

## PROGETTO GRUPPI DI RICERCA ANIRCEF (ProGRAN)

<b>Titolo del project work (e acronimo se presente)</b> <b>Terapia di disassuefazione con metilprednisolone e diazepam ev in pazienti affetti da cefalea cronica con uso eccessivo di sintomatici</b>	
<b>Principal Investigator</b> Fabrizio Vernieri Responsabile UOS Cefalee e Neurosonologia Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma	
Responsabile del project work (se diverso dal PI)	
<b>Sede (Istituto/Ospedale/Università)</b> Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma	
<b>Contatti (mail - cellulare)</b> <a href="mailto:f.vernieri@unicampus.it">f.vernieri@unicampus.it</a> 3391903758 06225411220 (segreteria), 06225411889	
Estensione	
<b>Draft del progetto</b> <b>Razionale</b> La Cefalea da uso eccessivo di Farmaci (Medication Overuse Headache, MOH; codice 8.2 della classificazione ICHD 3-beta) è una cefalea cronica secondaria che si sviluppa come conseguenza di un uso prolungato ed eccessivo di farmaci d'attacco per almeno tre mesi consecutivi. Spesso, ma non sempre, si risolve dopo la cessazione dell'iperuso. Diversi studi hanno dimostrato benefici dalla sospensione acuta del farmaco abusato (Mathew et al. 1990, Diener & Limmroth 2004, Zeeberg et al. 2006), e la classificazione ICHD 3-beta afferma che "spesso, ma non sempre, la cefalea si risolve dopo la cessazione dell'iperuso". Nonostante ciò, non esiste un consensus internazionale riguardo quale sia la più efficace strategia di sospensione del farmaco. Alcuni Centri preferiscono adottare una terapia di transizione ("bridge therapy") durante i primi giorni di sospensione, per garantire sollievo dai sintomi di una cefalea da rebound e di un'eventuale astinenza: malgrado la disponibilità di differenti protocolli, non esistono studi che confrontino le varie opzioni. Una recente metanalisi (de Goffau et al. 2016) ha confrontato 16 trials riguardanti gli interventi terapeutici nei pazienti con MOH; gli endpoint considerati sono stati i giorni di cefalea ed il consumo di farmaci sintomatici. Nessuno dei vari approcci è risultato statisticamente superiore rispetto al placebo. Uno degli approcci più frequentemente adottato prevede l'utilizzo di	

corticosteroidi, per via dei loro effetti anti-infiammatori ed immunosoppressivi che contribuiscono a dare sollievo dal dolore. I corticosteroidi sono utilizzati in diversi setting in caso di sindromi algiche come adiuvanti degli anti-dolorifici, esercitando un effetto sui vari stadi della nocicezione, ovvero sulla trasduzione, sulla trasmissione, sulla modulazione e sulla percezione del dolore (Leppert & Buss 2012).

Nonostante molti protocolli di bridge therapy durante la sospensione dei farmaci sintomatici si basino sull'utilizzo di corticosteroidi, solo pochi trials hanno indagato la loro utilità in questo scenario.

A corollario di quanto descritto sopra, recenti studi hanno dimostrato come i pazienti con cefalea cronica e abuso di farmaci presentino un complesso profilo psicopatologico caratterizzato principalmente da elevati livelli di depressione ed ansia, disturbo ossessivo-compulsivo e tendenza a comportamenti di dipendenza (Cupini et al., 2009-Radat et al., 2010). Uno studio longitudinale (Guidetti et al., 1998) ha evidenziato, inoltre, come la presenza di sintomi psichiatrici sia un fattore prognostico negativo in questo tipo di pazienti, influenzando l'efficacia del trattamento. La valutazione del profilo psicopatologico, quindi, dovrebbe rappresentare una parte integrante del processo di valutazione di questi pazienti (Sarchielli et al., 2016).

### **Tipologia di studio**

Studio randomizzato controllato in doppio cieco.

L'arruolamento sarà proposto a pazienti consecutivi esaminati nel Centro Cefalee che rispettino i criteri diagnostici ICHD-3 beta per 1.3 emicrania cronica e 8.2 cefalea da iperuso di farmaci. Al momento dell'arruolamento (T-2), i pazienti dovranno compilare un modulo completo di: numero di giorni con cefalea e numero farmaci per l'attacco della cefalea consumati rispetto al mese precedente, le scale BS-11, PPI, BRS-6 e SF-MPQ, le scale MIDAS e HIT-6.

