

TERAPIE COMPLEMENTARI ED EMICRANIA: IL MARGINE DI SUCCESSO E LE PROBLEMATICHE ANCORA APERTE

Bruno Colombo
Università Vita-Salute
Ospedale San Raffaele
Milano



Les Irises, Vincent Van Gogh

- L'emicrania è una patologia ad elevato impatto sociale: l'11% della popolazione generale soffre di questo disturbo neurologico e il 2% circa è affetto da una forma definibile come cronica
 - Le terapie correntemente in uso (sintomatiche o di profilassi) permettono risultati clinici raramente superiori al 70%
 - La tendenza dell'emicrania alla recidiva, la possibile comparsa di effetti collaterali, i costi e le limitazioni alle prescrizioni rendono in alcuni casi problematiche le decisioni relative a terapie considerabili come a lungo termine
- 

- L'interesse per l'utilizzo delle terapia complementari nella cura dell'emicrania è emerso nelle ultime decadi, in parallelo all'incremento del consumo generale di questi composti
- In Germania ed in Francia, più del 50% dei medici prescrive composti a base di erbe (Levin 2012)
- Circa il 5% dei pazienti adulti negli USA utilizza medicine complementari per trattare l'emicrania (Wells 2011)
- L'81% dei pazienti afferenti ad ambulatori per le cefalee di terzo livello in Germania ed Austria utilizza terapie complementari alternative (Gaul 2009)

Tipologia del paziente emicranico che utilizza terapia complementari

- Età > 40 anni, educazione superiore, reddito elevato
- Durata di malattia media: 17 anni
- Prevalentemente donna
- Frequenze elevate di attacchi/mese, elevata intensità
- Coesistenza di ansia e dolori articolari
- Interessato nella conoscenza della propria patologia

→ **E in Italia?** Il 30% dei pazienti affetti da emicrania, il 40% dei pazienti affetti da cefalea tensiva cronica e il 29% dei pazienti affetti da cefalea a grappolo segnala di aver usato terapie complementari

Per quale ragione il paziente emicranico utilizza terapie complementari?

- “Non lasciare nulla di intentato” (64%)
- “Essere attivo verso la malattia” (56%)
- “Convinzione di potenziale efficacia verso la cefalea” (45%)
- “Terapia senza effetti collaterali” (31%)
- “Ultima spiaggia” (48%)

(Gaul 2009)

→ E' soddisfatto dell'efficacia delle terapie utilizzate?

- 60% percepisce un buon risultato (Lambert 2010, Von Peter 2002)
- 57% non percepisce un risultato favorevole (Rossi 2005)

- Il paziente acquisisce informazioni relativamente alle terapie complementari per l'emicrania:
 - 41-71% da conoscenti / parenti
 - 16-34% dal medico
 - 4-20% personalmente
- Solo il 40-45% dei pazienti parla con il proprio medico delle terapie complementari ed alternative, ma il 50% dei pazienti segnala che il medico non ha mai chiesto nulla al paziente relativamente a queste terapie
- I medici devono essere informati e coscienti del crescente interesse del paziente verso le terapie alternative e complementari, per poterne prevenire l'utilizzo inadeguato e per meglio rispondere ai bisogni del paziente stesso

Cosa si intende per terapie complementari?

→ “..a group of diverse medical and health care systems, practices, and products that are not generally considered conventional medicine”

(N.I.H. 2004)

“...there is no alternative medicine. There is only scientifically proven, evidence-based medicine supported by solid data or unproven medicine, for which scientific evidence is lacking”

(Lundberg, Jama 1998)

Quali sono le terapie complementari ed alternative utilizzate per la cura dell'emicrania ?

