- 3.2.2 forma cronica (periodi di remissione < 3 mesi)
- **3.3 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks** : almeno 20 attacchi di cefalea nel territorio di innervazione trigeminale moderata-severa unilaterale che dura pochi secondi o minuti (1-600 sec), almeno una volta/die associata a prominente lacrimazione e arrossamento oculare ipsilaterale, rinorrea congestione nasale, ptosi e/o miosi , sudorazione emivolto

# TACs

- Sottotipi:

3.3.1 SUNCT Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing

Difficile da e frequente comorbidità con nevralgia del trigemino

**Attenzione!** In letteratura si segnala che tumori della fossa posteriore possono mimare una SUNCT

3.3.2 SUNA short-lasting Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms , associato o a iniezione congiuntivale o a lacrimazione

Per entrambe codificate forme episodiche e croniche

# TACs

- 3.4 Eemicrania continua: cefalea persistente unilaterale associata a lacrimazione, iniezione congiuntivale, congestione nasale, rinorrea, sudorazione emivolto, edema palpebrale con irrequietezza o agitazione (nuovo criterio rispetto alla classificazione precedente).

presente per > 3 mesi, con fasi di esacerbazione e di remissione.

Ottima risposta all'indometacina.

- Forma con remissione : periodi di remissione della durata di almeno 24 ore
- Forma senza remissione : dolore continuo per un anno, più o meno intenso, ma senza periodi di remissione.

# Cefalee primarie

## REVIEW ARTICLE

## Open Access



## Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents

Aynur Özge<sup>1</sup>, Noemi Faedda<sup>2</sup>, Ishaq Abu-Arafeh<sup>3</sup>, Amy A. Gelfand<sup>4</sup>, Peter James Goadsby<sup>5</sup>, Jean Christophe Cuvellier<sup>6</sup>, Massimiliano Valeriani<sup>7,8</sup>, Alexey Sergeev<sup>9</sup>, Karen Barlow<sup>10</sup>, Derya Uludüz<sup>11</sup>, Osman Özgür Yalın<sup>12</sup>, Richard B. Lipton<sup>13</sup>, Alan Rapoport<sup>14</sup> and Vincenzo Guidetti<sup>15\*</sup>

### Table 1 Proposed criteria for migraine in children age 5 years and younger

- 
- A. At least five headache attacks fulfilling the criteria from B to D
  - B. The headache lasts for 30 min or longer (untreated or treated)
  - C. The headache has at least one of the following characteristics
    1. Pain of at least moderate severity
    2. Unilateral or bilateral headache
    3. Throbbing or pounding nature of pain,
    4. Exertion intolerance; avoidance of walking or playing;
  - D. The headache is associated with at least one of the following:
    1. Loss of appetite, stomach discomfort or dizziness
    2. Sensitivity to light and sounds as indicated by inability to watch TV or play on the computer or on electronic games
    3. Having one cranial autonomic symptom associated with headache attacks
  - E. Not better accounted for by other diagnoses
-

# RED FLAG



## ANAMNESTICHE

- Età < 3 anni
- Cefalea notturna o al risveglio
- Vomito notturno o al risveglio
- Insorgenza dopo sforzo fisico, tosse, manovra di Valsalva (sospetto neoplasie intracraniche)
- Declino cognitivo o modificazioni della personalità
- Alterazioni della vigilanza
- Crisi epilettiche
- Insorgenza recente
- Esordio esplosivo
- Pattern cronico progressivo
- Peggioramento rapido
- Cefalea unilaterale fissa
- Associazione con vomito a getto, febbre, malessere generale
- Alterazioni dell'accrescimento
- Traumi nel mese precedente

## EON

- Ipertensione arteriosa o febbre
- Macrocefalia
- Segni meningei
- Marker neurocutanei
- Papilledema
- Movimenti oculari anomali, diplopia o nistagmo
- Asimmetrie della forza o della sensibilità
- Disturbi dell'andatura o dell'equilibrio
- Asimmetrie dei riflessi osteotendinei

# Indicazioni alla rachicentesi

- a) sospetto emorragia subaracnoidea, anche se la TAC è negativa;
- b) ipertensione endocranica idiopatica;
- c) segni meningei, febbre
- d) emicrania con deficit neurologici transitori e pleiocitosi liquorale (HaNDL).

