

BOZZA
“PERCORSO CEFALEA”
DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE (EMILIA-ROMAGNA) PER
L’ASSISTENZA INTEGRATA AL PAZIENTE CON CEFALEA

A cura del Gruppo di lavoro Regionale Cefalee

- Sabina Cevoli, Neurologo Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna
- Pietro Cortelli, Neurologo, Professore Associato, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna
- Gian Camillo Manzoni, Neurologo, Professore Ordinario, Centro Cefalee, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma
- Luigi Alberto Pini, Farmacologo, Professore Associato, AOU Policlinico di Modena, Direttore del Centro Cefalee e Abuso di Farmaci, Università di Modena e Reggio-Emilia.
- Pietro Querzani, Neurologo, Responsabile Centro Cefalee dell’UO Neurologia, AUSL di Ravenna
- Paola Torelli, Neurologo, Ricercatore, Centro Cefalee, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma
- Salvatore Bauleo, MMG, AUSL di Bologna, Distretto di Casalecchio di Reno.

Per la Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della regione Emilia-Romagna:

- Eugenio Di Ruscio - Responsabile Servizio Presidi Ospedalieri;
- Salvatore Ferro - Dirigente Medico Servizio Presidi Ospedalieri;
- Elena Marri – Comitato Regionale per la Lotta al Dolore Servizio Presidi Ospedalieri;

PREMESSA

Le malattie neurologiche rappresentano circa il 10% di tutte le malattie. Tra queste, la cefalea è una patologia molto frequente. Un recente studio condotto nella popolazione generale di Parma ha evidenziato che la prevalenza lifetime della cefalea (il numero di persone che ha sofferto di mal di testa nel corso della vita, espresso in percentuale) è pari al 69%, 76% nelle donne e 61% negli uomini. La prevalenza past-year (il numero di persone che ha avuto mal di testa nel corso dell’anno precedente l’indagine, espresso in percentuale) è 43%, 52% nelle femmine e 31% nei maschi. La cefalea è significativamente più frequente nel sesso femminile. I dati sono in linea con quelli rilevati in molti paesi “industrializzati”: una recente revisione della letteratura indica una prevalenza media globale del 45% circa; poco più del 50% nelle donne, poco meno del 40% negli uomini (Stovner, 2007). La cefalea affligge i “giovani-adulti”, nella fascia di età in cui si ha la massima capacità produttiva: infatti, in più dell’80% dei casi il mal di testa compare prima del 40 anni e, sempre nella popolazione di Parma, l’età media di esordio della cefalea past-year è pari a 26 anni, 25 anni nelle donne e 28 anni negli uomini.

Dal punto di vista del *management* della cefalea, il primo punto fondamentale è la distinzione delle cefalee primarie (quelle forme in cui il mal di testa rappresenta allo stesso tempo il sintomo e la malattia) da quelle secondarie (quei casi in cui la cefalea è il sintomo di una patologia organica sottostante) - vedi paragrafo “Gestione in acuto della persona con cefalea non traumatica che si reca in Pronto Soccorso”.

Le principali forme di cefalea primaria sono rappresentate dall’emicrania, dalla cefalea di tipo tensivo e dalla cefalea a grappolo.

La cefalea di tipo tensivo è sicuramente quella più diffusa nei paesi industrializzati: interessa i due terzi dei maschi adulti e oltre l’80% delle femmine. La cefalea a grappolo è una forma più rara: uno studio condotto nella popolazione italiana dimostra che colpisce 2-3 soggetti ogni 1000 abitanti.

L'emicrania è il tipo di cefalea primaria più studiata, in quanto rappresenta una forma altamente invalidante. Nello studio italiano condotto a Parma la prevalenza past-year dell'emicrania è pari a 26%, 34% nelle donne e 15% negli uomini e si registra un picco di prevalenza che si colloca tra la quarta e la quinta decade di vita. Si tratta di una patologia che insorge spesso nell'infanzia o nei primi anni dell'adolescenza ed è nettamente più colpito il sesso femminile.

L'emicrania viene annoverata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) al 19° posto nella graduatoria delle patologie disabilitanti (YLDs = anni di vita persi per disabilità). Nell'ultimo decennio, infatti, è stata rivolta un'attenzione sempre maggiore all'impatto sociale e individuale, inteso in termini economici e di qualità di vita, della cefalea. La crescente sensibilità dimostrata in questo contesto deriva dalla considerazione che, nonostante le cefalee primarie non abbiano alcuna influenza sulla aspettativa di vita, le conseguenze per l'individuo e per la società sono considerevoli in termini di a) *costi diretti* (sono quelli operativi e organizzativi direttamente ricollegabili a una determinata patologia), b) *costi indiretti* (sono riferiti all'impiego di risorse senza un diretto esborso di denaro; sono stimati in relazione alla perdita di giornate lavorative, alla perdita di produttività per ridotta efficienza e al tempo richiesto per la gestione e la cura della malattia e sottratto ad attività extralavorative e indiretti), c) *costi intangibili* (sono di natura psichica e sociale riconducibili al dolore, all'ansia e all'impatto emotivo che la malattia provoca all'individuo affetto e ai suoi familiari) e d) ripercussioni altamente negative sulla *qualità di vita* (l'OMS definisce la qualità di vita come la percezione che gli individui hanno della loro posizione di vita nel contesto del sistema socio-culturale in cui vivono in relazione ai loro obiettivi, aspettative, standard e preoccupazioni). Uno studio condotto in 122 emicranici della popolazione generale ha evidenziato che i soggetti affetti da emicrania si assentano dal lavoro, a causa degli episodi emicranici, in media 4.4 giorni l'anno. In molti studi il numero dei giorni persi a causa del ridotto rendimento durante le ore lavorate con l'emicrania rappresenta una quota addirittura superiore all'assenteismo dovuto alle crisi di emicrania: i giorni persi per calo di efficienza variano nelle diverse casistiche da 4.4 a 8.9 giorni.

Un problema sociale sicuramente rilevante è rappresentato dalle cosiddette "cefalee croniche quotidiane" (CCQ): infatti, in circa il 4% della popolazione il mal di testa ha un andamento cronico e si presenta abitualmente per più di 15 giorni al mese. Anche in questi casi, le donne risultano, nelle varie indagini effettuate, colpite da una volta e mezzo a due volte e mezzo più degli uomini. Un *iperuso* di analgesici si riscontra nel 25-34% dei soggetti con CCQ, in particolare lo studio Spartacus condotto nella provincia di Bologna, ha evidenziato che circa l'1% della popolazione generale utilizza analgesici per cefalea per 15 o più giorni al mese. La CCQ è frequente anche nell'adolescenza: alcuni autori hanno rilevato una prevalenza dell'1.5% (il triplo nelle femmine rispetto ai maschi) tra 7.900 studenti di 12-14 anni. Nei soggetti di età superiore a 65 anni si riscontrano tassi di prevalenza della CCQ non dissimili rispetto all'età adulta media (dal 3.9% al 4.4%).

Per quel che riguarda le forme primarie, la diagnosi a tutt'oggi è basata solo sulla corretta e attenta raccolta anamnestica dei sintomi e sull'esecuzione dell'esame obiettivo generale e neurologico. Non vi sono indagini strumentali che consentano di porre diagnosi di cefalea primaria. Nonostante ciò è dimostrato che vi è in Italia un'inutile e costosa richiesta di esami strumentali: nei soggetti cefalalgici della popolazione generale di Parma per quanto riguarda gli esami strumentali, l'8.5% ha eseguito una Tomografia Computerizzata (TC) o una Risonanza Magnetica (RM) cerebrale e il 10.3% ha fatto un Elettroencefalogramma (EEG).

Il trattamento sintomatico e preventivo delle cefalee primarie si avvale dell'impiego di numerosi farmaci le cui modalità d'uso sono definitive in linee guida specifiche che rappresentano bagaglio culturale indispensabile per i medici che si occupano della gestione di persone affette da cefalea.

PRINCIPI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CEFALALGICO

A livello europeo è stato sancito che il progresso nella gestione del paziente cefalalgico dipende dal miglioramento dell'accesso alle strutture sanitarie competenti supportato da programmi di educazione nel campo della diagnosi e della cura delle cefalee (Intern Emerg Med 2008). Tale miglioramento prevede che il paziente sia al centro di un percorso che comporta un'organizzazione delle competenze e dei servizi in base ai livelli di necessità di cura. Alla luce della notevole prevalenza dei disturbi cefalalgici, e della necessità di garantire a tutta la popolazione un'assistenza adeguata con rispetto dei costi, l'European Headache Federation in collaborazione con la campagna dell'OMS denominata Lifting The Burden, suggerisce una organizzazione dei servizi in tre livelli. Dati epidemiologici suggeriscono che la maggioranza dei pazienti cefalalgici può essere efficacemente trattata al primo livello (medicina di base, pronto soccorso in casi selezionati) e solo una quota minore necessita specializzazioni superiori quali la consulenza neurologica o l'ambulatorio con neurologo specializzato nella diagnosi e cura delle cefalee (secondo livello) e il centro cefalee accademico (terzo livello). E' stato calcolato che l'equivalente di un medico a tempo pieno è sufficiente per trattare efficacemente le necessità di una popolazione di 35.000 persone al primo livello, di 200.000 persone al secondo livello, e di 2.000.000 al terzo livello.

I risultati attesi dalla corretta gestione dei pazienti cefalalgici sono:

- miglioramento della qualità di vita del paziente affetto da cefalea
- miglioramento del management della cefalea (in emergenza ed in gestione ordinaria)
- presa in carico del paziente cefalalgico
- riduzione dei costi (meno esami e terapie inappropriate)
- riduzione delle liste di attesa nei centri cefalee
- riduzione del numero delle visite specialistiche, urgenti e non, inappropriate
- formazione del Medico di Medicina Generale (MMG) e dei neurologi del territorio nell'ambito delle cefalee

ATTIVITA' STRUTTURATE SPECIFICAMENTE DEDICATE ALLE CEFALEE PRIMARIE NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA.

AZIENDA	STRUTTURA/UO	LIVELLO
Azienda USL di Piacenza	UO Neurologia	I
Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma	UOSD Centro Cefalee, Dipartimento di Neuroscienze	I-II
Azienda USL di Parma – distretto di Fidenza	UO Neurologia	I
Azienda Ospedaliera di Reggio-Emilia	UO Neurologia	I
Azienda USL di Reggio-Emilia	<i>non nota attività strutturata specifica</i>	
Azienda Ospedaliero-Univesitaria di Modena	UOS Centro Cefalee e Abuso di farmaci	I-II
Azienda USL di Modena	<i>non nota attività strutturata specifica</i>	
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Università di Bologna-Azienda USL di Bologna – UOC Clinica Neurologica.	Centro per lo studio e la cura delle cefalee e delle algie facciali. IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna	I-II-III
l'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna. Azienda USL di Bologna	UO Neurologia	I
Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi, Bologna	<i>non nota attività strutturata specifica</i>	
Azienda USL di Imola	<i>non nota attività strutturata specifica</i>	
Azienda USL di Cesena	<i>non nota attività strutturata specifica</i>	
Azienda Ospedaliero-Univesitaria di Ferrara	UO Neurologia	I
Azienda USL di Ferrara	<i>non nota attività strutturata specifica</i>	
Azienda USL di Forlì	UO Neurologia	I
Azienda USL di Ravenna	UO Neurologia	I-II
Azienda USL di Rimini	<i>non nota attività strutturata specifica</i>	

Definizione dei livelli:

- I Ambulatorio cefalee (spoke) in ogni ausl
- II Centro Cefalee (Hub) sovraziendale (area vasta)
- III Centro di riferimento regionale (neurochirurgia funzionale)

PERCORSO ASSISTENZIALE INTEGRATO DELLA PERSONA CON CEFALEA ORGANIZZATO A SECONDA DELL'URGENZA DI PRESENTAZIONE E DELLA GRAVITA' DELLA MALATTIA

I principali obiettivi che si desiderano perseguire sono:

- Garantire un percorso codificato per la diagnosi **differenziale tra cefalea primaria e secondaria a tutti i pazienti adulti con cefalea non traumatica**
- Garantire un rapido sollievo della sintomatologia al paziente con cefalea primaria, attraverso l'adozione dei protocolli terapeutici basati sull'evidenza scientifica (appendice 1)
- Garantire il follow-up del paziente dopo la dimissione dal Pronto Soccorso (PS) con diagnosi di cefalea primaria
- Definire il percorso di cura nell'ambito territoriale del paziente con cefalea non traumatica
- Garantire l'accesso ai livelli superiori di cura secondo necessità/complessità del paziente

