

## **L'acido dietilamide non-allucinogeno 2-bromo-lysergic come trattamento preventivo per la cefalea a grappolo: un dialogo aperto, una serie di casi non casuali.**

### **Introduzione**

La Cefalea a Grappolo (CH) è una cefalea primaria stereotipata caratterizzata da forte dolore strettamente unilaterale orbitale e periorbitale e classificata sia come episodica che cronica (1,2).

La sua prevalenza è dello 0,1% (3). L'ossigeno e i sumatriptani sono trattamenti di prima scelta per gli attacchi individuali, mentre verapamil, litio, corticosteroidi ed altri neuro modulatori possono sopprimere gli attacchi durante i periodi di grappolo (1). Tutti i trattamenti medicali standard possono risultare inefficaci. Il trattamento chirurgico può diventare un'alternativa per i farmaco-resistenti, compreso il trattamento celebrale profondo (4) o la stimolazione del nervo occipitale (5). Tuttavia, si può incorrere in una serie complicazioni nella chirurgia celebrale, inclusa la morte (6).

Un sondaggio internet su 53 pazienti con CH riporta che la psilocibina è migliore nell'abortire gli attacchi acuti rispetto all'ossigeno o ai sumatriptani e che l'LSD e la psilocibina sono entrambi migliori nell'attivare ed estendere le remissioni rispetto alle droghe standard (7). Tuttavia, a causa dell'allucinogenità e dell'assenza di una stabile indicazione medica, queste droghe sono criminalizzate e collocate all'interno del più restrittivo Atto I del programma delle sostanze controllate, che ne sancisce e ne limita l'uso alla sola ricerca. Sebbene le proprietà allucinogene dell'LSD e della psilocibina sono indesiderate da entrambe le prospettive di regolamentazione e della sicurezza dei pazienti, non è chiaro a noi, in via preliminare se un analogo non-allucinogene potrebbe anche fornire sollievo a pazienti con CH. Nell'affrontare la questione

se il sollievo nella CH associato a questi due composti strutturalmente diversi è legato al meccanismo di innesco d'intossicazione, abbiamo deciso di studiare l'efficacia di un analogo LSD non-allucinogeno. Gli effetti allucinogeni dell'LSD sono completamente inibiti quando il doppio legame nell'anello D è saturo con la sostituzione a R2 (per es. la bromurazione in 2-bromo-LSD) (BOL-148) (8).

BOL-148 è stato studiato su alcuni volontari (fino a 20mg per giorno) e su pazienti affetti da mal di testa vascolare ma non, apparentemente, in pazienti con CH (9,10).

Questi studi hanno concluso che il BOL-148 non è né tossico né allucinogeno. Gli unici effetti collaterali molto lievi, se presenti, sono stati osservati, quando viene somministrata la dose utilizzata nel nostro progetto (30µg/kg/peso corporeo) (9). Nessun effetto comportamentale o psicologico a lungo termine dato dal BOL-148 è stato riportato da studi precedenti su più di 300 soggetti sani e normali (11), e neanche 30mg di BOL-148 somministrati ogni giorno per quattro o cinque settimane non sono riusciti a modificare psicosi attivi nelle donne malate di schizofrenia cronica (12).

### **Serie di Casi**

Alla Scuola Clinica del Dolore di Hannover venne diagnosticata la CH ai pazienti di riferimento se soddisfavano i rispettivi criteri diagnostici della Classificazione Internazionale Cefalee (2). Tutti i pazienti, che erano gravemente affetti dalla malattia, non rispondevano al verapamil (o potevano non tollerare gli effetti collaterali ad alte dosi) e in certi casi anche di altri farmaci di profilassi, anche se altre alternative mediche (per es. topiramato o prednisone), o procedure molto invasive (per es. didroergotamina intravenosa o impianto stimolatore del nervo occipitale), erano state provate.

Tutti i pazienti firmarono un consenso informato che dichiarava l'accettazione alla partecipazione in questo progetto sull'utilizzo compassionevole del BOL-148 per la CH. Fu approvato dalla commissione etica locale in accordo con la legge Tedesca. I pazienti tennero un diario giornaliero standardizzato sui sintomi della CH (vedere [www.clusterbusters.com](http://www.clusterbusters.com) per una copia) iniziandolo almeno due settimane prima della somministrazione del BOL-148. BOL-148 venne prodotto dal THC pharm GmbH (Francoforte sul Meno, Germania). Una purezza maggiore del 99,2% venne identificata da una cromatografia liquida altamente performante (HPLC) ed altri test analitici. BOL-148 venne disciolto in acqua distillata a 30µg/kg/peso corporeo e successivamente dato una volta ogni cinque giorni per un totale di tre dosi per paziente. BOL-148 venne somministrato in presenza di due degli autori (MK, TP). Alterazioni di coscienza, disturbi del pensiero, e segni vitali (pressione sanguigna, battito cardiaco) vennero misurati durante un periodo d'osservazione da tre a quattro ore, visto che il BOL-148 è tipicamente attivo dalle due alle tre ore. Ai pazienti venne richiesto di continuare il completamento dei diari giornalieri per almeno un mese o finché non avessero passato tre giorni di attacchi, iniziando una nuova serie di grappolo.