→ Nutraceutici / terapie fisiche / terapie comportamentali:

- Agopuntura
- Massoterapia e fisioterapia
- Tecniche di rilassamento (Training autogeno, yoga, meditazione)
- Omeopatia
- Fitoterapia (preparazioni a base di erbe)
- Vitamine / supplementi nutrizionali
- Chiropratica e termoterapia

(Adams 2012)

- *Qual è la qualità generale degli studi RCT nel trattamento delle cefalee se comparati alle terapie convenzionali?*
- *Come sono riportati gli effetti di queste terapie e con che livello metodologico?*

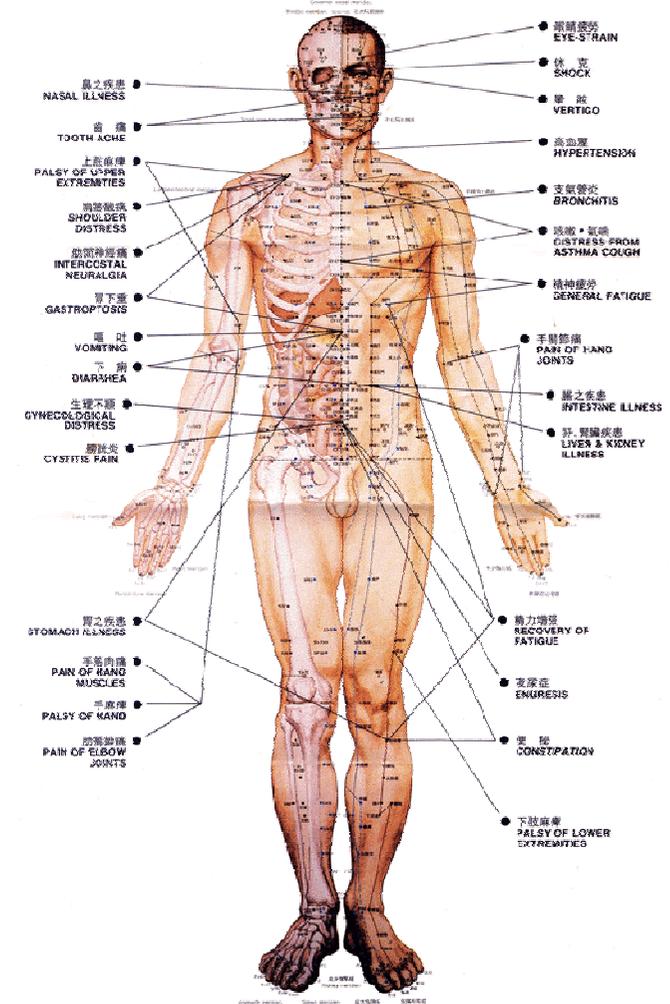
- - Pochi studi in doppio cieco (solo il 18%)
 - Campioni per gruppo limitati (70 pazienti)
 - Jadad score medio 2.2 (buona qualità ≥ 3) → 28%
 - Effetti positivi per le terapie alternative più evidenti negli studi valutati di bassa qualità
-
- - Necessità di studi con metodologie più rigorose, standard di valutazione dei risultati uniformi, miglioramento della qualità delle ricerche
 - Facilitare un' integrazione multidisciplinare delle terapie e una “sinergia farmacologica”

Agopuntura

Cochrane review 2009:

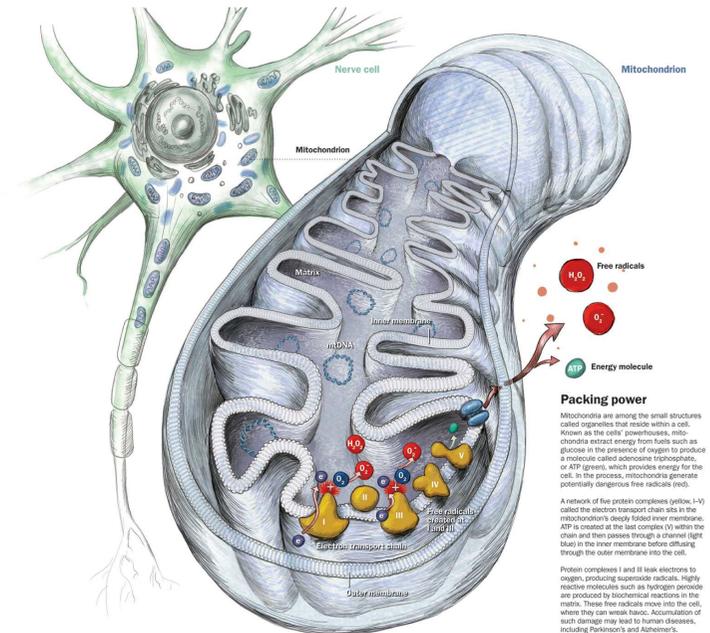
“...should be considered a treatment option for patients (in migraine) and ...could be a valuable non pharmacological tool in patients with frequent episodic or chronic tension-type headaches”