La cefalea è uno dei più frequenti sintomi neurologici che inducono i pazienti a rivolgersi al MMG, al Neurologo o altro Specialista, e al PS. Nell'ambito del percorso diagnostico terapeutico dedicato alle persone affette da cefalea non traumatica devono essere previsti i seguenti livelli di gestione che rappresentano le modalità di ingresso della persona con cefalea nel percorso stesso:

- A.** Gestione in acuto della persona con cefalea non traumatica che si reca in PS
- B.** Gestione ordinaria dei pazienti cefalalgici

A) GESTIONE IN ACUTO DELLA PERSONA CON CEFALEA NON TRAUMATICA CHE SI RECA IN PRONTO SOCCORSO: IMPLEMENTAZIONE DELL'ALGORITMO DIAGNOSTICO DIACEF A LIVELLO REGIONALE

La diagnosi differenziale comprende più di 300 tipi diversi di cefalea, ma il primo gradino nella diagnosi differenziale è la distinzione tra forme primarie e secondarie. Gli studi clinici hanno evidenziato che tra tutti i pazienti afferenti annualmente ad un PS, lo 0,5%-4,5% ha come motivo di accesso una cefalea non traumatica e di questi, circa il 20-30% viene ricoverato in ospedale per ulteriori accertamenti. La maggioranza di tali pazienti riceve alla dimissione una diagnosi di cefalea primaria benigna, mentre una minore ma importante percentuale (sino al 19%) presenta cause secondarie di cefalea, tra cui condizioni pericolose per la vita come l'Emorragia Sub Aracnoidea (ESA), infezioni del sistema nervoso centrale e tumori. L'obiettivo primario del medico di PS è di determinare se il paziente presenta cause secondarie urgenti di cefalea che necessitano di un rapido e appropriato trattamento. Non è meno importante identificare il tipo di cefalea primaria che necessita terapia specifica (emicrania, cefalea tensiva, cefalea a grappolo). Nell'ambito peculiare del PS, dove il tempo è limitato, dove le emergenze sono imprevedibili e l'organizzazione è complessa, la gestione delle cefalee è spesso complicata. In particolare, studi recenti confermano che ancora oggi la diagnosi di ESA è persa nel 5% dei casi.

Nel 2004 un gruppo di lavoro multidisciplinare della Regione Emilia Romagna ha proposto un algoritmo diagnostico basato sul consenso strutturato in quattro scenari clinici (DIACEF). Gli scenari rappresentano qualsiasi paziente che si presenta in PS per una cefalea non traumatica in base ai dati anamnestici ed a definite caratteristiche cliniche. I quattro scenari corrispondono alle situazioni comunemente riscontrate nella pratica clinica e ognuno indirizza il medico alle procedure diagnostiche più appropriate in quella specifica situazione secondo quanto è raccomandato dalla letteratura specifica. L'accuratezza diagnostica dell'algoritmo strutturato nei quattro scenari clinici

(sensibilità, specificità, likelihood ratio) è stato valutato in modo prospettico in PS. I risultati di tale studio hanno confermato una buona accuratezza nell'identificare i pazienti privi di cause organiche di cefalea. L'algoritmo rappresenta attualmente lo standard di riferimento per il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) denominato "Percorso del paziente adulto con cefalea non traumatica" della Azienda Unità Sanitaria Locale (AUSL) di Bologna.

Percorso Ospedaliero con accesso da PS

- a. Al momento dell'ingresso in PS l'infermiere di triage accoglie il paziente adulto con cefalea, rileva i parametri pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca (FC), temperatura corporea (TC°), Glasgow Coma Scale (GCS) che riporta sulla pagina del software utilizzato, attribuisce il codice colore secondo prassi
- b. Al momento della valutazione medica, il Medico di PS controlla i parametri vitali ed esegue l'esame obiettivo con particolare riguardo all'obiettività neurologica in modo da identificare uno dei 4 possibili scenari.

SCENARIO 1	Il paziente la definisce "La peggiore cefalea della vita" Cefalea insorta improvvisamente (tipo fulmine a ciel sereno) Con segni neurologici focali Con vomito o sincope all'esordio
SCENARIO 2	Cefalea severa associata a febbre e/o rigor nucale
SCENARIO 3	Assenza in anamnesi di cefalea Cefalea ad esordio recente Cefalea progressivamente ingravescente
SCENARIO 4	Storia di cefalea in anamnesi Attacco simile ai precedenti come intensità, durata, e sintomi associati

c. In caso di **SCENARIO 1**:

- il Medico di PS richiede esami ematochimici di routine e studio della coagulazione, una TC encefalo e, se negativa, esegue puntura lombare (PL) secondo le modalità previste dalla struttura di appartenenza. Se anche la PL risulta negativa, il Medico di PS richiede una visita neurologica, secondo le modalità in uso per consulenze urgenti, da effettuare entro 24/48 ore, in attesa della quale il paziente, in relazione al quadro clinico, dovrebbe essere tenuto in osservazione.
- Se TC encefalo o PL risultano positive, il Medico di PS richiede visita neurochirurgica secondo prassi ed il paziente proseguirà l'iter diagnostico terapeutico della cefalea secondaria individuata secondo la pratica in uso.
- Se TC encefalo, PL e visita neurologica escludono cause secondarie di cefalea, il paziente viene riaffidato al MMG con la documentazione degli accertamenti eseguiti.

d. In caso di **SCENARIO 2**

- Il Medico di PS prescrive terapia antibiotica (secondo linee guida per la terapia della meningite), e richiede in urgenza esami ematochimici di routine e studio coagulazione
- Il Medico di PS richiede una TC encefalo ed esegue PL. Se TC encefalo e PL risultano negative, il paziente viene dimesso ed affidato al MMG, o ricoverato secondo prassi.
- Se TC encefalo risulta positiva (per problematiche neurochirurgiche), richiede visita neurochirurgica ed il paziente proseguirà l'iter diagnostico terapeutico della cefalea secondaria individuata secondo la pratica in uso.

- Se PL positiva per meningite, il Medico di PS richiede visita infettivologica per impostare la terapia adeguata e decidere il reparto ottimale di ricovero.
- e. In caso di **SCENARIO 3**
- Il Medico di PS richiede una TC encefalo, esami ematochimici di routine e dosaggio Proteina C Reattiva (PCR).
 - Se TC encefalo risulta positiva (per problematiche neurochirurgiche), richiede visita neurochirurgica ed il paziente proseguirà l'iter diagnostico terapeutico della cefalea secondaria individuata secondo la pratica in uso.
 - Se TC encefalo e PCR risultano negative, o in caso di TC encefalo negativa e PCR positiva, il Medico di PS richiede una visita neurologica da eseguire entro 7 giorni (Urgenza Differibile). Il paziente viene dimesso con il referto di PS e relativa richiesta per visita Neurologica e riaffidato, in attesa di visita neurologica, al MMG.
 - Se TC encefalo, PCR e visita neurologica escludono cause secondarie di cefalea, lo specialista neurologo consegna al paziente il referto da consegnare al MMG.
- f. In caso di **SCENARIO 4 (probabile cefalea primaria)**
- Il Medico del PS controlla i parametri vitali e prescrive terapia analgesica/antiemcranica secondo i protocolli condivisi in uso. Il paziente viene dimesso con referto ed inviato al MMG per il successivo follow-up, secondo il processo B (Gestione ordinaria dei pazienti cefalalgici)

In caso di **scenario 1-2-3 con negatività di tutte le procedure diagnostiche**, il Medico di PS prescrive terapia analgesica/antiemcranica appropriata, e invia la persona al percorso B (Gestione ordinaria dei pazienti cefalalgici).

In caso di **scenario 4** (da considerarsi accesso inappropriato in PS), il Medico di PS prescrive terapia analgesica/antiemcranica appropriata, e invia la persona al percorso B (Gestione ordinaria dei pazienti cefalalgici).

Il numero degli accessi in PS successivi al primo in caso di diagnosi di cefalea primaria sarà considerato un indicatore di appropriatezza del percorso.

B) GESTIONE ORDINARIA DEI PAZIENTI CEFALALGICI:

Primo contatto (MMG)

Il paziente non in carico all'Ospedale e/o allo specialista neurologo (o perché ha terminato il suo iter diagnostico-terapeutico o perché ancora non è venuto in contatto con l'Ospedale o uno specialista neurologo), viene gestito primariamente dal proprio **MMG**. Infatti nell'ambito della medicina generale è possibile trattare con successo il 90% delle persone che richiedono una visita medica per cefalea (*Primo Contatto*) (Intern Emerg Med 2008).

La valutazione diagnostica di un paziente con cefalea da parte del MMG dovrebbe mirare ad identificare:

1. Criteri di urgenza/invio in PS (corrispondenti a scenario 1 e 2 del documento DIACEF):

- Cefalea di intensità grave insorta tipo “fulmine a ciel sereno”
- Cefalea accompagnata da segni neurologici (focali o disturbi di vigilanza)
- Vomito o sincope all'esordio della cefalea
- Cefalea inusuale e grave, associata a febbre ed a rigor nuchalis

2. **Criteri di urgenza differibile** (corrispondente a scenario 3 del documento DIACEF):

- Pazienti adulti con cefalea di recente insorgenza (giorni o settimane), progressivamente ingravesciente o persistente. In questo caso il MMG richiede gli indici di flogosi (VES e PCR) oltre agli esami ematochimici di routine come urgenza differibile, una TC encefalo ed una valutazione neurologica da eseguire entro 7 giorni.

3. **Criteri per la diagnosi delle principali forme di cefalea primaria:**

La classificazione vigente delle cefalee (ICHD-II) è strutturata gerarchicamente secondo un codice numerico a quattro livelli, che permette di fare diagnosi via via più sofisticate: il primo e secondo livello sono di solito sufficienti nella pratica clinica, mentre il terzo e quarto livello sono «riservati» allo specialista o a fini di ricerca. Le forme di cefalee primarie classificate nel primo livello dell'ICHD-II che devono essere riconosciute in medicina generale sono:

- Eemicrania
- Cefalea di tipo tensivo
- Cefalea a grappolo

L'**Eemicrania** è il tipo di cefalea primaria più frequentemente studiata ed è distinta in due sottotipi maggiori:

- **Eemicrania senza aura**, sindrome clinica caratterizzata da cefalea con aspetti peculiari e sintomi associati, e

- **Eemicrania con aura**, caratterizzata da sintomi neurologici focali che generalmente precedono, ma talora accompagnano la fase algica.

Alcuni pazienti presentano, inoltre, una fase premonitrice, che si verifica ore o addirittura giorni prima della comparsa del dolore, e una fase di risoluzione. I sintomi tipici della fase premonitrice e di risoluzione sono rappresentati da iperattività, ipoattività, depressione dell'umore, ricerca di cibi particolari, sbadigli ripetuti; ma altri tipi di sintomi sono stati riferiti da alcuni soggetti. L'impatto negativo dipende dal fatto che gli attacchi emicranici sono caratterizzati da dolore di intensità media o severa (tale da interferire con le attività quotidiane), che tende a peggiorare con i movimenti e l'attività fisica (es. salire le scale, sollevare un peso, correre).

Al dolore si associano tipici fenomeni come nausea, ipersensibilità a luci, e rumori. Nei casi più gravi sono presenti intolleranza sensoriale a tutti gli stimoli, vomito ripetuto, diarrea, offuscamento della vista, marcata astenia.

Nelle forme non trattate (o trattate senza successo) gli attacchi durano da 4 a 72 ore.

Sono disponibili varie terapie di tipo sintomatico (non specifiche come gli analgesici, o specifiche come i triptani) da assumere al momento dell'attacco, e di tipo preventivo (farmaci di profilassi, da assumere per cicli di mesi per ridurre la frequenza/intensità del dolore).

Da segnalare che non tutti i pazienti rispondono in modo soddisfacente ai farmaci.

Cefalea di tipo tensivo

È la forma più frequente di cefalea (sinonimi, utilizzati in passato erano: cefalea tensiva, cefalea muscolo-tensiva, cefalea psicomiogena, cefalea da stress, cefalea comune, cefalea essenziale, cefalea idiopatica e cefalea psicogena). Mentre in passato questa forma di cefalea veniva considerata di natura prevalentemente psicogena, un certo numero di studi apparsi dopo la prima edizione della Classificazione Internazionale delle Cefalee suggerisce fortemente l'esistenza di una base neurobiologica, perlomeno per i sottotipi più gravi.

Il dolore è tipicamente bilaterale, di qualità gravativo-costrittivo, di intensità da lieve a media e non risulta aggravato dall'attività fisica di routine. La nausea è assente (può comparire nella forma cronica), ma possono essere presenti fotofobia o fonofobia.