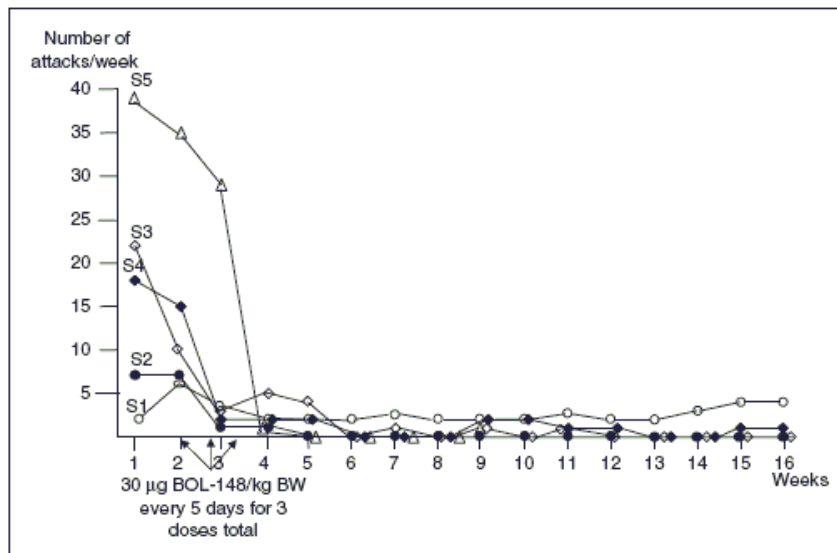
I risultati sono riassunti nella Tabella 1 e Figura 1. Un paziente (S2) con CH episodica, che era in periodo attivo di attacchi, e quattro pazienti con forma cronica parteciparono al progetto. Tutti eccetto un paziente (S1) convivono da più di 10 anni con questi sintomi. Il periodo di grappolo del paziente S2 terminò dopo il BOL-148 con un lungo periodo di remissione di sei mesi (al momento dell'ultimo aggiornamento) e sta continuando. I pazienti S3 e S5 segnalano una pronunciata riduzione della frequenza degli attacchi, includendo la completa remissione per più di un mese, indicando la transizione da una forma cronica ad una forma episodica. Per il paziente S5 gli attacchi di grappolo ripresero dopo una remissione di due mesi. A nove mesi dal trattamento con BOL-148, il paziente S3 descrisse una remissione in corso,

riportando solo qualche sporadico attacco isolato. Il paziente S4 riportò una profonda riduzione nella frequenza degli attacchi, pur senza un mese intero di remissione ed un incremento della frequenza degli attacchi approssimativamente sei mesi dopo il trattamento con BOL-148. In aggiunta, i pazienti S3 e S4 trovarono un miglioramento nell'intensità di dolore tale da non necessitare più un intervento acuto, che avevano prima del BOL-148. Anche se il paziente S1 non riportò una pronunciata riduzione degli attacchi come gli altri quattro pazienti, indicò una diminuzione dell'intensità degli attacchi di circa il 30% nei primi quattro mesi. È particolarmente rilevante il fatto che il paziente S1 continuò a bere alcolici (contrariamente a quanto consigliato), un comune e noto trigger per gli attacchi.

Nessun cambiamento nel battito cardiaco e nella pressione sanguigna furono rilevati durante il trattamento con BOL-148. La maggior parte dei pazienti registrarono sensazioni del tipo "flaccido" o "leggermente ubriaco". Il paziente S2 registrò sensazione tipo "strana", tensioni muscolari, e palmi sudati. Questi lievi effetti soggettivi durarono da una a due ore. Non si verificarono né allucinazioni o visioni distorte, né ci furono prove di pensieri deliranti o psicosi.

## Discussione

I risultati mostrano che tre singole dosi di BOL-148 in 10 giorni possono o bloccare un ciclo di CH o migliorare considerevolmente la frequenza e l'intensità degli attacchi, anche facendo risultare cambiamenti dalla forma cronica ad episodica, con remissioni prolungate per molti mesi o anche più. Mentre per i pazienti S3, S4 e S5 la remissione è dovuta molto probabilmente al trattamento con BOL-148, per il paziente S1, che tracciò nel suo diario continui attacchi con una riduzione del dolore, ed il paziente S2, che soffriva di CH episodica, gli effetti osservati potevano essere dovuti al naturale corso della malattia, nonostante i pazienti S1 e S2 segnalano che il loro ciclo di attacchi migliorò in una maniera che non avevano mai provato prima del BOL-148. Fatta eccezione



**Figura 1.** Corso degli attacchi di cefalea durante il primo periodo d'osservazione. BOL-148 = 2-bromo-LSD. BW = peso corporeo.

per queste lievi alterazioni dello stato soggettivo e da lieve a nessuna reazione simpatica per circa due ore, non vennero osservati altri effetti collaterali.

