

PROGETTO DI CONTROLLO DELLA CEFALEA DA ABUSO DI FARMACI

CONSENSO INFORMATO

CODICE _____

Il trattamento della cefalea da abuso di farmaci sintomatici si fonda sull'interruzione dell'abuso di farmaco. La strategia per interrompere tale abuso consiste nell'introduzione di un altro farmaco, generalmente della categoria dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) con uno schema prefissato, decrescente fino alla sospensione. Tuttavia, la scelta di un preciso farmaco con cui iniziare la disassuefazione rimane oggi giorno ancora empirico ed basato solamente sulla personale esperienza del medico. L'obiettivo di questo studio è di individuare attraverso la misurazione non invasiva dei parametri elettrici cutanei dei criteri per una scelta personalizzata del tipo di farmaco, al fine di ridurre soprattutto gli effetti collaterali.

Io sottoscritto/a

Cognome _____ Nome _____

Sesso _____ Data di nascita _____

Luogo di nascita _____

Indirizzo _____

_____ tel. _____

Accetto di partecipare allo studio **“Scelta farmacologica guidata dai SEP (Skin Electric Parameters) nelle cefalee d'abuso di farmaci sintomatici”**, in particolare, di essere sottoposta alle seguenti prestazioni: anamnesi, visita neurologica, questionari (State and Trait Anxiety Inventory (STAI 1 e 2), Beck Depression Inventory, Toronto Alexitimia Scale, Tridimensional Personality Questionnaire), e *misurazione SEP*

Accetto il trattamento delle mie informazioni da persone autorizzate al segreto medico.

In nessun modo il mio nome figurerà nei documenti dello studio e nella pubblicazione di dati. La mia pratica potrà essere consultata da un medico di mia scelta.

Posso, ad ogni momento, chiedere di essere depennato/a dalla ricerca e di conseguenza tutte le informazioni della mia pratica dovranno essere distrutte.

Luogo _____ Data _____

Firma _____

PROTOCOLLO DI STUDIO:

Scelta farmacologica guidata dai SEP (Skin Electric Parameters) nelle cefalee d'abuso di farmaci sintomatici

SPERIMENTATORI:

PROF.VINCENZO VALENZI, PROF.SSA ROSANNA CERBO, DOTT.SSA VITTORIA D'AGOSTINO...

Cefalea da abuso di farmaci

Questa forma di cefalea indica lo sviluppo di una farmacodipendenza da analgesici da parte di un soggetto affetto da cefalea primaria, soprattutto di tipo emicranico o di tipo tensivo, raramente a grappolo (Paemeleire et al., 2006), generalmente di vecchia data. Pertanto, è una forma specifica di soggetti cefalagici ed, infatti, recenti studi rilevano come il paziente non affetto da cefalea che assuma analgesici per altre ragioni (ad es. dolori da artrosi) non sia predisposto a sviluppare questo tipo di cefalea (Smith e Stoneman, 2004).

La valutazione dell'entità del problema è resa difficile dal fatto di una mancata consapevolezza e conoscenza del problema da parte del paziente e soprattutto del medico, portando ad una sottodiagnosi di questa forma di cefalea. Di fronte ad un paziente che abbia problemi di cefalea quasi quotidiani e assuma analgesici da lungo tempo, viene naturale pensare che sia la cefalea la causa dell'assunzione dei farmaci e non viceversa. Questo è il motivo per cui il legame fra abuso di analgesici e comparsa di cefalea è stato per lungo tempo misconosciuto. La possibilità che la cefalea abbia una causa iatrogena va presa invece in attenta considerazione dal momento che, come i dati disponibili suggeriscono, l'uso eccessivo di antiemcranici, sia da banco che da prescrizione, può in realtà peggiorare e perpetuare il mal di testa, causando la cosiddetta *cefalea da abuso di farmaci* (Medication Overuse Headache – MOH- ICHD 2004). L'importanza clinica di questo problema viene confermata dal numero rilevante di studi che riportano una significativa riduzione della frequenza di comparsa e della gravità della cefalea in seguito alla sospensione dei farmaci analgesici e antiemcranici (Bigal e Lipton, 2008).