Nella attuale classificazione si distinguono:

- una **forma episodica sporadica** (meno di un episodio di cefalea al mese di durata variabile da minuti a giorni.) che ha un impatto minimo sugli individui e non merita molta attenzione da parte del medico;

- **una forma episodica frequente** (frequenti episodi di cefalea di durata variabile da minuti a giorni) che può andare incontro a una considerevole disabilità, che talvolta richiede l'uso di farmaci costosi e trattamenti di profilassi;

- **ed una forma cronica** (evolve da una cefalea di tipo tensivo episodica, con episodi di cefalea quotidiani o molto frequenti, comunque ≥ 15 giorni al mese da >3 mesi e di durata variabile da minuti a giorni), disabilitante con costi elevati, sia sul piano personale che su quello socio-economico

Cefalee a grappolo

La cefalea a grappolo rientra nelle cefalalgie «autonomico-trigeminali» caratterizzate da episodi di cefalea associata a sintomi che derivano dall'interessamento del sistema parasimpatico cranico. Indagini neuroradiologiche condotte nell'animale e nell'uomo suggeriscono che, in queste sindromi, si verifichi l'attivazione di un riflesso trigemino-parasimpatico fisiologico.

In passato era indicata come Nevralgia ciliare, eritromelalgia del capo, eritroprosopalgia di Bing, emicrania angioparalitica, emicrania nevralgiforme cronica, cefalalgia istaminica, cefalea di Horton, malattia di Harris-Horton, nevralgia emicranica (di Harris), nevralgia petrosa (di Gardner).

Gli attacchi sono caratterizzati da dolore intenso, strettamente unilaterale, orbitario, sovraorbitario, temporale, o in varie combinazioni di tali sedi, della durata di 15-180 minuti, che si manifestano con una frequenza variabile da una volta ogni due giorni a 8 volte al giorno. Gli attacchi si manifestano in periodi attivi, denominati «grappoli», della durata di settimane o mesi e sono intervallati da fasi di remissione della durata di mesi o anni. Il 10-15% dei soggetti presenta un andamento cronico senza periodi di remissione.

Gli attacchi si associano a uno o più dei seguenti segni omolaterali al dolore: iniezione congiuntivale, lacrimazione, congestione nasale, rinorrea, sudorazione della fronte e del volto, miosi, ptosi, edema palpebrale. Molti pazienti sono irrequieti o agitati durante l'attacco. Negli attacchi più intensi il dolore diventa pressoché insopportabile.

L'età all'esordio si colloca tra 20 e 40 anni. Per motivi ancora sconosciuti la prevalenza è 3-4 volte maggiore negli uomini rispetto alle donne. La terapia della cefalea a grappolo necessita generalmente dell'intervento dello specialista neurologo.

4. Criteri d'invio ai livelli superiori di assistenza (in caso di cefalea primaria o rara)

- **Il MMG** qualora ravveda la necessità di una consulenza neurologica, per difficoltà diagnostica o terapeutica, potrà prescrivere una Visita Neurologica riportando sulla ricetta SSN lo specifico quesito diagnostico o lo scenario ipotizzato. La prenotazione per visita neurologica può avvenire con la seguenti modalità:

Visita Neurologica/Ambulatorio Cefalee (I livello): ordinaria, urgente differibile. Il Neurologo che ha visitato il paziente, qualora vi sia la necessità di un approfondimento diagnostico-terapeutico, deve prendere in carico il paziente, prescrivendo e, ove possibile, prenotando gli esami necessari ed eventualmente inviando il paziente al Centro Cefalee di riferimento, con modalità concordate, o in ospedale per ricovero.

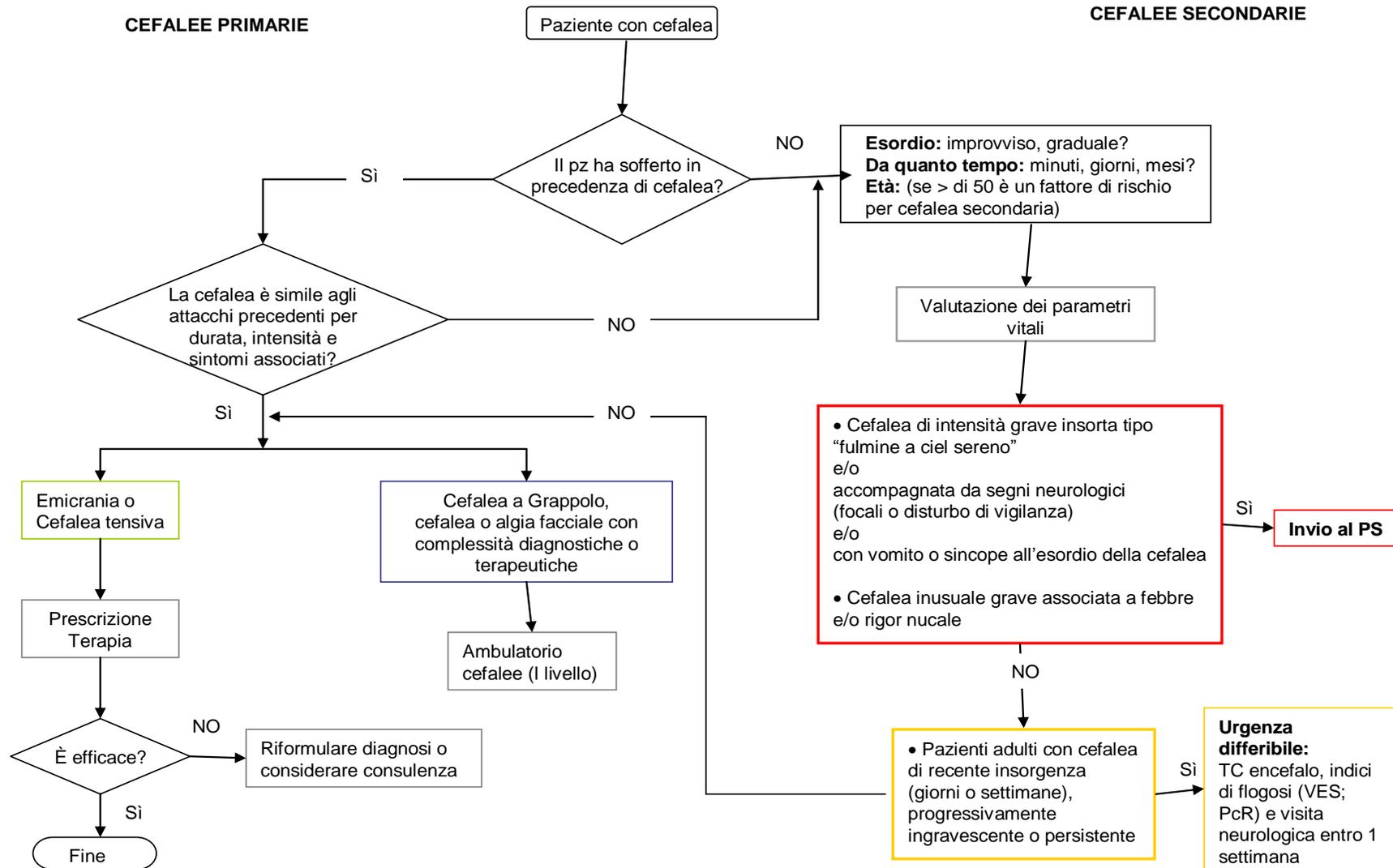
- **Il Neurologo dell'Ambulatorio Cefalee (I livello)**, qualora ravveda la necessità di una consulenza del Medico del Centro Cefalee (II livello), invia la persona con cefalea al II livello di competenza secondo modalità concordate esclusivamente per i seguenti casi selezionati.

La Visita presso Centro Cefalee (II livello) è riservata esclusivamente per pazienti che soddisfano i seguenti criteri:

- Cefalea a grappolo (o altra Cefalea Autonoma Trigeminali) resistente alle usuali terapie
- Cefalea o algia facciale con particolari complessità diagnostiche e/o terapeutiche
- Pazienti con storia di emicrania con aura prolungata (>1 ora) o ad alta frequenza (1

- alla settimana) o storia di emicrania emiplegica
- Pazienti con cefalea cronica quotidiana (>15 giorni al mese) con storia di iperuso di farmaci
 - **Il Medico del Centro Cefalee (II livello)**, in caso di cefalea primaria farmaco resistente invia la persona con cefalea al III livello, secondo modalità concordate, esclusivamente per valutazione di eventuale intervento di neurostimolazione.

Paziente Adulto che si presenta al MMG con cefalea come problema principale



REQUISITI MINIMI ESSENZIALI PER OGNI AZIENDA:

Il MMG (primo contatto) gestisce autonomamente i propri pazienti affetti da cefalea primaria dal punto di vista terapeutico.

Nell'ambito aziendale il MMG deve avere la garanzia di accesso a:

- Consulenze specialistiche (es. neurologica, ambulatorio dedicato con presenza di esperti nella diagnosi e trattamento delle cefalee, neurochirurgica, psichiatrica) possibilmente secondo percorsi diagnostico-terapeutici aziendali.
- Esami neuroradiologici di base (TC encefalo) possibilmente secondo PDTA aziendali.
- Esami ematochimici di base.

I LIVELLO (visita neurologica/ambulatorio dedicato alla cefalea)

In caso di dubbio diagnostico o di difficoltà terapeutica il MMG può avvalersi della **consulenza neurologica generale o dello specialista dell'ambulatorio dedicato alla cefalea** presso la propria azienda (*I Livello*).

A questo livello è possibile trattare con successo il 10% dei cefalalgici (equivalente a un medico a tempo pieno ogni 200.000 abitanti), percentuale che rappresenta le persone affette da cefalea con difficoltà diagnostiche o fallimento delle terapie impostate al primo contatto (Intern Emerg Med 2008).

Al livello 1 deve essere possibile fare diagnosi di primo e secondo livello gruppi 1-4 della ICHD-II, diagnosi di cefalea secondaria e deve essere gestita la terapia acuta e di prevenzione di prima scelta.

Nell'ambito aziendale deve esserci la garanzia di accesso a:

- PS
- Esami neuroradiologici convenzionali (TC encefalo, RM cerebrale)
- Ecodoppler vasi epiaortici
- Dosaggio farmaci (es. litemia)
- Protocolli per la disassuefazione da farmaci a domicilio
- Assistenza psicologica
- Ambulatorio dedicato alle cefalee con personale competente
- Consulenza per accesso a II livello, in caso di necessità, secondo percorsi sovra-aziendali concordati.

REQUISITI MINIMI ESSENZIALI PER AREA VASTA:

II LIVELLO (Centro Cefalee)

Si stima che il 10% delle persone giunte al livello 1 (equivalente a un medico a tempo pieno ogni 2.000.000 di abitanti), necessitano di modalità diagnostiche e terapeutiche avanzate da eseguire in un **centro cefalee** (*II livello*) (Intern Emerg Med 2008). Sono da riferire a un centro specializzato i pazienti affetti da:

- Cefalee primarie che non hanno risposto alle principali terapie di profilassi farmacologica e non, e alla associazione di almeno due di questi trattamenti convenzionali.
- Cefalee rare: cefalee genetiche o metaboliche (es. Eemicrania emiplegica familiare, CADASIL, MELAS e altre mitocondriopatie), complicanze dell'emigrania (ictus emigranico, stato di male emigranico), cefalee del gruppo 4 della ICHD-II (Cefalea trafittiva primaria, cefalea da tosse primaria, cefalea da sforzo primaria, cefalea associata all'attività sessuale primaria, cefalea ipnica, hemicrania continua, thunderclap headache primaria) se non risolte al I livello.
- Cefalee autonomico-trigeminali (cefalea a grappolo, hemicrania parossistica, Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing – SUNCT) se non risolte al I livello
- Cefalee croniche con iperuso di analgesici se non risolte al I livello (appendice 2).
- Pazienti da sottoporre a terapie innovative e sperimentali

- Screening dei pazienti da inviare al III livello secondo criteri condivisi.