Ogni paziente arruolato inizierà un trattamento profilattico o lo modificherà se è già in corso ed è risultato non efficace; in questo setting non verrà proposta la OnabotulinumtoxinA, a causa del suo effetto ritardato.

Dopo un periodo di due mesi, i pazienti che persistono nel rispettare i criteri diagnostici di emicrania cronica e cefalea da uso eccessivo di farmaci saranno randomizzati al trattamento attivo o placebo. I pazienti dovranno compilare nuovamente lo stesso questionario su frequenza, farmaci, dolore e disabilità della cefalea ed i questionari neuropsicologici BDI-II, BIS-11, STAI-Y, DERS, TAS-20 (T0).

Ogni paziente sarà ammesso in day hospital per un periodo di 5 giorni consecutivi. Al momento del ricovero, i pazienti saranno sottoposti a esami del sangue ed ECG. Il gruppo di trattamento riceverà una infusione endovenosa giornaliera di soluzione fisiologica NaCl 0,9% 250 ml con metilprednisolone 125 mg più diazepam 10 mg più esomeprazolo 40 mg, infusi a 100 ml / h. Il gruppo di controllo riceverà un'infusione endovenosa giornaliera di soluzione salina NaCl 0,9% 250 ml da sola, infusa a 100 ml / h. Fin dal primo giorno, i pazienti saranno istruiti ad evitare l'assunzione di qualsiasi farmaco per l'attacco; potranno assumere solo paracetamolo 1000 mg po. Alla fine del protocollo di disintossicazione, verrà modificata la terapia profilattica precedentemente impostata.

I pazienti saranno valutati ad uno (T1) e 3 mesi (T3) dopo il protocollo di disintossicazione. A T1 i pazienti compileranno una versione ridotta del Questionario precedente (numero di giorni con cefalea e farmaci per l'attacco mal di testa presi rispetto al mese precedente, scale BS-11, PPI, BRS-6 e SF-MPQ, scala HIT-6) e al T3 la versione completa (comprensiva cioè anche dei questionari neuropsicologici). Fino a T3, la terapia profilattica fissata alla fine del protocollo di disintossicazione non verrà modificata, altrimenti i pazienti verranno considerati dropped out. Ad un anno (T12), i

<p>pazienti saranno rivalutati per valutare il tasso di ricaduta nella diagnosi di MOH.</p> <p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Età compresa tra i 18 ei 70 anni</li> <li>- diagnosi di 1.3 emicrania cronica e 8.2 cefalea da iperuso di farmaci (ICHD-3 beta)</li> <li>- Rilascio volontario di consenso informato</li> </ul> <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipersensibilità nota a diazepam o metilprednisolone o esomeprazolo</li> <li>- cause note di cefalea secondaria</li> <li>- ulcera peptica</li> <li>- Diabete mellito</li> <li>- infezioni fungine sistemiche</li> <li>- Precedenti infezioni micobatteriche</li> <li>- ALT / SGOT o AST / SGPT sopra 1,5 volte il limite superiore del valore normale (ULN)</li> <li>- Iniezione di OnabotulinumtoxinA nei precedenti 6 mesi</li> <li>- Gravidanza o allattamento</li> <li>- Obesità definita come indice di massa corporea (BMI) &gt;32</li> <li>- terapia al momento dell'arruolamento con benzodiazepine</li> <li>- terapia concomitante negli ultimi sei mesi con SSRI, SNRI o amitriptilina più di 20 mg</li> <li>- precedente protocollo di disintossicazione per MOH negli ultimi 12 mesi.</li> </ul> <p><b>Obiettivi</b></p> <p>Questo studio si propone di individuare un protocollo di bridge therapy da somministrare durante la sospensione del farmaco sintomatico usato in eccesso che permetta di creare una finestra di intervento senza dolore, utile a creare le migliori condizioni per l'introduzione di una terapia profilattica personalizzata sul paziente: si confronterà l'efficacia di una terapia di prevenzione impostata dopo il protocollo di disintossicazione (reale/placebo) in una popolazione di pazienti che precedentemente non avevano risposto a differenti approccio profilattico.</p> <p>La valutazione dell'associazione delle risposte cliniche al profilo psicopatologico dei pazienti potrebbe fornire informazioni sulla capacità del profilo stesso di predire una risposta terapeutica a lungo termine, per poter individuare in anticipo i pazienti che necessitino di un sostegno psicologico su misura.</p>	
<p>Time table</p>	<p>Data di inizio</p> <p>Date intermedie</p> <p>Data di conclusione</p>