Studi di popolazione, comunque, riportano una prevalenza di cefalea da abuso intorno all'1-2% nella popolazione generale. Occorrerebbero in media 5 anni dalla comparsa delle prime cefalee e l'inizio di un ricorso regolare ad antiemcranici, e possono essere necessari altri 5 anni perché si sviluppi uno stato cefalalgico quotidiano. La diagnosi è puramente clinica e richiede tempo; si fonda infatti sull'osservazione per un periodo di almeno tre mesi di frequenza e caratteristiche della cefalea e del numero di farmaci sintomatici assunti dal paziente nel corso del mese. La diagnosi viene confermata solo dopo la regressione della sintomatologia dopo due mesi dalla sospensione dell'abuso farmacologico (ICHD-2004, codice 8.2).

Clinicamente la cefalea è variabile nel tipo, gravità e localizzazione, è presente per almeno 15 giorni al mese, comparando spesso la mattina presto (dalle 2 alle 5) con una durata media di oltre 4 ore, con assunzione di farmaci analgesici in quantità eccessiva per più di 15-20 giorni al mese in media, variando secondo il tipo specifico di farmaco assunto. I sintomi di accompagnamento sono aspecifici, potendo includere nausea e altri sintomi gastrointestinali, astenia, ansia, irritabilità, depressione, problemi di memoria e difficoltà di concentrazione. La caratteristica principale è l'insorgenza di una tolleranza farmacologica con progressiva refrattarietà alla terapia e

conseguente necessità di dosi sempre più elevate di farmaco. Si possono, inoltre, osservare sintomi di astinenza quando i pazienti sospendono il farmaco analgesico improvvisamente.

La cefalea da abuso di farmaci sintomatici può riguardare qualsiasi tipo di farmaco ad azione analgesica (aspirina, paracetamolo, codeina), soprattutto se da banco ed a basso costo, ma oggi giorno interessa soprattutto farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o combinazioni di questi con caffeina od antiemetici. Tuttavia, anche se più raramente, tale quadro può riguardare l'abuso di triptani. A tal proposito, la cefalea da abuso di triptani tende a svilupparsi più rapidamente rispetto agli analgesici tradizionali (addirittura solo dopo 6 mesi di utilizzo continuativo ogni 2-3 giorni) ed ha caratteristiche simili all'emicrania, manifestandosi in genere con un aumento della frequenza degli attacchi emicranici.

Solitamente sono le donne, fra i 35 e i 60 anni, che presentano anche segni più o meno netti di depressione o di ansia, le pazienti candidate a sviluppare cefalea iatrogena, ma il problema si può presentare anche nei bambini: paracetamolo, paracetamolo/codeina e ibuprofene sono stati i farmaci utilizzati in alcuni dei casi segnalati.

L'andamento è tipicamente farmaco-dipendente ed alla sospensione definitiva dei farmaci si osserva un miglioramento spontaneo della cefalea.

Fisiopatologia della cefalea da abuso di farmaci

Il meccanismo attraverso il quale l'uso cronico di farmaci a dosi elevate può trasformare una cefalea primaria in una cefalea indotta da abuso non è noto. Gli studi suggeriscono un possibile ruolo eziopatogenetico della serotonina a livello delle piastrine. Nei pazienti che soffrono di cefalea da abuso di farmaci si sono osservati infatti cambiamenti nel metabolismo della serotonina: sia l'uptake che le concentrazioni di base della serotonina nelle piastrine di questi pazienti erano infatti più bassi rispetto a quelli rilevati nei pazienti che soffrivano di emicrania e nei controlli che non erano affetti da questo problema. Sembra inoltre che vi sia anche un aumento compensatorio dei recettori della serotonina sulla superficie delle piastrine. I risultati di questi studi suggerirebbero quindi che l'uso eccessivo di antiemicranici possa sopprimere il ciclo metabolico centrale della serotonina, contribuendo così al peggioramento della cefalea.

Vi sono però, anche altre teorie riguardanti una "sensitizzazione" centrale causata da un'attivazione ripetitiva delle vie antinocicettive (Sarchielli et al., 2008), come anche un effetto diretto del farmaco sulla capacità cerebrale di inibire il dolore per modificazione cellulari soprattutto nell'ambito della sostanza del grigio peri-acqueduttale (Welch et al., 2001; Schmidt-Wilcke et al., 2005; Smith e Stoneman, 2004).

Recentemente, in relazione all'osservazione di un'alta co-morbidità tra cefalea d'abuso e sindrome ansioso-depressiva, si è iniziati a valutare anche la personalità come fattore di rischio per lo sviluppo di questa forma di cefalea (Radat et al., 2008).