# Indicazioni EEG

L'EEG va effettuato nei casi in cui:

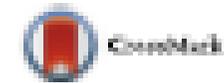
- la cefalea si associa ad altre manifestazioni sospette per una crisi epilettica, nei casi di aura visiva atipica per escludere crisi occipitale
- Cefalea associata ad alterazione stato di coscienza nel sospetto di encefalite

Non è indicato nei bambini con cefalea ricorrente e non consente di distinguere le cefalee primarie dalle secondarie e neppure l'emicrania dalle altre cefalee primarie

# CEFALEE SECONDARIE

RESEARCH ARTICLE

Open Access



## Experts' opinion about the pediatric secondary headaches diagnostic criteria of the ICHD-3 beta

Aymur Özge<sup>1</sup>, Ishaq Abu-Arafah<sup>2</sup>, Amy A. Gelfand<sup>3</sup>, Peter James Goadsby<sup>4</sup>, Jean Christophe Cuvelier<sup>5</sup>,  
Massimiliano Valeriani<sup>6,7</sup>, Alexey Sergeev<sup>8</sup>, Karen Balow<sup>9</sup>, Derya Uludüz<sup>10</sup>, Osman Özgür Yalın<sup>11</sup>, Noemi Faedda<sup>12</sup>,  
Richard B. Lipton<sup>13</sup>, Alan Rapoport<sup>14</sup> and Vincenzo Guidetti<sup>15\*</sup>

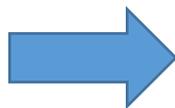
# Ipotesi patogenetiche

- 1) **teoria periferica o vascolare**: alterazione dei vasi cerebrali con un meccanismo di costrizione-dilatazione causa del classico dolore pulsante.
- 2) **teoria trigemino-vascolare**, secondo cui delle stimolazioni di alcune fibre trigeminali porterebbero al rilascio da collaterali assonici di alcune sostanze (neuropeptidi) come sostanza P, CGRP e neurochinina A che indurrebbero una cosiddetta "infiammazione neurogena".
- 3) **teoria centrale**, secondo cui esisterebbe una condizione di alterata eccitabilità neuronale cerebrale per disfunzione dei canali del calcio o difetto mitocondriale o altro.
- 4) **teoria unificante** che considera l'emicrania una patologia poligenica e multifattoriale, cioè causata sia da fattori ambientali sia da fattori genetici in cui sarebbero coinvolti più geni diversi. Secondo tale teoria ci sarebbero degli eventi che partendo dalle aree posteriori del cervello tenderebbero poi a diffondersi ad altre zone tra cui il tronco encefalico e il sistema trigemino-vascolare favorendo alterazioni piastriniche, modificazioni del diametro dei vasi e **rilascio di sostanze algogene**.

FATTORI SCATENANTI in soggetti predisposti  
( stress, affaticamento, mancanza di sonno, ingestione di particolari alimenti, fattori ambientali, odori forti ecc.)