Nell'ambito sovra-aziendale/area vasta i centri cefalee devono garantire:

- Disponibilità di esami neuroradiologici convenzionali e complessi (TAC encefalo, Angio TC cerebrale, RM cerebrale e Angio RM arteriosa e venosa, tecniche speciali di RM come ad es. spettroscopia e diffusione, neuroradiologia interventistica, angiografia) secondo protocolli concordati;
- Esami neurofisiologici (EEG di routine e dopo privazione ipnica, video-poligrafia);
- Ecodoppler vasi epiaortici;
- Protocolli per l'esecuzione di consulenza genetica, indagini di genetica molecolare, biochimiche e biotiche orientate allo studio di cefalee rare o metaboliche: es. Emicrania emiplegica familiare, Arteriopatia Cerebrale Autosomica Dominante con Infarti Sottocorticali e Leucoencefalopatia (CADASIL), Encefalomiopatia Mitocondriale con Acidosi Lattica e episodi simili a Ictus (MELAS) ed altre mitocondriopatie;
- Protocolli per la disassuefazione da farmaci in regime di ricovero ordinario o, in casi a bassa necessità terapeutica, di day hospital (DH) e/o di day service (DS);
- Dosaggio farmaci (es. litiemia);
- Protocolli per l'assistenza psicologica;
- Disponibilità di protocolli terapeutici speciali e/o innovativi (es. infiltrazione con tossina botulinica quando ne sarà approvata l'indicazione d'uso), infiltrazione selettiva di farmaci, test farmacologici e.v., terapie non farmacologiche) compresa la partecipazione a trial di ricerca sull'efficacia di nuovi trattamenti;
- personale competente

I centri di II livello identificati per cultura e know-how, presenti in ogni area vasta per soddisfare la numerosità della popolazione, sono:

Area Vasta Nord:	UOSD Centro Cefalee, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma. Responsabile Prof. Gian Camillo Manzoni
	UOS Centro Cefalee e Abuso di farmaci, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena. Responsabile Prof. Luigi Alberto Pini
Area Vasta Centro:	IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna. Responsabile Prof. Pietro Cortelli
Area Vasta Romagna:	Centro Cefalee dell'UO Neurologia, AUSL di Ravenna. Responsabile Dott. Pietro Querzani

CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LA GESTIONE DELLE CEFALIE CRONICHE REFRATTARIE SUSCETTIBILI DI TERAPIA CHIRURGICA: III Livello (IRCCS "Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna")

L'individuazione dei pazienti candidati alla terapia chirurgica delle cefalee refrattarie alla terapia medica, e l'esecuzione dell'intervento chirurgico conseguente, vengono realizzati presso l'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Università di Bologna-Azienda USL di Bologna.

Il Centro, che ha un bacino di utenza regionale e sovra regionale, è costituito da un team multidisciplinare dedicato composto da diversi professionisti con competenze specifiche (neurologi, neurochirurghi, neurofisiologi, neuroradiologi, neuropatologi, genetisti, neuropsicologi, infermieri, tecnici di neuro fisiopatologia).

Il centro di alta specializzazione deve:

- essere in collegamento con le strutture regionali dedicate alla diagnosi e cura delle cefalee;
- organizzare periodici meeting dedicati alla discussione dei casi con potenzialità di terapia chirurgica;
- promuovere collaborazioni con altri centri italiani e internazionali per assicurare livelli qualitativi e quantitativi adeguati e coerenti con gli standard europei.
- Istituire un **Registro Regionale per la valutazione dell'appropriatezza degli interventi di neurostimolazione.**

Il centro di riferimento regionale deve inoltre garantire:

- Tutte le prestazioni di II livello
- Protocolli per speciali procedure terapeutiche interventistiche quali la neurostimolazione in caso di cefalee farmacoresistenti (stimolazione vagale, stimolazione del nervo grande occipitale e stimolazione cerebrale profonda).
- Blood-patch in caso di cefalea ortostatica.

LA RETE INTEGRATA DI SERVIZI

In ciascuna Azienda la rete è costituita da strutture dedicate alle persone con cefalea, ovvero dall'ambulatorio dedicato alla cefalea (vedi I livello) il cui accesso è regolato tramite un Percorso Diagnostico Terapeutico aziendale.

Gli ambulatori dedicati alla diagnosi e cura delle cefalee devono inoltre:

- collegarsi al Centro Cefalee di riferimento per Area Vasta secondo modalità operative concordate a livello sovra-aziendale nei casi sovra descritti (vedi II livello);
- produrre protocolli condivisi con i nuclei di cure primarie (per la costruzione di percorsi mirati alla riduzione del *burden* della cefalea), con la Medicina del Lavoro e la Medicina Legale (per procedure di collocamento mirato, per l'accertamento della invalidità).

I Centri Cefalee devono essere collegati in rete per la condivisione di protocolli diagnostici, terapeutici e sperimentali. I Centri Cefalee devono inoltre:

- occuparsi della formazione e aggiornamento per coloro che operano nei diversi livelli, con diverse competenze e professionalità, e per i MMG.
- collegarsi con il Centro di Riferimento Regionale per la gestione delle cefalee croniche refrattarie suscettibili di terapia chirurgica (IRCCS "Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna") secondo modalità operative concordate (vedi III livello).
- collegarsi con la Rete di Terapia del Dolore della Regione Emilia Romagna secondo modalità operative concordate per casi selezionati, in accordo alla legge n°38/2010 ("Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore").

Un'adeguata **formazione** sulle **cefalee e dolore cranio-facciale** deve essere integrata alla formazione in ambito algologico. Inoltre è auspicabile garantire percorsi diagnostici e terapeutici condivisi tra ambulatori di algologia e centri cefalee per migliorare l'appropriatezza delle terapie. L'integrazione rappresenterà un'importante possibilità terapeutica in caso di cefalee croniche particolarmente resistenti alla terapia farmacologica.

CONTINUITA' ASSISTENZIALE

Terminato l'iter diagnostico-terapeutico, il Neurologo o il Medico del Centro/Ambulatorio Cefalee riaffida il paziente al MMG, tramite relazione clinica comprensiva di indicazioni terapeutiche. Il MMG può riavvalersi del percorso in caso d'insuccesso terapeutico o variazioni del quadro clinico.

PROMOZIONE DELLA SALUTE

“Prendersi cura” della persona con cefalea significa non solo curare la malattia ma supportare la persona nella sua globalità, al fine di migliorare la qualità di vita del singolo individuo e della collettività in cui è inserito. In questo ambito si collocano i seguenti interventi per il “Percorso Cefalea”:

- coinvolgimento delle associazioni dei pazienti;
- diffusione di una corretta conoscenza della malattia cefalea nel tessuto sociale con conseguente riconoscimento della disabilità della persona con cefalea;
- formazione ai diversi livelli di intervento (MMG, Medici di PS, infermieri, farmacologi, farmacisti, corsi di laurea in medicina e scienze affini). Un programma di educazione per MMG gestito con metodiche interattive e di formazione a distanza (e-learning) sarà sviluppato nell’ambito dei progetti del Comitato regionale per la lotta al dolore della Regione Emilia-Romagna
- prevenzione all’iperuso di farmaci analgesici attraverso campagne d’informazione pubblica

PROGETTI FUTURI

Il Gruppo di Lavoro Regionale Cefalee si propone di promuovere l’implementazione del “Percorso Cefalea, documento di indirizzo regionale (Emilia-Romagna) per l’assistenza integrata al paziente con cefalea” presso tutte le aziende sanitarie regionali, favorendo la costruzione di percorsi diagnostico terapeutici condivisi, con il coinvolgimento attivo dei MMG, specialisti ambulatoriali territoriali ed ospedalieri. Questi percorsi garantiranno l’aggiornamento costante degli operatori coinvolti e un’ottimizzazione dell’utilizzo delle risorse tramite il miglioramento dell’appropriatezza. Inoltre, al fine di valutare l’appropriatezza di tali percorsi saranno promosse iniziative di audit clinico organizzativo a favore di un migliore trattamento e alla presa in carico di un maggior numero di persone.

INDICATORI DI PROCESSO SUGGERITI (TRATTI DAL “*PERCORSO DEL PAZIENTE ADULTO CON CEFALIA NON TRAUMATICA*” AUSL di BOLOGNA)

Indicatore n 1	Pazienti con sospetto scenario 1 che eseguono TC e PL con TC neg
Target	90%
Numeratore	Pazienti con sospetto scenario 1 che eseguono TC e PL con TC neg
Fonte dati	REFERTO PS
Denominatore (in)	Pazienti con sospetto scenario 1
Fonte dati	database di PS

Indicatore n 2	Pazienti con sospetto scenario 1 TC e PL neg dimessi con visita neurologica entro 24-48 h
Target	90%
Numeratore	Pazienti con sospetto scenario 1 TC e PL neg dimessi con visita neurologica entro 24-48 h
Fonte dati	FLUSSI INFORMATIVI
Denominatore (in)	Pazienti con sospetto scenario 1 TC e PL neg
Fonte dati	database di PS

Indicatore n 3	Pazienti con sospetto scenario 1 o 2 che eseguono PL in loco
Target	90%
Numeratore	Pazienti con sospetto scenario 1 o 2 che eseguono PL in loco
Fonte dati	REFERTO PS
Denominatore (in)	Pazienti con sospetto scenario 1 o 2
Fonte dati	database di PS

Indicatore n 4	Pazienti con scenario 4 che eseguono TC urgente
Target	20%
Numeratore	Pazienti con scenario 4 che eseguono TC urgente
Fonte dati	REFERTO PS
Denominatore (in)	Pazienti con scenario 4
Fonte dati	database di PS

Indicatore n 5	Pazienti che eseguono visita neurologica appropriata presso Ambulatorio Cefalee/Centro Cefalee
Target	80%
Numeratore	Pazienti che arrivano via al Centro Cefalee per visita neurologica con prenotazione secondo percorso con criteri appropriati
Fonte dati	AMBULATORIO CEFALIEE/CENTRO CEFALIEE

Denominatore (in)	Pazienti che arrivano via CUP al Centro Cefalee per visita neurologica con prenotazione secondo percorso
Fonte dati	AMBULATORIO CEFALIEE/CENTRO CEFALIEE

Indicatore n 6	Pazienti con scenario 4 con accesso successivo al primo in PS per cefalea in un anno
Target	5%
Numeratore	Pazienti con scenario 4 con accesso successivo al primo in PS per cefalea in un anno
Fonte dati	Database PS
Denominatore (in)	Pazienti con scenario 4 visti in PS in un anno
Fonte dati	Database PS

Indicatore n 7	Registro Regionale neurostimolatori
-----------------------	--

Appendice 1

LINEE GUIDA PER LA TERAPIA DELLE CEFALIE PRIMARIE

Nell'ambito del percorso diagnostico-terapeutico dedicato alle persone affette da cefalea primaria devono essere previste le seguenti strategie terapeutiche:

- trattamento sintomatico
- trattamento preventivo farmacologico
- trattamento preventivo non farmacologico
- disassuefazione dall'overuse di farmaci sintomatici

Definizioni

Il trattamento sintomatico serve per bloccare il singolo attacco, togliere il dolore e i sintomi associati e consentire alla persona di riprendere le normali attività. E' indicato in tutte le forme di cefalea primaria.

La terapia preventiva farmacologica e non farmacologica ha come obiettivi la riduzione del numero di giorni di cefalea al mese, della durata e dell'intensità delle crisi residue e il miglioramento della risposta ai farmaci sintomatici; in generale, consente di ridurre la disabilità determinata dal mal di testa e di migliorare la qualità di vita dei soggetti affetti. Quando indicato, il trattamento si protrae per alcuni mesi e può essere ripetuto ciclicamente. Le indicazioni cliniche per la terapia di profilassi sono differenti nelle diverse forme di cefalea primaria e sono definite in linee guida specifiche (AGENAS, SISC, SIGN, BASH, AAN, EFNS).

Forme principali di cefalea primaria

EMICRANIA SENZ'AURA

Nel *trattamento sintomatico* dell'emicrania si utilizzano triptani, FANS, analgesici. I triptani sono degli antimigrainosi specifici e il loro utilizzo si è dimostrato efficace e sicuro; sono degli agonisti dei recettori serotoninergici di tipo 5-HT_{1B/D} e rappresentano la principale classe di farmaci specifici per l'emicrania in grado di interferire con i meccanismi fisiopatogenetici dell'attacco. Inoltre, sono caratterizzati dal più favorevole profilo rischio/beneficio tra i farmaci sintomatici disponibili.

I sintomatici possono essere somministrati per os o per via parenterale, sono più efficaci se assunti all'esordio dell'attacco emicranico e nei casi in cui la nausea e il vomito sono tra i sintomi associati è utile l'associazione di un antiemetico.