- Valutati 22 studi (4419 partecipanti) per emicrania e 11 studi (2317 partecipanti) per cefalea tensiva
- L'agopuntura si è dimostrata superiore in alcuni studi o almeno comparabile alla terapia di profilassi con Beta-bloccanti
- 10 sessioni (2 sedute a settimana)
- Effetto a lungo termine (fino a 6 mesi) confermato
- Controversie: non uniformità nei punti di inserzione degli aghi / Sham therapy



Coenzima Q10

- Coenzima Q10 (Ubichinone) è un composto idrofobico che agisce come trasportatore di elettroni nella catena respiratoria mitocondriale → effetto protettivo per mantenere adeguata energia a livello mitocondriale
- Uno studio di classe II (RCT, 42 pazienti) ha dimostrato che il coenzima Q10 alla dose di 300 mg/die risulta significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza degli attacchi emicranici a 4 mesi (47,6% di responders vs 14,3% del placebo) (Sandor 2005)
- Due studi (uno in aperto) hanno fornito risultati contrastanti in età pediatrica (Hershey 2007, Slater 2011)



Razionale d'uso: Il metabolismo energetico ossidativo mitocondriale cerebrale è stato dimostrato disturbato (con conseguente alterazione della omeostasi ionica cellulare → instabilità di membrana → ipereccitabilità neuronale → attivazione di meccanismi neurovascolari “cortical spreading depression”) negli emicranici (studi di RM spettroscopia)

Magnesio

- Il Magnesio è un catione essenziale in numerosi processi biochimici e neurofisiologici “probabilmente efficace per la prevenzione dell’emicrania sulla base di 2 studi positivi di classe II ed uno studio negativo di classe III (360-600 mg/die)” (American Academy of Neurology evidence-based guidelines, 2012)
- Risultati positivi in uno studio RCT sulla emicrania mestruale (Facchinetti 1991)
- Risultati positivi in uno studio RCT sulla emicrania in età pediatrica (Wang 2003)



Razionale d'uso:

- Bassi livelli di Magnesio sono stati riportati in almeno 8 studi su emicranici
- Almeno 325 enzimi sono magnesio-dipendenti, la maggior parte a livello cerebrale
- Una ottimale concentrazione intracellulare di magnesio agisce come calcio-antagonista fisiologico limitando gli effetti “tossici” dell’eccessivo calcio intracellulare
- Ridotte concentrazioni di Magnesio favoriscono la formazione di radicali liberi e concentrazioni tossiche di radicali NO

Riboflavina (Vit.B12)

- La Riboflavina è cofattore del metabolismo ossidativo a livello mitocondriale e precursore del FAD, coenzima coinvolto nel ciclo di Krebs → incremento dell'efficienza energetica mitocondriale
- Uno studio di classe I ha dimostrato la superiorità della Riboflavina sul Placebo nella prevenzione dell'emicrania. Dose di 400 mg/die per tre mesi → therapeutic gain del 44% vs Placebo
“La riboflavina è probabilmente efficace nella prevenzione dell'emicrania” (AAN Guidelines, 2012)
- In età pediatrica: 2 studi RCT con risultati negativi in soggetti emicranici (lieve vantaggio nei casi con cefalea tensiva)

Tanacetum parthenium

- Composto bioattivo: Partenolide (estratto dalle foglie secche della pianta Pratoлина)
- Inibisce la biosintesi di prostaglandine
- Inibisce il rilascio della serotonina dalle piastrine
- Blocca i recettori 5HT2A e 5HT2B
- *“Probabilmente efficace nella prevenzione dell’emicrania”* (AAN Guidelines 2012)
- 5 studi → risultati favorevoli in 4 (uno studio di classe I, riduzione nella frequenza media degli attacchi da 4.76 a 1.9 al mese) (Pfaffenrath 2002; Diener 2005)
- L’associazione con agopuntura aumenta l’efficacia (Ferro 2012)
- In uno studio RCT una combinazione di Partenio e Zenzero sublinguale si è dimostrata efficace nel trattamento acuto degli attacchi emicranici di intensità moderata vs placebo (P=0,002) (Cady 2012)
- E’ commercializzato in Italia come “Partena”