Un recente studio di PET cerebrale ha evidenziato in pazienti affetti da questa forma di cefalea un'ipoattivazione in particolare della corteccia orbito-frontale che è deputata nell'uomo al controllo degli istinti e degli impulsi (Fumal et al., 2006). Tale fenomeno è stato osservato anche in studi che coinvolgevano tossico-dipendenti nei confronti di alcool o altre sostanze ad uso voluttuario (Winstanley et al., 2007; Wolkow et al., 2007; Winstanley et al., 2009).

Pertanto, viene anche ipotizzato che vi possa essere una predisposizione in questi pazienti a non riuscire a controllare l'uso di farmaci analgesici, finendo con l'abusarne.

Trattamento della cefalea d'abuso di farmaci

Tra i pazienti che si rivolgono ai centri cefalee circa il 20% è affetto da cefalea quotidiana da abuso di analgesici. Come abbiamo detto, si tratta di soggetti abitualmente emicranici che a seguito di mancanza di cure appropriate, vedono aumentare a dismisura i giorni di cefalea fino alla cronicità, assumendo talora anche più di 10 analgesici ogni giorno ma senza ottenere più alcun

beneficio sul dolore. Si crea quindi un circolo vizioso per il quale il paziente assume dosi sempre maggiori di analgesico il quale perde progressivamente di efficacia facendo addirittura peggiorare nel contempo la frequenza del mal di testa. Questi pazienti migliorano nettamente il proprio mal di testa già con la semplice sospensione degli analgesici, purtroppo spesso ricadono in tentazione già entro il primo anno, ritornando ad abusare di analgesici e cronicizzando così nuovamente il dolore.

Il trattamento principale di queste forme quindi è la cessazione dell'abuso farmacologico, anche poiché ogni altro tentativo terapeutico è destinato a fallire se prima non è risolto l'abuso.

La disassuefazione, soprattutto se improvvisa, può comportare nei primi giorni un forte aumento della cefalea, e circa un terzo dei pazienti può sviluppare anche nausea, vomito, ipersudorazione e insonnia, nel 10-20% dei casi compaiono ansia, tachicardia e tremore; più raramente, vertigini, allucinazioni e incubi. Tutti questi sintomi scompaiono riprendendo l'assunzione dei farmaci che hanno indotto la dipendenza. Quando il paziente riesce a continuare l'astensione farmacologica, i sintomi dello stato iperalgico scompaiono progressivamente in circa due settimane.

I metodi proposti per realizzare questo divezzamento da analgesici sono diversi ed empirici, non adeguatamente validati ovvero basati sulla sola esperienza clinica personale del medico. In alcuni casi si può procedere ambulatorialmente ad una riduzione progressiva del dosaggio degli analgesici nell'arco di un mese, in altri deve ricorrere ad una ospedalizzazione di 8-15 giorni. Sono state proposte anche tecniche non farmacologiche, in particolare la stimolazione elettrica, ma non esistono studi controllati che ne dimostrino l'efficacia. Il ricorso alla diidroergotamina parenterale (per 3 giorni eventualmente associata a metoclopramide) si è rivelato particolarmente utile in pazienti dipendenti da ergotamina. Qualsiasi sia il metodo utilizzato, la maggior parte degli autori insiste sulla necessità di instaurare in questa fase un trattamento preventivo.

Negli studi di follow-up si è visto che tre mesi dopo lo svezzamento, circa il 70% dei pazienti ha una diminuzione rilevante (almeno del 50%) della frequenza delle cefalee. Altri studi di follow-up la percentuale di insuccessi, valutata in termini di riassunzione di analgesici e di ricomparsa di stato cefalalgico cronico è stata di circa il 25-30% (Rossi et al., 2008). E' necessario perciò che i pazienti vengano seguiti attentamente per ridurre questo rischio.

Da tenere in considerazione che spesso questi pazienti presentano anche ansia e depressione: pertanto molto utili sono anche le misure non farmacologiche e comportamentali per il trattamento e soprattutto la prevenzione dell'abuso (Grazzi et al., 2008).

Presso il nostro centro di terapia del dolore "Enzo Borzomati" Policlinico Umberto I, Università di Roma "Sapienza", viene utilizzato generalmente una schema terapeutico ambulatoriale di primo livello basato sull'introduzione di una terapia con Naprossene 250 mg 3 volte al giorno, per la prima settimana, 2 volte al giorno per la seconda settimana ed una volta al giorno per l'ultima settimana; durante tutto il periodo viene assunta una terapia di gastroprotezione.