TRIPTANI

- Sumatriptan (50-100 mg per os; 25 mg per via rettale; 6 mg per via sottocutanea; 10-20 mg per via intranasale)
- Zolmitriptan (2.5 mg per os e compresse orodispersibili; 5 mg per via intranasale)
- Rizatriptan (10 mg per os e compresse orodispersibili)
- Almotriptan (12.5 mg per os)
- Eletriptan (20-40 mg per os)
- Frovatriptan (2,5 mg per os)

<i>Effetti collaterali comuni (singola somministrazione)</i>	<i>Controindicazioni</i>
<ul style="list-style-type: none">• Senso di oppressione al torace o al collo ("triptan chest syndrome")	<ul style="list-style-type: none">• Ischemia miocardica• Angina di Prinzmetal

<ul style="list-style-type: none"> • Calore o arrossamento al collo e al volto • Mialgia, crampi, parestesie • Sonnolenza • Astenia • Sensazione vertiginosa • Agitazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictus ischemico • Ipertensione arteriosa non controllata • Gravi patologie epatiche e renali • Uso contemporaneo degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) e derivati dell'ergot
---	---

FANS/ANALGESICI

- ASA 900-1000 mg per os (anche in associazione a metoclopramide)
- Acetilsalicilato di lisina 1000 mg i.m.
- Paracetamolo 1000 mg per os o per via rettale
- Diclofenac 50-100 per os; 75 mg i.m.
- Ibuprofene 400-1200 mg per os
- Naprossene 500- 750 mg per os
- Ketoprofene 100 mg per os, per via rettale o i.m.
- Ketorolac 10 mg per os o i.m.
- Indometacina (50-100 mg per os o per via rettale; 50 mg i.m.)

<i>Effetti collaterali comuni (singola somministrazione)</i>	<i>Possibili danni da uso cronico</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Vertigini • Dolore addominale • Diarrea • Dispepsia • Flatulenza • Vomito • Eruzioni cutanee 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrite • Ulcera peptica • Lesione esofagea • Ipertransaminasemia • Menorragie
Controindicazioni	
<ul style="list-style-type: none"> • Ulcerazione gastrica o duodenale in atto o sanguinamento in atto di altra natura • Gravidanza accertata o presunta • Allattamento • Accertata ipersensibilità ai FANS 	

Alcuni FANS si trovano in commercio in associazione con caffeina, butalbital, codeina o proclorperazina: i farmaci di combinazione sono da utilizzare con cautela e nelle forme di emicrania a bassa frequenza in quanto l'utilizzo abituale può indurre assuefazione e favorire la cronicizzazione della cefalea.

La somministrazione di ergotaminici non è indicata nel trattamento sintomatico dell'emicrania e gli oppiacei devono essere assunti sporadicamente per il rischio di assuefazione.

Esistono due approcci alla terapia sintomatica. La strategia più comunemente utilizzata è la cosiddetta **“terapia a gradini” (stepped care)** che prevede di arrivare al trattamento più efficace attraverso tentativi successivi. Le moderne linee guida propongono in alternativa la **“terapia**

stratificata” (stratified care). Questa si basa sulla scelta della terapia più adatta per ogni singolo paziente **fin dalla prima visita** considerando il livello di gravità della cefalea: i pazienti con sintomi più lievi e con grado di disabilità basso ricevono terapie meno potenti, mentre a quelli con attacchi gravi e importanti disabilità vengono prescritti i triptani.

Il *trattamento preventivo farmacologico* è indicato quando il soggetto presenta 3-4 o più episodi di emicrania al mese e quando il trattamento sintomatico non è efficace, è controindicato o viene assunto con eccessiva frequenza (*overuse*). I farmaci indicati appartengono a varie categorie farmacologiche:

β-bloccanti, calcio-antagonisti, antidepressivi triciclici, antiepilettici, serotoninergici. La scelta del farmaco da utilizzare deve essere basata sul profilo degli effetti collaterali e sulla presenza di altre patologie nel soggetto emicranico. La terapia deve essere proseguita per periodi di almeno 4-6 mesi prima di giudicarne la risposta ed è molto utile istruire il paziente all’uso regolare del Diario della cefalea al fine di valutare l’effettiva ricorrenza delle crisi e l’utilizzo dei sintomatici.

β –BLOCCANTI

- Propranololo 40-120 mg/die
- Metoprololo 100-200 mg/die
- Atenololo 50-100 mg/die
- Timololo 10-20 mg/die
- Nadololo 80-120 mg/die

<i>Effetti collaterali comuni</i>	<i>Principali controindicazioni</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia • Ipotensione • Broncospasmo • Vasocostrizione periferica • Disturbi del sonno • Depressione • Rari: impotenza, incubi 	<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Scompenso cardiaco non controllato • Blocco AV di II o III grado • Arteriopatia periferica • M. di Raynaud • Diabete mellito in trattamento

CALCIOANTAGONISTI

- Flunarizina 5-10 mg/die
- Cinnarizina 75-150 mg/die

<i>Effetti collaterali comuni</i>	<i>Principali controindicazioni</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Sonnolenza • Aumento di appetito/peso • Depressione 	<ul style="list-style-type: none"> • Depressione • Obesità • Sindromi parkinsoniane

SEROTONINERGICI

- Pizotifene 1,5 mg/die

<i>Effetti collaterali comuni</i>	<i>Principali controindicazioni</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Sonnolenza • Aumento di appetito/peso 	<ul style="list-style-type: none"> • Ritenzione urinaria • Glaucoma

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

- Amitriptilina 10-30 mg/die

Effetti collaterali comuni	Principali controindicazioni
<ul style="list-style-type: none">• Sonnolenza• Secchezza delle fauci• Stipsi• Ritenzione urinaria• Tachicardia• Aritmie (extrasistolia)• Aumento di peso	<ul style="list-style-type: none">• Glaucoma• Ipertrofia prostatica• Gravi malattie cardiache• Aritmie• Epilessia,• Uso degli inibitori delle monoaminoossidasi (MAO)

ANTIPILETTICI

- Acido valproico/valproato di sodio 800-1500 mg/die
- Topiramato 50-200 mg/die

Effetti collaterali comuni – valproato di sodio	Principali controindicazioni – valproato di sodio
<ul style="list-style-type: none">• Disturbi gastrointestinali• Aumento di peso• Alopecia• Irritabilità• Iperammonemia• Policisti ovarica• Sonnolenza• Tremori• Raro: pancreatite	<ul style="list-style-type: none">• Epatopatie• Policisti ovarica• Trattamenti anticoagulanti
Effetti collaterali comuni – topiramato	Principali controindicazioni – topiramato
<ul style="list-style-type: none">• Parestesie• Confusione• Rallentamento dell'eloquio• Calo ponderale• Rari: turbe visive, acidosi metabolica	<ul style="list-style-type: none">• Calcolosi renale

I **trattamenti preventivi non farmacologici** che si sono dimostrati efficaci in questo ambito sono rappresentati dall'*agopuntura* e dal *biofeedback* che consente di insegnare al paziente come controllare volontariamente funzioni quali la frequenza respiratoria, la frequenza cardiaca ect. e ciò si è dimostrato efficace nel ridurre sia l'intensità che la frequenza degli episodi di cefalea.

Le terapie non farmacologiche possono affiancare il trattamento farmacologico e devono essere preferite ai farmaci in casi particolari:

- intolleranza o gravi effetti collaterali ai farmaci prescritti
- età pediatrica
- età avanzata con altre politerapie
- importante ruolo favorente situazioni di tipo emotivo e di tipo muscolare
- preferenza del paziente

- gravidanza

L'iniezione di **tossina botulinica** è da riservare a pazienti affetti da emicrania cronica.

EMICRANIA CON AURA

Ad oggi non esistono farmaci in grado di bloccare l'aura emicranica. L'obiettivo del trattamento sintomatico è controllare il dolore che accompagna o segue l'aura e la scelta del farmaco è basata sulle caratteristiche della cefalea (di tipo emicranico o non emicranico).

Il trattamento preventivo è indicato quando gli episodi ricorrono mensilmente. Si utilizzano la flunarizina (5-10 mg/die) e la lamotrigina (50-100 mg/die).

CEFALEA DI TIPO TENSIVO

Non esistono sintomatici specifici per questo tipo di cefalea. Sono indicati i FANS (acido acetilsalicilico 500 mg) e il paracetamolo (1000 mg). Nella pratica clinica sono utilizzati altri farmaci ad azione analgesica, ma mancano studi controllati che ne attestino l'efficacia contro placebo.

Il trattamento preventivo è indicato nelle forme episodiche frequenti e nelle forme croniche. Gli antidepressivi triciclici, in particolare amitriptilina (25-100 mg/die), sono raccomandati come farmaci di scelta. Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina non sono efficaci nel trattamento preventivo della cefalea di tipo tensivo, mentre la mirtazapina (15-30 mg/die), dotata di azione sia noradrenergica che serotoninergica selettiva, ha mostrato un'efficacia comparabile con quella dell'amitriptilina ma con minori effetti collaterali.

L'efficacia delle terapie preventive deve essere valutata attraverso l'utilizzo di un diario della cefalea.

CEFALEA A GRAPPOLO

Viste le caratteristiche dell'attacco di cefalea a grappolo, il *trattamento sintomatico* deve essere rapido ed altamente efficace: ad oggi solo il sumatriptan 6 mg sc e l'inalazione di ossigeno puro (velocità 7 litri/min per non più di 10-15 minuti) sono indicati nella terapia acuta di questo tipo di cefalea. Il sumatriptan spray nasale (20 mg) e lo zolmitriptan spray nasale (5 mg) sono utilizzati quando il paziente non tollera il sumatriptan sottocutaneo.

Il *trattamento preventivo* è sempre indicato con l'obiettivo di arrivare a una rapida scomparsa delle crisi e mantenere questa scomparsa con il minor numero possibile di effetti collaterali fino alla fine del periodo attivo.

Il trattamento deve:

- 1) essere iniziato all'esordio del periodo attivo;
- 2) continuare finché il paziente non è libero da crisi da almeno due settimane;
- 3) essere ridotto gradualmente;
- 4) essere ricominciato all'inizio del successivo periodo attivo.

I farmaci utilizzati nelle forme episodiche e croniche sono:

- 1) Verapamil (240-360 mg/die). I più comuni effetti collaterali sono rappresentati dall'ipotensione e dalla stipsi. È controindicato nei soggetti con disturbi della conduzione cardiaca. Prima di iniziare ad assumere il farmaco è sempre indicata l'effettuazione di un ECG.
- 2) Carbonato di litio (900 mg/die). I più comuni effetti collaterali sono sonnolenza, tremore, cefalea. Se la litiemia supera il valore di 1,2 mEq/l si può verificare poliuria, vomito, diarrea, edemi e sopore. È controindicato in soggetti con alterata funzionalità renale,

tiroidea e cardiaca. Prima di iniziare la terapia è necessario un controllo della funzionalità renale e tiroidea e dell'ECG. Durante la somministrazione del farmaco è bene controllare la litiemia per verificare che non arrivi a valori tossici (1,2 mEq/l).

Nelle forme episodiche può essere utilizzato anche il

- 3) Prednisone. Inizialmente si utilizza al dosaggio di 50-60 mg/die; la dose viene ridotta di 5 mg ogni 3 giorni fino alla sospensione. Gli effetti collaterali e le controindicazioni sono quelle tipiche degli steroidi.

La combinazione di due o più farmaci può essere necessaria.

Circa il 10% dei pazienti con cefalea a grappolo cronica non rispondono al trattamento di profilassi (anche di combinazione, al massimo dosaggio) o hanno significative controindicazioni ai farmaci di profilassi. Per questi casi potrebbe essere presa in considerazione una terapia chirurgica validata da studi internazionali su casistiche ampie (*deep brain stimulation* ipotalamica, elettrostimolazione del grande nervo occipitale).

CONDIZIONI “SPECIALI”

La cefalea e la donna

Esiste una particolare associazione tra emicrania e sesso femminile e tale rapporto è più evidente nella forma senz'aura. Infatti, a partire dal menarca e durante il periodo fertile si osserva una netta prevalenza dell'emicrania senz'aura nelle donne rispetto agli uomini, probabilmente per il ruolo che gli ormoni sessuali hanno sui meccanismi che scatenano l'attacco. Inoltre è molto comune che l'emicrania senz'aura si presenti preferenzialmente nel periodo perimenzstruale (in più del 60% dei casi), che mostri un netto miglioramento durante la gravidanza (55-70% dei casi) e dopo la menopausa fisiologica (65% dei casi). Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, le donne che hanno subito un'isterectomia presentano invece un peggioramento del proprio mal di testa in circa 2/3 dei casi.

Emicrania e contraccettivi orali

Nella donna emicranica che intende intraprendere l'assunzione di contraccettivi estrogenici (CO) devono essere considerati due aspetti differenti. Da un lato, il lieve incremento del rischio di incorrere in problemi di tipo trombo embolici (sicurezza) e dall'altro l'andamento temporale delle crisi emicraniche (tollerabilità).