Petasites hybridus

- Composti bioattivi: Petasina ed Idropetasina (Sesquiterpeni – estratto purificato della pianta Farfaraccio)
- Agiscono tramite la regolazione dei canali del calcio e la inibizione della biosintesi di Leucotrieni (inibitori selettivi Cox2)
- “Stabiliti come *efficaci per la prevenzione dell’emicrania*” (AAN Guidelines 2012)
- 2 studi RCT di classe I hanno dimostrato che dosi giornaliere di 50-75 mg di Petasites sono in grado di ridurre la frequenza degli attacchi emicranici da 3,3 a 1,3 dopo 8 settimane (Grossman 2001) o del 48% vs 26% del placebo (Lipton 2004)
- 1 studio RCT in età pediatrica → vantaggio vs placebo nel periodo di follow-up (Oelkers 2008)
- E’ commercializzato come Petadolex 50 mg, non in Italia (autorizzazione in Germania dal 1992)



Cannabinoidi

- Effetto inibitore sui recettori della serotonina 5HT₃/ effetto antinocicettivo su recettori del grigio periacqueduttale / inibizione della vasodilatazione neurogenica durale
- Nonostante nel 1888 Sir W.Gowers nel “Manual of diseases of the nervous system” consigliasse la Marijuana per il trattamento dell’emicrania in fase acuta, valutazioni recenti non hanno confermato evidenze in tal senso (Evans 2004)

Fitoestrogeni

- Evidenza positiva limitata (1 studio RCT) nella prevenzione dell’emicrania mestruale (Burke 2002) → Cimifuga racemosa + Angelica sinensis + estratti di soia

Ginkgolide B

- Derivato terpenico del Ginkobiloba
- Studio positivo nell’emicrania sia in età adulta che pediatrica (riduzione della frequenza mese da 11 a 3 giorni) anche con aura (D’Andrea 2009; Grazi 2011) → antagonista del PAF (sensibilizza i neuroni trigeminali all’attività algogena del CGRP) e del Glutammato
- In Italia è presente nel prodotto Migrasoll

Acido Tioico (Alfalipoico)

- E’ in grado di incrementare il metabolismo ossidativo mitocondriale e la produzione di ATP
- Uno studio RCT (600 mg di acido tioico vs placebo per tre mesi) ha dimostrato una tendenza alla riduzione nella frequenza e nell’intensità delle emicranie rispetto al placebo (Magis 2007)
- In Italia è presente nei composti Tiobec e Destior

Griffonia simplicifolia

- Evidenza positiva nel ridurre la frequenza, durata e intensità dell’emictania in età pediatrica (1 studio in aperto, Esposito 2012)
- In Italia è presente nel composto Brioplus

Trattamenti comportamentali e terapie fisiche

Quale tipo di paziente può trarne giovamento?

(U.S. Headache Consortium, 2000)

- Paziente che:
 - Preferisce un approccio iniziale con terapie non farmacologiche
 - Presenta scarsa tolleranza ai trattamenti farmacologici specifici o controindicazioni agli stessi
 - Ha sperimentato una risposta insufficiente o scarsa ai trattamenti specifici
 - Ha una storia pregressa di utilizzo eccessivo di analgesici
 - E' di sesso femminile, in gravidanza o in fase di allattamento

Terapie comportamentali (1)