La scelta di questo preciso tipo di FANS è motivata dalla nostra esperienza clinica di efficacia, dalla sua lunga emivita (circa 12-15 ore), e dalla sua biodisponibilità orale pressochè completa, scarsamente influenzata dall'assunzione di cibo. La scelta del gastroprotettore è altresì dettata semplicemente dalla prescrivibilità del farmaco secondo il servizio sanitario italiano.

Nella nostra personale esperienza, circa un 10% dei pazienti non risponde efficacemente al trattamento ed un 20% sviluppa effetti collaterali tali da doverlo sospendere.

Scopo dello studio

1. Individuare degli indici clinici utili ai fini di una migliore caratterizzazione del paziente affetto da cefalea da abuso di farmaci sintomatici partendo dalla valutazione dei parametri elettrici cutanei (PES meglio noti come SEP Skin Electric Parameters);
2. Verificare l'applicabilità clinica di questo strumento per la scelta del farmaco nel paziente affetto da cefalea da abuso; (estendibile anche ad altre forme algiche da quelle reumatiche al dolore postoperatorio traumatico ecc:)

3. Proporre un modello fisiopatologico di un eventuale riscontro di relazione tra SEP e risposta clinica del paziente ad un determinato tipo di farmaco.

Materiali e metodi

La popolazione di studio sarà la seguente:

1. 30 pazienti affetti da cefalea da abuso di farmaci sintomatici secondo i criteri IHS-2004;
2. I pazienti saranno divisi in due sottogruppi, omogenei per età, sesso e scolarità.

Saranno soddisfatti i seguenti criteri d'inclusione per i pazienti emicranici:

1. consenso informato;
2. età compresa tra i 18 ed i 55 anni;
3. diagnosi di cefalea da abuso di farmaci sintomatici secondo i criteri IHS 2004; abuso di seguenti farmaci analgesici secondo i criteri ICHD-2004:
 - a. ergotamina: almeno 10 assunzioni/mese da almeno 3 mesi
 - b. analgesici vari: almeno 15 assunzioni/mese da almeno 3 mesi
 - c. oppioidi: almeno 10 assunzioni/mese da almeno 3 mesi
 - d. analgesici in combinazione: almeno 10 assunzioni/mese da almeno 3 mesi
 - e. triptani: almeno 10 assunzioni/mese da almeno 3 mesi
4. anamnesi negativa per patologia psichiatrica, allergica a FANS/gastroprotettore e gastrite/malattia infiammatoria intestinale.

Verranno esclusi:

1. pazienti affetti da cefalea secondaria;
2. pazienti in terapia farmacologica di profilassi per emicrania;
3. pazienti affetti da patologia psichiatrica, allergica a FANS/gastroprotettore e gastrite/malattia infiammatoria intestinale.

La disabilità emicranica verrà valutata mediante la MIDAS (*MI*graine *D*isability *A*ssessment *S*cale) ed HIT-6 (Headache Impact Test-6-items).

Tutti i soggetti inclusi nello studio saranno sottoposti a:

Anamnesi e visita neurologica

Test psicometrici:

- State and Trait Anxiety Inventory (STAI 1 e 2);
- Beck Depression Inventory;
- Toronto Alexitimia Scale;
- Tridimensional Personality Questionnaire.

Terapia di disassuefazione con Fans (Ketorolac, Piroxicam, Naprossene, Ketoprofene, Indometacina, Nimesulide) a somministrazione tre volte a giorno (secondo schema posologico consentito) per una settimana, due volte al giorno per la seconda settimana, una volta al giorno per l'ultima settimana; durante le tre settimane deve essere assunta dal paziente una terapia di gastroprotezione (Omeprazolo, Lansoprazolo, Esomeprazolo).

Misurazione dei Parametri Elettrici Cutanei (PES)

Secondo le modificazioni di conducibilità cutanea si individuerà/sceglierà il preciso tipo di Fans e gastroprotettore specifico per il paziente

Analisi statistica

Lo studio sarà condotto in doppio cieco...valutando quindi effetto placebo

....

Conclusioni

La cefalea da abuso è un fenomeno sottodiagnosticato, ma abbastanza frequente nella popolazione di soggetti affetti da cefalee primarie. La sua patogenesi ancora non è chiara, né altrettanto la sua migliore gestione farmacologica.

Una migliore caratterizzazione del paziente che presenta questa forma di cefalea, attraverso la misurazione non invasiva dei PES, potrebbe essere di fondamentale importanza sia dal punto di vista terapeutico che scientifico nel capire meglio la sua genesi.