In termini di sicurezza, l'Organizzazione Mondiale della Sanità annovera l'emicrania con aura fra le controindicazioni assolute all'assunzione dei CO. Inoltre, ne sconsiglia l'uso anche nelle donne affette da qualsiasi forma di emicrania che abbiano un'età superiore ai 35 anni. In termini clinici è fondamentale la valutazione, l'eliminazione e il controllo dei fattori di rischio vascolare (fumo, ipertensione arteriosa, sovrappeso, diabete, dislipidemia ect.) in donne emicraniche che desiderano assumere il CO.

In termini di tollerabilità dei CO la maggioranza delle donne affette da emicrania senz'aura (circa il 65%) non presenta un peggioramento della sintomatologia; nel 25% dei soggetti si può avere un incremento della frequenza delle crisi, mentre un miglioramento si verifica più raramente. Come regola generale, quando una donna emicranica desidera intraprendere l'assunzione di CO, è sensato suggerire l'uso di formulazioni a basso dosaggio e monofasiche, che presentano minore rischio di indurre attacchi emicranici rispetto alle formulazioni trifasiche.

Ciononostante, un certo incremento dell'emicrania può essere notato nel primo trimestre di assunzione dei CO, ma tende a scomparire. Bisogna dunque avvisare la paziente che a fronte di un modico incremento iniziale della cefalea non deve scoraggiarsi e può proseguire l'assunzione;

peraltro si deve anche comunicare che se compaiono fenomeni di aura o se gli attacchi diventano molto violenti o estremamente frequenti l'assunzione dei CO deve essere sospesa.

Emicrania e terapia sostitutiva ormonale

Nelle donne con un'emicrania ormono-sensibile, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) può esporre a un aumento del rischio di un peggioramento della cefalea che varia soprattutto in funzione del tipo di trattamento adottato. Un recente studio ha dimostrato che la prevalenza della cefalea, sia di tipo emicranico che di tipo non emicranico, è in generale aumentata nelle donne in postmenopausa che assumono o hanno assunto TOS, rispetto a chi non ne abbia mai fatto uso. Tuttavia sembrerebbe che il rischio di insorgenza di emicrania sia significativo solo per le formulazioni sistemiche, e non per quelle ad uso locale.

Nelle donne che non possono o non vogliono sospendere la TOS, l'approccio migliore consiste dunque nel manipolare tale regime terapeutico con lo scopo di minimizzare il più possibile le fluttuazioni ormonali in grado di fungere da fattore scatenante l'attacco emicranico.

Il trattamento dell'emicrania mestruale (emicrania senz'aura)

Le crisi di emicrania che si verificano nel periodo mestruale sono solitamente di maggiore durata e intensità rispetto agli attacchi non correlati alle mestruazioni e presentano una minore risposta ai farmaci sintomatici.

In generale, nel trattamento sintomatico dell'emicrania mestruale vengono impiegate le stesse classi di farmaci utilizzate nell'emicrania e diversi studi hanno dimostrato l'efficacia dei vari triptani, sia in monoterapia che in associazione, nella terapia acuta della crisi mestruale.

Nei casi in cui il trattamento sintomatico non si dimostri efficace si può ricorrere alla profilassi ciclica a breve termine o mini-profilassi e alla terapia ormonale.

La mini-profilassi nel periodo perimestruale è attuabile se il ciclo mestruale è regolare e se è prevedibile il giorno d'insorgenza dell'attacco; consiste nella somministrazione quotidiana di farmaci, per un tempo variabile dai 6 ai 14 giorni a seconda del prodotto utilizzato, in concomitanza della "finestra perimestruale". I farmaci più utilizzati a questo scopo sono i FANS, ed in particolare le maggiori evidenze sono disponibili per il naprossene sodico; se un primo antinfiammatorio non è efficace, è comunque opportuno provarne uno di classe diversa prima di desistere. Se comunque i FANS sono inefficaci o non utilizzabili, si può suggerire il trattamento con diidroergotamina a lento rilascio. Tra i triptani vengono utilizzati nella profilassi perimestruale (prescrizione off label in Italia) il frovatriptan (2.5 mg x 1/die e 2.5 mg x 2/die) e lo zolmitriptan (2.5 mg x 2/die e 2.5 mg x 3/die).

In alternativa si può optare per una strategia ormonale che eviti la caduta degli estrogeni. La supplementazione estrogenica prima della mestruazione tramite l'applicazione di gel percutaneo o cerotti transdermici all'estradiolo fornisce buoni risultati.

In alternativa può essere considerata la strategia dell'uso prolungato dei contraccettivi, cioè l'assunzione di una pillola continuativamente per 63 o 84 giorni prima di effettuare la normale sospensione di 7 giorni. Va però ricordato che tutte le strategie che implicano la somministrazione prolungata di estrogeni nella donna emicranica possono essere messe in atto a patto che si esegua prima un'accurata valutazione del rischio trombotico.

Il trattamento della cefalea in gravidanza

Per quanto concerne la gestione dell'attacco acuto, la donna dovrebbe affrontarlo in prima battuta con il riposo assoluto in ambiente buio e silenzioso e con applicazioni di impacchi freddi sulle zone dolorose. L'eventuale ricorso a un ausilio di tipo farmacologico dovrebbe essere unicamente preso in considerazione nel caso in cui i vantaggi per la donna e per il feto sopravanzino i potenziali rischi e ad ogni modo utilizzando in prima battuta i prodotti per cui esista la minore evidenza di rischio.

Il paracetamolo o acetaminofene (1000 mg) è il farmaco di elezione nel trattamento di prima linea del dolore in gravidanza e il suo uso estensivo a dosi terapeutiche non è mai stato correlato a particolari danni. Se il paracetamolo non è sufficiente, l'aspirina 300 mg o l'ibuprofene 400 mg possono essere utilizzati nel primo e secondo trimestre di gravidanza.

Della classe dei triptani, il sumatriptan è l'unico su cui è stata raccolta una mole di dati sufficiente per discuterne l'uso in gravidanza. Ciononostante, i dati attuali, pur non rilevando particolari controindicazioni del sumatriptan, non permettono ancora di suggerirne l'uso sicuro in gravidanza.

La profilassi degli attacchi deve comprendere sicuramente misure igieniche e comportamentali che siano in grado di garantire il maggior benessere possibile e fra queste si segnalano una corretta alimentazione, una moderata attività fisica, il rispetto dei ritmi sonno-veglia, l'evitamento di situazioni di stress psico-fisico. I trattamenti preventivi non farmacologici devono essere considerati di prima scelta. In caso la paziente necessiti nel secondo o terzo trimestre di gravidanza di iniziare una profilassi farmacologica possono essere considerati il propranololo, il pizotifene, l'acido acetil salicilico a basse dosi e il magnesio.

La cefalea negli adolescenti (12-17 anni)

L'unico antiemcranico specifico che ha l'indicazione in età adolescenziale è rappresentato dal sumatriptan 10 mg spray nasale. Si sono dimostrati efficaci, anche se in Italia la prescrizione è off-label, lo zolmitriptan, l'eletriptan e l'almotriptan.

In alternativa, si utilizzano i FANS e gli analgesici (paracetamolo, ibuprofene, ketoprofene).

I trattamenti preventivi non farmacologici devono essere considerati di prima scelta.

I farmaci di profilassi più comunemente utilizzati sono la flunarizina, il pizotifene e il propranololo. Vengono impiegati anche il magnesio, la vitamina B2.

Il rapporto con lo psicologo

Le crisi cefalalgiche (sia di emicrania sia di cefalea di tipo tensivo) possono essere scatenate in determinate situazioni di collera repressa, di aggressività, di ansia, di disagio in generale nei rapporti interpersonali. Gli eventi stressanti della vita (life events) possono determinare un aumento della ricorrenza degli episodi. Inoltre, molti ritengono che il mal di testa, specie se accompagnato da un senso di "testa vuota e confusa" debba essere interpretato come una difesa del soggetto, come una fuga da una situazione difficile, piuttosto che un sintomo. Un soggetto potrebbe avvertire "male di testa o testa pesante, non libera" quando è alle prese con problemi difficili e il disturbo avrebbe solo lo scopo di rompere il contatto con una realtà carica di tensione.

Non va inoltre dimenticato l'impatto negativo sulla vita psichica dell'individuo cefalalgico determinato dalla frequente ricorrenza delle crisi.

L'inserimento della figura dello psicologo in un Centro Cefalee dovrebbe avere una duplice valenza: di ausilio alla diagnosi e un ruolo terapeutico.

Le indicazioni di invio al colloquio con lo psicologo "esperto" di cefalee sono:

- evento traumatico come causa scatenante il problema fisico
- situazione attuale difficile (malattia o ferita significativa, matrimonio, cambio/perdita del lavoro, cambiamento significativo nella salute di un membro della famiglia, difficoltà sessuali, nascita di un figlio, morte di una persona cara, incidente, trasloco/cambio di residenza, pensionamento, post intervento, separazione)
- condizioni di personalità evidenti (irritabilità, depressione, ansia, attacchi di panico, fobie, solitudine/ritiro sociale,)
- presenza di patologie correlate (obesità, diabete, apnee notturne, sindrome premestruale, trauma cranico)

Lo psicologo, quando indicato, dovrebbe avere un colloquio con i pazienti cefalalgici al fine di evidenziare una eventuale e possibile correlazione tra elementi caratterizzanti la patologia (cefalea/emicrania) e fattori di stress psicologico per l'eventuale impostazione di un percorso terapeutico-psicologico.

Tra i trattamenti possibili, ricordiamo il biofeedback, il training autogeno, le tecniche di rilassamento, la psicoterapia ad indirizzo cognitivo-comportamentale e i gruppi psicoeducazionali (training di assertività, accettazione della patologia cronica, compliance, trattamento dei traumi, rilassamento).

Il rapporto con lo psichiatra

L'inserimento dello psichiatra in un Centro Cefalee è giustificato dalla dimostrazione di un'associazione non casuale (comorbidità) tra emicrania, depressione maggiore e alcuni disturbi d'ansia (attacchi di panico, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo d'ansia generalizzato). Il rischio di ammalare di disordini affettivi e disturbi d'ansia non è aumentato in modo omogeneo nei vari sottotipi di emicrania, ma è maggiore in coloro che sono affetti da emicrania con aura. Il rapporto tra emicrania e depressione è di tipo "bidirezionale" (gli emicranici hanno un rischio relativo di sviluppare depressione più che triplo rispetto ai non emicranici e, a loro volta, i depressi non originariamente emicranici hanno un rischio relativo di sviluppare emicrania più che triplo rispetto ai non depressi) ed è specifico (la presenza di emicrania o di cefalea severa non emicranica aumenta il rischio di ammalare di depressione o di attacchi di panico, mentre soffrire di depressione o di attacchi di panico determina una maggiore possibilità di sviluppare l'emicrania, ma non una cefalea severa non emicranica). L'associazione descritta ha importanti implicazioni patogenetiche, cliniche e terapeutiche.

Inoltre, nelle forme di cefalea associata ad "overuse" di sintomatici il supporto dello psichiatra potrebbe essere di estrema utilità durante la disassuefazione e nella prevenzione della ricaduta.

Il rapporto con il fisiatra

Le strutture miofasciali e osteoarticolari sembrano avere un ruolo importante nella genesi di alcune forme di cefalea primaria, in particolare nella cefalea di tipo tensivo, e in specifiche cefalee secondarie (i.e la cefalea cervicogena). Il fisiatra "esperto" di cefalee potrebbe avere un'importante ricaduta terapeutica in associazione ai trattamenti farmacologici.

L'impiego dei farmaci off-label

La prescrizione di un farmaco per una indicazione clinica inclusa nella scheda tecnica è definita "labelled".

L'uso "off-label" o fuori indicazione si verifica per indicazioni non presenti nella scheda tecnica, oppure quando l'indicazione clinica è autorizzata, ma il dosaggio o le modalità di somministrazione sono diverse rispetto a quanto indicato dalla registrazione.

Il Medico può, in singoli casi, utilizzare un farmaco off-label rispettando i seguenti requisiti:

- Mancanza di valida alternativa terapeutica da dati documentabili
- Consenso informato del paziente
- Assunzione di responsabilità del Medico
- Presenza di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.
- Non disponibilità alla cessione per "uso compassionevole" da parte della ditta produttrice.

L'art. 1, comma 796, lettera Z, Legge 296/2006 (Finanziaria 2007) stabilisce che il ricorso, con carattere diffuso e sistematico a terapie farmacologiche a carico del SSN al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'immissione in commercio non sia possibile nell'ambito di strutture o

trattamenti sanitari, per la cura di patologie "per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento".