Biofeedback

- “Peripheral skin temperature feedback”
- “Blood-volume-pulse feedback”
- “Electromyographic feedback”
- Monitoraggio e controllo volontario di processi fisiologici, tali da permettere al paziente un ruolo attivo nel controllo del dolore → miglioramento nella gestione delle conseguenze psicologiche e psicosociali della patologia
- Una metanalisi del 2007 su 55 studi (Nestoriuc, Pain 2007) ha valutato una forte evidenza di efficacia del biofeedback nel trattamento di profilassi dell'emicrania
 - Si associa riduzione dei sintomi correlari di ansia e depressione
 - L' "Home training" aumenta la persistenza dell'efficacia nel tempo
 - La durata dell'efficacia del trattamento supera un anno dal termine dello stesso

Raccomandazione con livello 4 di evidenza (secondo la associazione di psicofisiologia e la società di ricerca neurofeedback) ovvero come opzione efficace di trattamento per l'emicrania (prevenzione a lungo termine)

Terapie comportamentali (2)

Training di rilassamento (es. training autogeno)

- E' parte delle procedure comportamentali e può essere consigliato anche in associazione ad altre tecniche (es. Biofeedback o terapia cognitivo-comportamentale)

Terapia cognitivo-comportamentale

- E' una forma di psicoterapia atta a permettere al paziente di individuare dei comportamenti in grado di scatenare le cefalee, focalizzando su concetti positivi di azione verso il dolore e di cambiamento dell'atteggiamento verso lo stesso ("Imagery-training" e "Attention-diversion-training")
- Evidenza di grado A secondo lo U.S. Headache Consortium nella prevenzione dell'emicrania
- Efficacia aumentata se associata a training di rilassamento o a trattamento farmacologico con Amitriptilina (Holroyd 2001) o a biofeedback (Holroyd 2002)

Trattamenti fisici

- Massaggi
- Chiropratica
- TENS
- Osteopatia

Le evidenze scientifiche *non sono pienamente sufficienti* a definire l'efficacia di tali trattamenti per la scarsa standardizzazione/definizione delle terapie negli studi eseguiti, la modesta qualità degli studi controllati, e per la eterogeneità delle popolazioni studiate (Biondi 2005)

- Raccomandazioni favorevoli con livello di evidenza *moderata* solo in sottogruppi selezionati (emicranici con associata dolorabilità muscolare a livello cervicale), associando anche terapia comportamentale (linee guida Canadian Chiropratic Association, 2011)
 - 1 studio RCT segnala dati favorevoli utilizzando manipolazioni spinali (1-2 volte/settimana per 8 settimane)
 - 1 studio RCT segnala dati favorevoli utilizzando massoterapia (1 seduta settimanale su punti trigger)
 - 1 studio RCT segnala dati favorevoli utilizzando un approccio multidisciplinare (tecniche di rilassamento+massaggi+esercizion fisico)
- Ricordare che la terapia con manipolazioni della colonna cervicale è associata ad un rischio *6 volte maggiore* di dissezione delle arterie vertebrali /ictus/T.I.A.

Terapie complementari ed alternative: perché sono necessari ulteriori studi?

- Per valutare l'utilizzo a lungo termine (safety ed efficacia) delle terapie complementari ed alternative
 - Per valutare la possibilità di terapie di combinazione con farmaci tradizionali (“sinergia farmacologica”)
 - Per comprendere l'ottimale durata di una terapia complementare/alternativa
 - Per definire i fattori predittivi dell'efficacia di una terapia anche in funzione di possibili comorbidità
- Gli studi RCT con terapie complementari sono generalmente su piccoli gruppi di pazienti e spesso monocentrici → necessità di campioni più numerosi e studi multicentrici

La ricerca clinica e le terapie complementari e alternative: che fare?

- Migliorare la metodologia ed il rigore della ricerca clinica sistematizzando i disegni degli studi per meglio definire meccanismi ed effetti delle terapie
- Migliorare ed uniformare gli standard di pubblicazione (elevato impact factor → necessità di studi di forte qualità)

“...Aspirin came to us from nature. There is much to be learned from deconstructing herbalist approaches; to understand their basis, study their biology and examine the potential for carefully constructed new therapies...Headache remains such a remarkably stimulating field, a rich biology of brain science to be tapped and a marvellous clinical opportunity to double and redouble our ability to help some of our most disabled patients...”

(Goadsby, Brain 2012 “Herbalism helps headache”)



Les Irises, Vincent Van Gogh