I trigger attivano neuroni noradrenergici e serotonergici del locus coeruleus e dei nuclei del rafe mediano tronco-encefalico. L'iperattivazione provoca liberazione di NA e 5-HT che determina vasocostrizione e infiammazione della parete vasale. A seguire sensibilizzazione di nocicettori vascolari e stimolazione sist.trigemiale



STIMOLAZIONE DEL SISTEMA TRIGEMINOVASCOLARE:  
Le fibre terminali del nervo trigemino rilasciano dei neuropeptidi vasoattivi



Vasodilatazione,  
Infiammazione,  
Alterazioni neuronali



**DOLORE**

AUMENTO DEL LIVELLO DI ESTROGENI  
(l'emicrania si manifesta prevalentemente nella popolazione femminile,



Espressione fattori di crescita



# Patogenesi

Dolore emicranico mediatori chimici

- 1. CGRP (calcitonine gene related peptide)
- 2. OSSIDO NITRICO
- 3. SOSTANZA P E NEUROCHININE
- 4. ESTROGENI



## Migraine and cluster headache – the common link

Anne Luise Vollesen<sup>1†</sup>, Silvia Benemei<sup>2†</sup>, Francesca Cortese<sup>3\*</sup>, Alejandro Labastida-Ramirez<sup>4\*</sup>, Francesca Marchese<sup>5\*</sup>, Lanfranco Pellesi<sup>6†</sup>, Michele Romoli<sup>7†</sup>, Messoud Ashina<sup>1</sup>, Christian Lampl<sup>8††</sup> , on behalf of the School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS)

Nella patofisiologia dell'emicrania e della cefalea a grappolo sono coinvolti sia il SNP che SNC.

Le strutture chiave coinvolte sono:

- sistema trigemino vescolare
- fibre nervose sistema parasimpatico
- ipotalamo (specie nuclei paraventricolare e laterale raggiungono con proiezioni discendenti il TNC e il Nucleo salivatorio superiore e attivano meccanismi neurovascolari somatosensitivi e autonomici , che potrebbero essere alla base dei prodromi.)

L'implicazione di tali strutture è dimostrata da un'aumentata connettività funzionale tra queste regioni durante il processo nocicettivo alle indagini di fMRI e PET in fase ictale e inter-ictale.

E' inoltre supportato da studi di neurofisiologia la presenza di una disfunzione dei sistemi di controllo del dolore in entrambe le forme di cefalea:

- 1) Mancanza di abitudine nelle risposte evocate da stimoli ripetuti
- 2) «Diseccitabilità» corticale:

Alterata attività  
serotoninergica



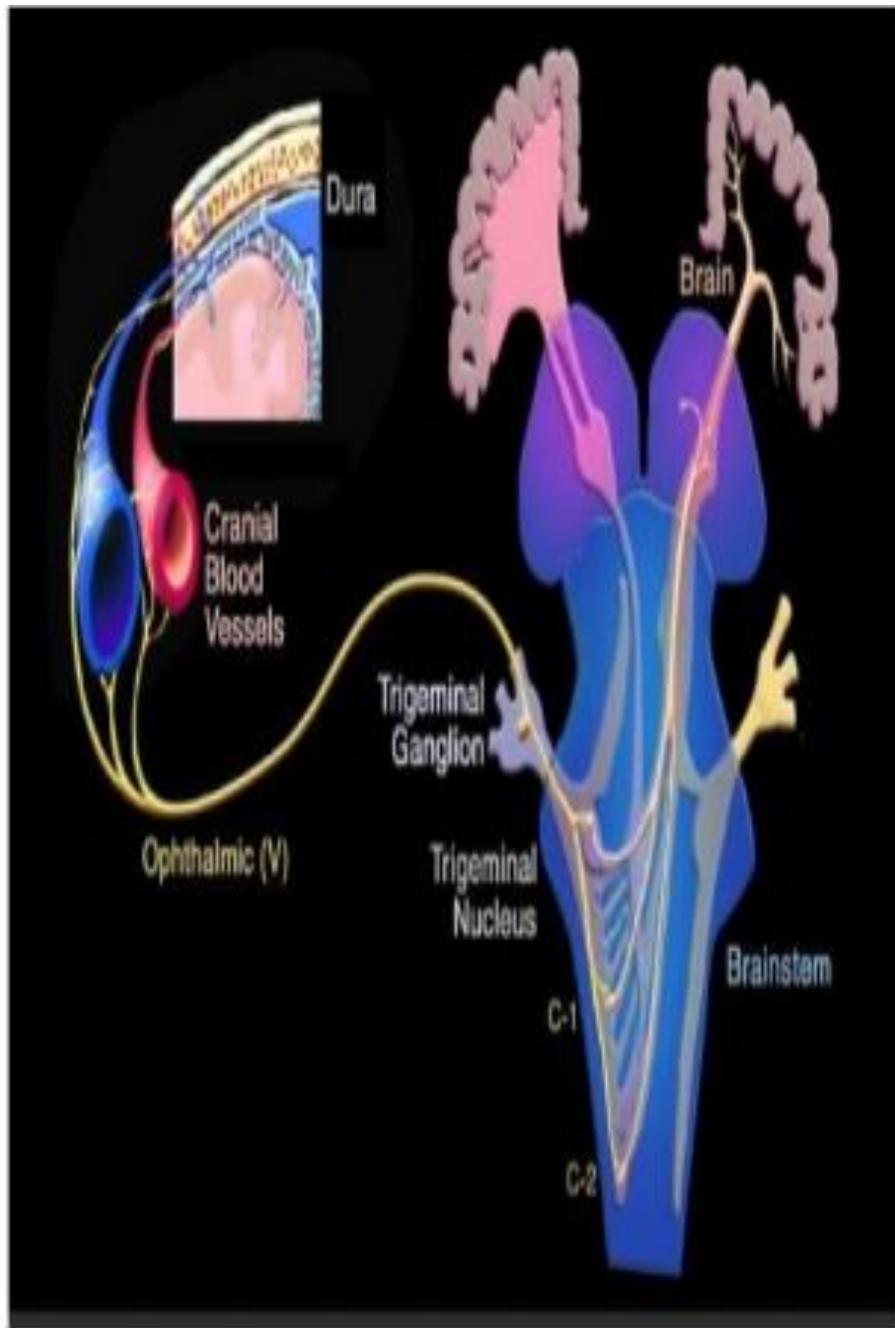
Eccessiva risposta e mancanza di abitudine agli stimoli ripetuti  
con eccessivo dispendio di energia



Un 'alterata richiesta energetica stravolge l'omeostasi metabolica cerebrale  
E viene attivato il sistema di «allarme» del cervello che è il sistema  
trigemino -vascolare



EMICRANIA



Le fibre nocicettive originano dal ganglio trigeminale TG e raggiungono strutture intracraniche (dura, aracnoide, arterie piali, arterie cerebrali e strutture extracraniche arrivano al TCC (complesso cervicale trigeminale) in particolare al TNC (nucleo caudale trigeminale) e alle corna dorsali di C1-C2