Nell'ambito del trattamento preventivo dell'emicrania il problema si pone frequentemente per l'utilizzo di alcuni β -bloccanti (es. atenololo) e dell'acido valproico, che sono inseriti tra i farmaci di prima scelta nelle principali linee guida internazionali, ma non hanno l'indicazione per la cefalea in scheda tecnica. Ancora più difficoltosa è la situazione relativa alla cefalea a grappolo in cui solo il carbonato di litio ha l'indicazione per questa patologia. Il verapamil, considerato di prima scelta sia nella forma episodica che in quella cronica, e il prednisone non vedono la cefalea a grappolo tra le indicazioni.

GESTIONE DEL PAZIENTE CON CEFALEA CRONICA E IPERUSO FARMACOLOGICO

Il trattamento di queste forme oramai è diventato il problema principale dei Centri Cefalee, ma anche negli ambulatori di primo livello. La gestione e il trattamento di questi pazienti che si presentano più volte, e non sempre mostrano di rispondere ai tentativi terapeutici, occupano gran parte del tempo dei medici. Data la cronicità della malattia, il trattamento dovrà essere mirato a una modificazione duratura della sintomatologia, quindi il trattamento del singolo dolore dovrà mantenere, per quanto possibile, una valenza di episodicità e di variabilità in relazione alle circostanze specifiche.

I pazienti con cefalea da iperuso di farmaci sono difficili da trattare. Infatti, l'interruzione della terapia porta frequentemente a una sindrome da sospensione caratterizzata da agitazione, nausea, vomito, cefalea (da rebound), diarrea, tremore, disturbi comportamentali e dell'umore, in primis depressione. Questi sintomi si accentuano al 3°-4° giorno dalla sospensione e comunque possono sempre presentarsi nelle prime 2 settimane. Il primo trattamento dell'iperuso farmacologico riguarda in ogni caso la sospensione del farmaco iperusato. È auspicabile effettuare una sospensione brusca dell'analgescico con terapia di supporto, che può comprendere uso di un analgesico (utilizzando un prodotto diverso da quello usato quotidianamente) o con steroidi per via parenterale con introduzione di liquidi, ansiolitici e ipnotici. Lo scopo di questa terapia è di sospendere l'uso quotidiano dell'antiemcranico in modo da introdurre un farmaco di profilassi che possa ridurre la frequenza delle crisi e riportare l'uso degli antiemcranici a valori accettabili. La sospensione del farmaco "abusato" è l'unico punto in comune tra i molti protocolli proposti da vari autori allo scopo di trattare questi pazienti. L'obiettivo principale rimane quello di fare sospendere il farmaco antiemcranico alla presenza di una cefalea che si aggrava con il passare delle ore. Per questo i farmaci proposti sono sostanzialmente degli ansiolitici e/o sedativi e ultimamente anche neurolettici. Se la sospensione dell'iperuso fallisce a domicilio si rende indispensabile un ricovero ospedaliero. Il ricovero è sempre indicato in casi d'iperuso di farmaci contenenti barbiturici con riduzione progressiva delle dosi giornaliere alla luce della possibilità di crisi convulsiva alla sospensione brusca degli stessi.

Possiamo pertanto riassumere gli obiettivi di un trattamento per pazienti con cefalee da abuso di analgesici:

- intraprendere una terapia di profilassi;
- sospensione dell'analgescico ed eventuale terapia sostitutiva;
- controllo del dolore e di altri sintomi da sospensione con farmaci per via parenterale;
- dimostrare al paziente che è possibile interrompere il ciclo del dolore;
- coinvolgere il paziente nella gestione del dolore e della sua malattia.

Schema terapeutico per disassuefazione Centro Cefalee di Modena

- Ricovero in Day Hospital: pazienti di Modena e provincia, ai primi tentativi
- Ricovero in Degenza ordinaria: pazienti più gravi
- Durata: 10–15 gg
- Dimissione: 48 ore senza cefalea (non sempre raggiungibile) oppure diminuzione intensità/durata/frequenza della cefalea e del consumo di analgesici
- Durante la degenza per escludere cause organiche alla base o aggravanti la cefalea viene eseguito: controllo condizioni organiche, comorbidità (esami bioumorali, ECG, neuroimaging, consulenza psichiatrica, etc.)
- Sospensione brusca farmaco di uso quotidiano
- Trattamento della cefalea da rebound e dei sintomi da sospensione con:
Terapia infusionale e.v.: Ketoprofene 50–100 mg + clordesmetildiazepam 0.2--> 2 mg in 250 ml fisiologica o 500 ml di elettrolitica x 2 – 3 gg poi solo al bisogno, poi
- Citalopram f 40 mg/Clorimipramina f 25mg/Tiapride f 100mg
- Nausea/vomito: alizapride, metoclopramide, levosulpiride
- Grave attacco: ketoprofene, ketorolac, sumatriptan sc
- Inizio profilassi: dopo 5-7 gg
- Primo controllo: dopo 1-2 mesi

Schemi terapeutici per disassuefazione Centro Cefalee IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Ricovero (durata: 5-7 giorni)

1. terapia reidratante+terapia corticosteroidea:
 - SOLUMEDROL 500 mg e.v. in 250 ml di soluzione fisiologica alle ore 8 per 5 giorni
 - soluzione fisiologica 100 ml alle ore 14 e alle ore 20 per 5 giorni
 - soluzione elettrolitica 500 ml alle ore 8 per 5 giorni
 - Pantoprazolo 30 mg ore 8 (o altra protezione gastrica)
2. terapia reidratante+paracetamolo endovena:
 - PERFALGAN (paracetamolo) 1 gr in 100 ml di soluzione fisiologica X 4 volte al dì (ore 8, 12,16, 20) per 5 giorni (modalità di somministrazione per via e.v.: 1 gr in 15 minuti)
 - soluzione elettrolitica 500 ml alle ore 8 per 5 giorni
 - Pantoprazolo 30 mg ore 8 (o altra protezione gastrica)
3. terapia reidratante:
 - soluzione fisiologica 200 ml alle ore 8 e soluzione fisiologica 100 ml alle ore 14 e alle ore 20 per 5 giorni
 - soluzione elettrolitica 500 ml alle ore 8 per 5 giorni

Per tutti e tre i precedenti schemi sospendere farmaci d'iperuso. In caso di iperuso di farmaci contenenti barbiturico verrà somministrato GARDENALE 100 mg: 1 cpr alla sera per 7 giorni, poi $\frac{3}{4}$ di cpr per 7 giorni, poi $\frac{1}{2}$ cpr per 7 giorni, poi $\frac{1}{4}$ di compressa per 7 giorni.

In caso di attacchi di cefalea NON dovranno essere somministrati analgesici di iperuso (spiegando al paziente che la cefalea è legata alla sospensione del farmaco d'iperuso) ma solo farmaci per trattare gli eventuali sintomi associati:

- nausea e/o vomito (terapia al bisogno): METOCLOPRAMIDE 10 mg fiale: 1 fiala i.m., ripetibile ogni 12 ore;

- agitazione e/o insonnia (terapia al bisogno): LORAZEPAM 4 mg 1 fiala e.v. o in alternativa 2 mg 1 cp ripetibili dopo 2 ore (massima dose giornaliera =0.05 mg/kg/die),

Prima di somministrare farmaci al bisogno, se possibile, aspettare almeno tre ore dall'esordio del sintomo per evitare di trattare sintomi transitori.

Alla dimissione

1) verrà instaurata una terapia domiciliare:

- in caso di ciclo di disassuefazione con corticosteroidi: PREDNISONONE 25 mg 1 cpr dopo colazione per 7 giorni, poi ½ cpr per 7 giorni associato a protezione gastrica per 14 giorni;
- terapia di profilassi impostata durante la visita ambulatoriale ed eventualmente modificata durante il ricovero in caso di necessità;
- indicazione della terapia dell'attacco da adattare in base al singolo paziente in base alle terapie dell'attacco già effettuate. Dare indicazione al paziente di trattare solo le crisi emicraniche certe.

Follow-up

Il paziente è seguito con controlli ambulatoriali a 6 settimane, a 3, 6 e 12 mesi dal ricovero ospedaliero.

Raccomandazioni per il trattamento della Cefalea da Iperuso di Farmaci (CIF) secondo le Linee Guida Europee (EFNS-headache panel 2011)

-
1. I pazienti affetti da CIF dovrebbero ricevere informazioni e un'educazione specifica che incoraggi la sospensione del farmaco iperusato (*livello B*)
 2. Non c'è nessuna evidenza generale circa la necessità di una sospensione brusca o graduale del farmaco iperusato. In caso di iperuso di analgesici, ergotaminici o triptani, la sospensione brusca è raccomandata. In caso di iperuso di oppioidi, benzodiazepine o barbiturici è consigliabile scalare gradualmente il farmaco (*good practice point*)
 3. Il tipo di trattamento di disassuefazione (ambulatoriale, in regime di ricovero ospedaliero, tramite la sola informazione al paziente) non influenza in generale il successo del trattamento ed il tasso recidiva. (*livello A*)
 4. Ai pazienti con iperuso di oppioidi, benzodiazepine o barbiturici, con severa comorbidità psichiatrica o medica, o con fallimento di precedenti tentativi di disassuefazione ambulatoriale, si dovrebbe offrire un trattamento di disassuefazione in regime di ricovero ospedaliero. (*good practice point*)
 5. Una terapia di profilassi individualizzata andrebbe iniziata sin dal primo giorno di sospensione del farmaco iperusato o anche prima se possibile. (*livello C*)
 6. Il Topiramato 100 mg/die (massimo 200 mg/die) è probabilmente efficace nel trattamento della
-

CIF. (*livello B*)

7. I corticosteroidi (almeno 60 mg di prednisone o di prednisolone) e l'amitriptilina (sino a 50 mg) sono possibilmente efficaci nel trattamento dei sintomi da sospensione. (*good practice point*)

8. Dopo la terapia di sospensione i pazienti dovrebbero essere seguiti regolarmente per prevenire la recidiva dell'ipruso di farmaci. (*good practice point*)

Il livello delle raccomandazioni è classificato secondo quanto segue:

Livello A: stabilito come efficace, non efficace o pericoloso da almeno uno studio convincente di classe I, o almeno da due studi consistenti, convincenti di classe II.

Livello B: probabilmente efficace, inefficace o pericoloso secondo almeno uno studio convincente di classe II o esaustiva evidenza di classe III.

Livello C: possibilmente efficace, inefficace o pericoloso secondo almeno due studi convincenti di classe III

Good practice point: assenza di evidenza ma consenso espresso dalla task force.

Appendice 2

LINEE DI INDIRIZZO PER LA CODIFICA (DRG) DELLE CEFALEE PRESSO LE STRUTTURE DI II LIVELLO*

CEFALIE CRONICHE CON IPERUSO DI FARMACI SINTOMATICI

I pazienti che vengono ricoverati in regime ordinari presso le strutture di II livello, sono pazienti con cefalee croniche ed uso eccessivo di farmaci analgesici/antiemcranici che hanno risposto alla terapia domiciliare.

Le cefalee croniche associate ad uso eccessivo/abuso di analgesici/antiemcranici sono uno dei problemi principali nell'ambito delle cefalee primarie per gravità del disturbo, disabilità individuale, costi sociali e difficoltà di trattamento. La maggior parte di questi pazienti ha comorbidità psichiatrica (soprattutto depressione) e medica (ipertensione, gastropatie, tireopatie le più comuni).

Dal punto vista epidemiologico riguardano lo 0.5-5% popolazione generale, negli USA il 40-80% dei pazienti che si rivolgono agli specialisti (Silberstein, 2000); sono circa il 20% di quanti si rivolgono per la prima volta agli ambulatori del Centro Cefalee dell'Università di Modena e Reggio Emilia. La prevalenza nella popolazione della cefalea cronica con iperuso di analgesici nella provincia di Bologna è risultata dell'1%.

La sospensione degli analgesici/antiemcranici abusati è alla base del trattamento di tali entità nosologiche. In caso di fallimento di tentativi di sospensione a domicilio e/o in DH/DS, essa viene effettuata in regime di ricovero ospedaliero; non ci sono linee guida specifiche ma procedure basate sul consenso di esperti che in generale prevedono il trattamento della cefalea da rebound e dei sintomi da sospensione, controllo delle condizioni generali, inizio/modificazione della terapia di profilassi.

Secondo la II edizione della classificazione Internazionale (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. Cephalalgia 2004; 24 Suppl 1:1-160) questo tipo di cefalea è così codificato:

8.2 Cefalea da “overuse” di farmaci

- 8.2.1 Cefalea da “overuse” di ergotamina
- 8.2.2 Cefalea da “overuse” di triptani
- 8.2.3 Cefalea da “overuse” di analgesici
- 8.2.4 Cefalea da “overuse” di oppioidi
- 8.2.5. Cefalea da “overuse” di associazioni di farmaci
- 8.2.6 Cefalea da “overuse” di altri farmaci
- 8.2.7 Probabile cefalea da “overuse” di farmaci

Criteri diagnostici:

- A. La cefalea è presente >15 giorni al mese con almeno una delle seguenti
- B. Assunzione dei farmaci analgesici/antiemcranici ≥ 10 giorni al mese per > 3 mesi
- C. La cefalea si sviluppa o peggiora notevolmente durante l'overuse dei farmaci
- D. La cefalea si risolve o ritorna al suo quadro iniziale entro 2 mesi dalla sospensione dei farmaci

Criteri di ammissione for Inpatient Headache Treatment - Chelsea Hospital (criteri USA per il ricovero di pazienti cefalalgici)*

- Presenza di cefalea intrattabile da moderata a severa, che non risponde a misure terapeutiche appropriate in regime ambulatoriale o di PS e che richiede terapia infusionale ripetuta e prolungata
- Presenza continua di nausea, vomito o diarrea
- Necessità di disintossicare e di trattare l'intossicazione, la dipendenza, i fenomeni di rebound e/o di monitorare i sintomi di astinenza incluse le convulsioni, nei casi in cui questi obiettivi non possano essere raggiunti in maniera sicura ed efficace in regime ambulatoriale
- Presenza di disidratazione, alterazioni elettrolitiche e prostrazione che richiedono monitoraggio e reintegro di liquidi per via ev.
- Presenza di instabilità dei segni vitali
- Presenza in anamnesi di ripetuti ricoveri in PS
- Sospetta presenza di gravi patologie (es. emorragia subaracnoidea, infezione intracranica, ischemia cerebrale, grave ipertensione)
- Necessità di ottenere rapidamente sia un'immediata riduzione del dolore che un'efficace profilassi farmacologica attraverso terapia parenterale (trattamenti farmacologici aggressivi quotidiani, esigenza di attento monitoraggio e valutazione dei livelli plasmatici del farmaco)
- Necessità di affrontare urgentemente altre condizioni di comorbidità che contribuiscono o accompagnano la cefalea, incluse patologie organiche e/o psicologiche
- Presenza di concomitanti patologie organiche e/o psicologiche che richiedono attento monitoraggio in situazioni ad alto rischio.

*(US Guidelines Consortium, Section on Inpatient treatment. Inpatient treatment of headache: an evidence-based assessment. Headache 2004; 44: 342-360)

Questi pazienti sono ricoverati per sospendere l'analgésico che usano in modo eccessivo ed iniziare/modificare un trattamento di profilassi e quindi

LA PROCEDURA È LA SEGUENTE:

Disintossicazione e riabilitazione da farmaci: **cod 9466**

LA PRIMA DIAGNOSI È LA SEGUENTE:

Avvelenamento da farmaci, medicinali e prodotti biologici: **cod 965-979** (es. cod gruppo 965 codifica Avvelenamento da analgesici, antipiretici e antireumatici). Questa codifica necessita di un codice aggiuntivo per spiegare gli effetti dell'uso improprio/eccessivo del medicamento (**cod E930-E949**: Farmaci, sostanze biologiche e medicinali il cui uso terapeutico può provocare eventi avversi; gruppo E935 si riferisce ad analgesici, antipiretici e antireumatici)
Questi codici sono giustificati dal fatto che il consumo di risorse maggiore dipende dalla necessità di riabilitazione da un uso eccessivo o inappropriato di farmaci. Non sono da considerarsi validi i codici di abuso o dipendenza da sostanze, cod 304 e 305, che si riferiscono all'abuso di droghe e alla tossicodipendenza.

LA SECONDA DIAGNOSI È LA SEGUENTE:

cod. 34621 (per cefalea non trattabile)

LA TERZA DIAGNOSI È:

La cefalea primaria di base del paziente:
emicrania (cod. 34611) o cefalea tensiva (cod. 30781) o altro

Il **DRG** prodotto è il 450 (Avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci)

CEFALEE RARE SEVERE NON ALTRIMENTI TRATTABILI

Per alcune forme di cefalea primaria, appartenenti al capitolo 3 e 4 della classificazione internazionale (es. cefalea a grappolo), come per tutte le cefalee, il ricovero ospedaliero è considerato potenzialmente inappropriato con soglia al 70% (**DRG 564**). Quindi, quando l'unica possibilità terapeutica sia di tipo infusionale o vi sia la necessità di monitorare gli attacchi anche notturni, il ricovero in regime ordinario è giustificato. La **PRIMA DIAGNOSI** prevede, secondo il tipo di cefalea, un codice del gruppo **346**.

Si raccomanda di definire in cartella clinica il motivo per cui si è provveduto a un ricovero ordinario piuttosto che ad un approccio ambulatoriale o di DH/DS.

Strutture di II livello individuate:

Area Vasta Nord:	UOSD Centro Cefalee, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma
	UOS Centro Cefalee e Abuso di farmaci, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena
Area Vasta Centro:	IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna
Area Vasta Romagna:	Centro Cefalee dell'UO Neurologia, AUSL di Ravenna

Abbreviazioni	
CCQ	Cefalea Cronica Quotidiana
DH	Day-Hospital
DS	Day-Service
EEG	Elettroencefalogramma
ESA	Emorragia Sub Aracnoidea
FC	Frequenza Cardiaca
GCS	Glasgow Coma Scale
MMG	Medico di Medicina Generale
PA	Pressione Arteriosa
PCR	Proteina C Reattiva
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PL	Puntura Lombare
PS	Pronto Soccorso
RM	Risonanza Magnetica
TC	Tomografia Computerizzata
TC°	Temperatura Corporea

Bibliografia essenziale

Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Age.na.s). Cefalea nell'adulto: Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia. 2011.

Antonaci F, Valade D, Lanteri-Minet M, Láinez JM, Jensen R, Steiner TJ; European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide. Proposals for the organisation of headache services in Europe. *Intern Emerg Med* 2008 Oct;3 Suppl 1:S25-8.

Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache* 2002; 42:575-81

Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010; 17(11):1318-25.

Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39:190-6

Cevoli S, D'Amico D, Martelletti P, Valguarnera F, Del Bene E, De Simone R, Sarchielli P, Narbone M, Testa L, Genco S, Bussone G, Cortelli P. Underdiagnosis and undertreatment of migraine in Italy: a survey of patients attending for the first time 10 headache centres. *Cephalalgia*. 2009;29(12):1285-93.

Cortelli P, Cevoli S, Nonino F, Baronciani D, Magrini N, Re G, De Berti G, Manzoni GC, Querzani P, Vandelli A; Multidisciplinary Group for Nontraumatic Headache in the Emergency Department. Evidence-based diagnosis of nontraumatic headache in the emergency department: a consensus statement on four clinical scenarios. *Headache* 2004;44(6):587-95.

Descombes, S, Brefel-Courbn C, Thalamas C, Albucher JF, Rascol O, Montastruc JL, Senard JM. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. *Headache* 2001; 41: 178-182

Diener H-C, Dichgans J, Scholz E, Geiselhart S, Gerger WD, Bile A. Analgesic-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989; 236: 9-14

Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol* 2004; 3:475-83

Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force *Eur J Neurol* 2009; 16: 968–981

Evers S, Goadsby PJ, Jensen R, May A, Pascual J, Sixt G. Treatment of miscellaneous idiopathic headache disorders (group 4 of the IHS classification) – Report of an EFNS task force *Eur J Neurol* 2011; 18: 803–812

Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache--guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011 Sep;18(9):1115-21.

- Feinstein AR, Heinemann LA, Dalessio D, Fox JM, Goldstein J, Haag G, et al. Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:457-67
- Ferrante T, Castellini P, Abrignani G, Latte L, Russo M, Camarda C, Veronesi L, Pasquarella C, Manzoni GC, Torelli P. The PACE study: past-year prevalence of migraine in Parma's adult general population. *Cephalalgia* 2012;32(5):358-65.
- Ferrari A, Pasciullo G, Savino G, Cicero AFG, Ottani A, Bertolini A, Sternieri E. Headache treatment before and after the consultation of a specialized centre: a pharmacoepidemiology study. *Cephalalgia*, 2004
- Gladstone J, Eross E, Dodick D. Chronic daily headache: a rational approach to a challenging problem. *Semin Neurol* 2003; 23: 265-76
- Grazzi L, Andrasik F, D'amico D, Leone M, Usai S, Kass S, Bussone G. Behavioral pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache* 2002; 42: 483-490
- Grazzi L, Andrasik F, D'amico D, Usai S, Kass S, Bussone G. Disability in chronic migraine patients with medication overuse: treatment effects at 1 year follow-up. *Headache* 2004; 44: 678-683
- Grazzi L, Andrasik F, D'amico D, Usai S, Rigamonti A, Leone M, Bussone G. Treatment of chronic daily headache with medication overuse. *Neurol Sci* 2003; 24: s125-s127
- Grimaldi D, Nonino F, Cevoli S, Vandelli A, D'Amico R, Cortelli P. Risk stratification of non-traumatic headache in the emergency department. *J Neurol* 2009 Jan;256(1):51-7.
- Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. British Association for the Study of Headache (BASH), 2007
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1:1-160
- Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1346-53.
- Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorff C, Olesen J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. *Cephalalgia* 2010;30(10):1214-24.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessing M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001; 57: 1694-1698
- Kavuk I, Yavuz A, Cetindere U, Agelink MW, Diener HC. Chronic headache: a focus on medication overuse. *Eur J Med Res* 2004; 9:285

- Mathew N. Migraine transformation and chronic daily headache. In: Cady RK, Fox AW, editors. Treating the headache patient. New York: Marcel Dekker, 1995: 75-100
- Micieli G, De Falco FA, Consoli D, Inzitari D, Sterzi R, Tedeschi G, Toni D. The role of emergency neurology in Italy: outcome of a consensus meeting for a Intersociety position. *Neurol Sci.* 2012;33(2):297-304.
- Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B; CDBE2010 study group; European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol.* 2012 Jan;19(1):155-62.
- Pascual J, Colas R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5:529-36
- Pini LA, Bigarelli M, Vitale G, E. Sternieri. Headaches associated with chronic use of analgesics a therapeutic approach. *Headache* 1996; 36: 433-439
- Querzani P, Grimaldi D, Cevoli S, Begliardi C, Rasi F, Cortelli P. Headache: clinical governance in health care management in the Emergency Department. *Neurol Sci.* 2006; Suppl 2:S203-5.
- Rapaport AM, Weeks RE. Characteristics and treatment of analgesic rebound headache. In: Diener H-C; Wilkinson M eds *Drug-induced headache*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1988: 162-165:
- Rapaport AM, Prince PB. Analgesic and ergotamine rebound headache. *Cephalalgia* 1996;16:461-4
- Rapaport AM. Analgesic Rebound Headache. *Headache* 1988; 28: 662-665
- Reljia G, Granato A, Maria-Antonello R, Zorzon M. Headache induced by chronic substance use: analysis of medication overused and minimum dose required to induce headache. *Headache* 2004; 44: 148-53
- Saper JR, Dodick D, Gladstone JP. Management of chronic daily headache: challenges in clinical practice. *Headache* 2005; 45 Suppl 1: s74-85
- Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38:497-506
- Schnider P, Aull S, Baumgartner C, Marterer A, Wober C, Zeiler K, Wessely P. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five-year follow-up. *Cephalalgia* 1996; 16: 481-5
- Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache* 2002; 42: 519-522
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of headache in adults. 2008
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society.

Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-45.

Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:277-83

Società Italiana per lo studio delle Cefalee. Linee Guida per la Terapia delle Cefalee Primarie. 2011

Smith TR, Stoneman J. Medication overuse headache from antimigraine therapy: clinical features, pathogenesis and management. *Drugs* 2004; 64: 2503-14

Suhr B, Evers S, Bauer B, Gralow J, Grotemeyer KH, Husstedt IW. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 1999; 19: 44-9

Tfelt-Hansen PC, Hougaard A. Migraine: New US guidelines for preventive treatment of migraine. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jun 19.

U.S. Headache Consortium. Evidence-based guidelines on the diagnosis and treatment of migraine headache. A multispecialty consensus for the primary care setting. 2000
www.aan.com

Ward TN. Medication overuse headache. *Prim Care* 2004; 31: 369-80

Williams DR, Stark RJ. Intravenous lignocaine (lidocaine) infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse. *Cephalalgia* 2003; 23: 963-71

Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ, Holmen J. Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain. *Neurology* 2004; 11:1540-4