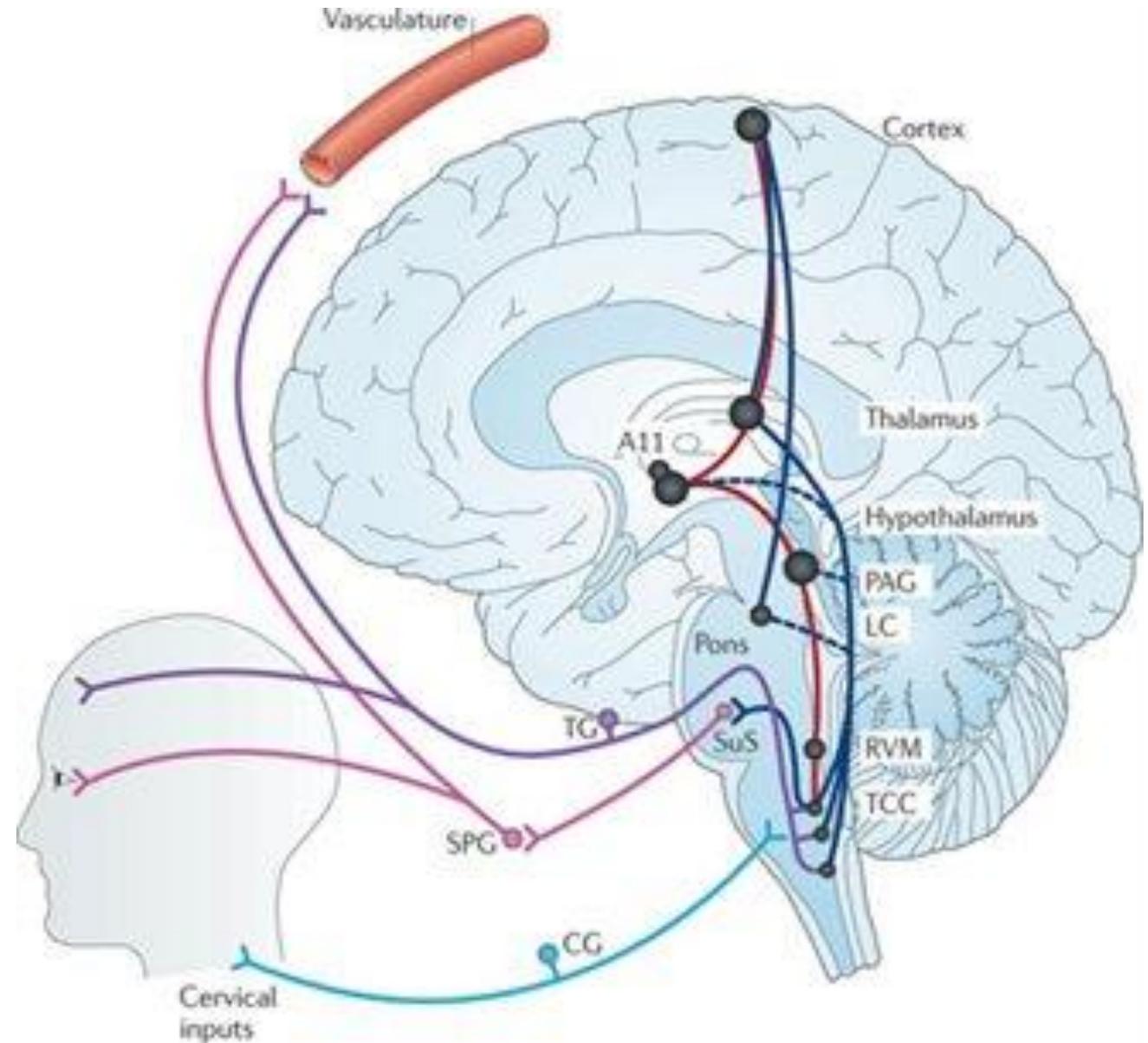
Complesso nucleare trigeminale del tronco encefalico informazioni somatosensitive a ipotalamo, talamo, nuclei della base, locus coeruleus e sostanza grigia periacqueduttale



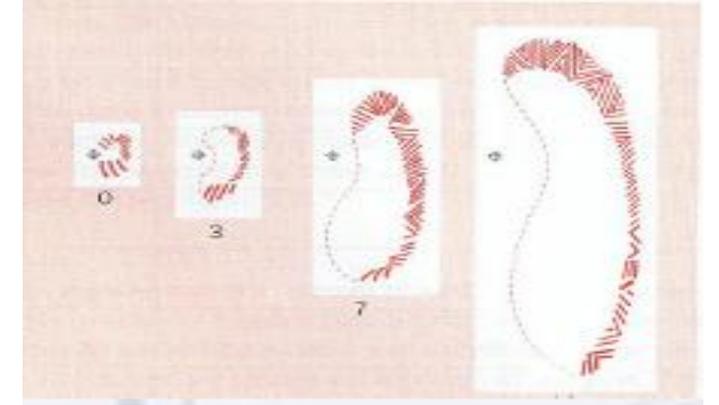
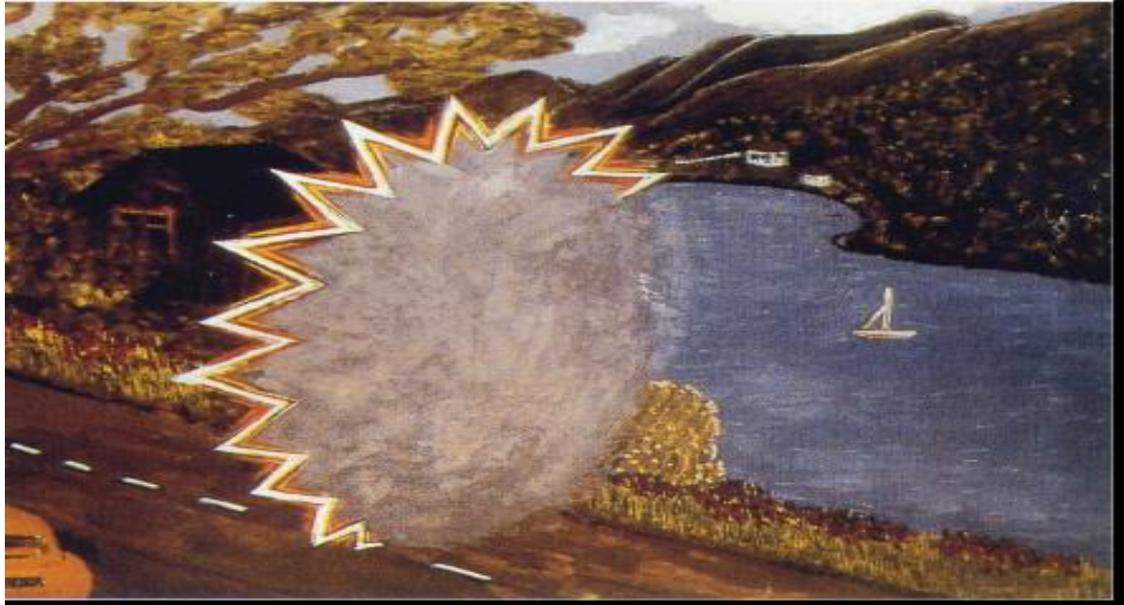
Propagazione segnale nocicettivo a diverse aree cerebrali

I neuroni del sistema parasimpatico del SuS proiettano ai vasi di cranio, mucosa nasale e orale e alle ghiandole lacrimali attraverso il SPG: l'attivazione di tale via sarebbe responsabile dei sintomi autonomici che troviamo nella cefalea a grappolo e nel 50% circa dei pazienti con emicrania.

Trigeminal autonomic reflex and cranial parasympathetic symptoms



# Patogenesi dell'aura



## **Cortical spreading depression**

Fenomeno neurogeno in cui si ha una depolarizzazione protratta che si propaga dalla corteccia visiva o somatosensoriale . Come conseguenza del protrarsi della depolarizzazione si ha riduzione del flusso di sangue nel tessuto cerebrale , con successiva iperemia reattiva

# Terapia

Recentemente presentati al Congresso Nazionale della SISC i risultati di studi clinici sulla terapia sintomatica

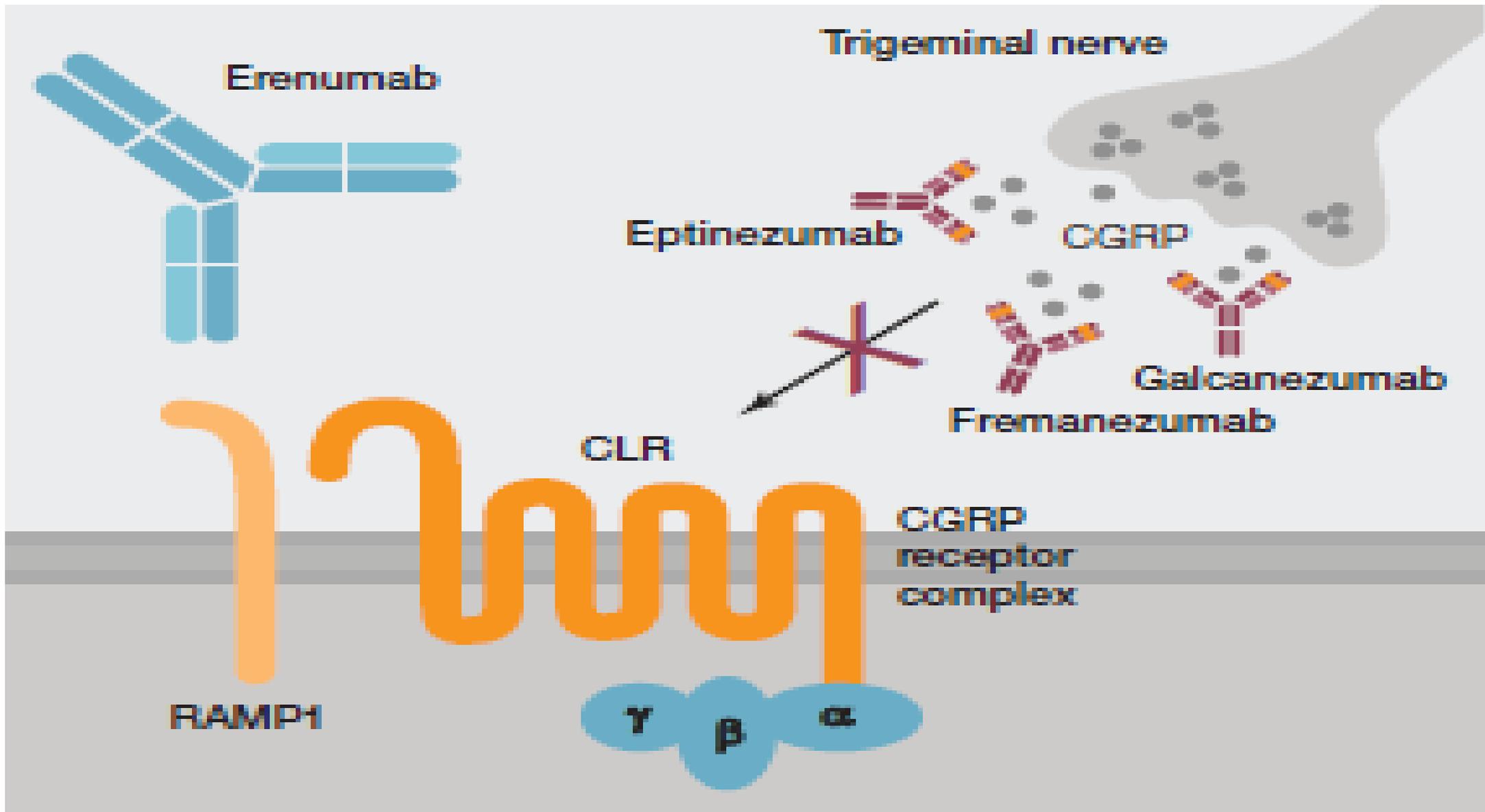
- Dimostrata l'efficacia dello ZOTRIP zolmitriptan cerotto transdermico
- Nuovi dati di efficacia di Lasmitidan agonista serotoninergico dei rec 5HT 1F , non associato ad effetti vascolari.

# Terapia

- Il CGRP è un neuropeptide formato da 37 amminoacidi, presente nelle isoforme  $\alpha$  e  $\beta$ , diffusamente distribuito nel sistema nervoso centrale e periferico.

È presente a livello dei neuroni sensoriali, nelle fibre C amieliniche e nelle fibre A- $\delta$ , dove è coinvolto nella trasmissione del dolore; è inoltre, co-espresso con i recettori 1B e 1D della serotonina.

- Funzione di potente vasodilatatore.
- Il CGRP ed i suoi recettori sono localizzati anche a livello del sistema cardiovascolare.
- Il recettore del CGRP, correlato ad una proteina G, è formato da tre subunità: receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), calcitonin-like receptor (CLR) ed il receptor component protein (RCP).
- È stato dimostrato come, durante gli attacchi emicranici spontanei, la concentrazione del CGRP aumenti a livello della vena giugulare esterna e come diminuisca in seguito alla somministrazione di triptani parallelamente al miglioramento sintomatologico.
- Antagonizzare il pathway del CGRP è perciò una promettente nuova strategia sia per il trattamento in acuto che per la profilassi dell'emicrania



# Anticorpi monoclonali anti CGRP

- **Galcanezumab** è stato testato in studi di fase III per la prevenzione dell'emicrania episodica. Somministrato per via sottocutanea è stato comparato al placebo in uno studio randomizzato in doppio cieco. Con netta diminuzione del numero di giorni al mese con emicrania nel gruppo sottoposto al trattamento rispetto al placebo.
- Gli eventi avversi più frequentemente segnalati, sono stati il dolore nella sede di iniezione, l'eritema, le infezioni del tratto respiratorio superiore ed il dolore addominale.

- **Eptinezumab** valutato per la prevenzione della emicrania episodica frequente
- Studio PROMISE-2 ha valutato il consumo di triptani in soggetti tra 18-55 anni trattati con un'unica dose intravenosa del farmaco o con il placebo. A distanza di 12 settimane significativa riduzione nell'uso di triptani rispetto al gruppo controllo, specialmente nei pazienti con grave abuso di farmaci. Migliorate anche le scale di disabilità.
- Eventi avversi segnalati sono stati l'infezione del tratto respiratorio superiore e le infezioni urinarie.
- Segnalata: bassi livelli anticorpali di anticorpi anti-farmaco, al momento con effetti incerti su farmacocinetica ed efficacia

- **Fremanezumab** è stato testato per il trattamento preventivo dell'emicrania frequente, (8-14 giorni di emicrania al mese). I pazienti sono stati randomizzati per il trattamento sottocutaneo con il farmaco o con il placebo. Il gruppo trattato ha mostrato una netta riduzione dei giorni con cefalea, dei giorni con fono e fotofobia ed i giorni in cui è stato necessario il trattamento in acuto rispetto al placebo. Ne è risultata, inoltre, una consistente riduzione del migraine disability assessment (MIDAS) sempre nel gruppo trattato. I più comuni eventi avversi riportati sono stati il dolore nella sede di iniezione e l'eritema

- **Erenumab** a differenza dei precedenti tre anticorpi è un farmaco contro il recettore del CGRP e non contro il CGRP stesso.
- Studio STRIVE multicentrico, di fase III, nei pazienti con emicrania episodica refrattari a precedenti terapie preventive. Eseguito in doppio cieco controllato verso placebo: efficace dosi di 70 mg e 140 mg nel ridurre i giorni mensili di emicrania
- I più comuni eventi avversi riportati sono stati rino-faringiti, astenia e cefalea. Segnalati anticorpi anti-farmaco

# Bibliografia

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS)  
*“The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition”*
- Vollesen et al. The Journal of Headache and Pain (2018)  
*Migraine and cluster headache – the common link*
- Özge et al. The Journal of Headache and Pain (2017)  
*Experts’ opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD- 3rd edition beta in children and adolescents*
- Özge et al. The Journal of Headache and Pain (2018)  
*Experts’ opinion about the secondary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents*
- Lars Edvinsson et al Nature reviews Neurology 2018  
*CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic*
- Ambrosini 2018  
*Neurophysiology in migraine*