Sicuteri utilizzò LSD ed altri derivati (incluso il BOL-148) nel trattamento dell'emicrania ed altre cefalee vascolari (10). Poiché questi studi sono stati intrecciati con il compito di identificare il meccanismo fisico-patologico delle cefalee vascolari (13), mancano di esatta documentazione e risultati dei soggetti esposti. Considerando particolarmente i risultati riportati, non sono state trovate prove evidenti che il BOL-148 venne somministrato specificatamente per CH attive negli studi precedenti. Un interesse guidato dai sofferenti negli effetti clinici dell'LSD e della psilocibina per CH non si è sviluppato se non recentemente, da osservazioni aneddotiche a discussioni in Internet, a sondaggi pubblicati su Internet (7) e successivo interesse medico-scientifico. È interessante notare che queste relazioni descrivono effetti a lungo termine dovuti ad una singola o poche dosi, che ora dimostriamo anche con il BOL-148. Nel loro insieme e nei confronti di molte altre spiegazioni dirette, specialmente per l'estensione a lungo termine della remissione, questi risultati indicano che il BOL-148, la psilocibina, e l'LSD possono influenzare l'espressione dei geni (epigenetica), che sono

responsabili dell'orologio biologico dell'organismo (14).

Tuttavia, somministrazioni prolungate di BOL-148 non fanno seguito a tolleranze incrociate con l'LSD (15). Questo, a sua volta, suggerisce che il meccanismo d'azione del BOL-148 per la CH non è relazionata con i sistemi recettori di pensiero che sono coinvolti con l'allucinogenità: 5-HT-1A e 5-HT-2A (16). Allo stesso modo, gli effetti del trattamento con psilocibina e LSD per la CH possono inoltre avere leggermente a che fare con la capacità di indurre effetti allucinogeni. Le ergoline (che include BOL-148, LSD, didroergotamina, e metisergide) hanno probabilmente effetti positivi nel trattamento della CH attraverso vasocostrizione della serotonina-recettore-mediata.

**Tabella 1.** Dati demografici ed aspetti clinici

<b>Soggetto</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S4</b>	<b>S5</b>
Sesso (M/F)	M	M	M	M	M
Età (anni)	46	28	47	41	41
Peso (Kg)	83	68	106	105	74
Altezza (cm)	180	168	188	195	174
Anni di malattia	3	10	10	33	32
Lato del cranio degli attacchi	Sinistro	Destro	Sinistro (1999-2005) Destro (dal 2005)	Destro	Destro
Forma Cefalea a Grappolo	Cronica	Episodica	Cronica dal 2005	Cronica dal 2001	Cronica dal 2007
Attacchi a settimana nella settimana di pre-assessment	6	7	10	15	19
Intensità media degli attacchi (VAS) nella settimana di pre-assessment	8.4	8.3	5.5	6.4	7.0
Trattamenti (fase acuta)	Sumatriptan 20 mg IN	100% ossigeno 15 lt/min	100% ossigeno 15 lt/min	100% ossigeno 15 lt/min Sumatriptan 6 mg SC Methysergide dosi sconosciute (per 1 anno)	100% ossigeno 15 lt/min
Trattamenti (profilassi)	Verapamil 240 mg/die*	Verapamil 240 mg/die*	Verapamil 240 mg/die* Frovatriptan PO (fino a 2.5 mg TID)	Prednisolone 80 mg (per 5 anni) Verapamil 320 mg/die* (per 3 mesi) Litio dosi sconosciute (per 3 mesi)	Verapamil 960 mg/die (per molti mesi) 4 cicli con prednisolone iniziando con dose giornaliera di 100 mg Litio 450 mg/die (per 14 giorni) Doxepine 10 mg/die (per molti mesi) 2.2 mg
BOL-148 (30µg/kg) tre volte in 10 giorni (giorno 1, 5 e 10)	2.5 mg	2.0 mg	3.1 mg	3.1 mg	2.2 mg
Effetti collaterali	Sensazione flaccida per circa 2 ore	Sensazione strana per circa 2 ore	Leggermente ubriaco per circa 2 ore	Leggermente ubriaco per circa 2 ore	Leggermente ubriaco per circa 2 ore
Segni vitali	Invariato	Invariato	Invariato	Invariato	Invariato

M, Maschio; F, Femmina; VAS, visual analog scale; BOL-148, 2-bromo-LSD; IN, intranasale; PO, per os; SC, sottocutaneo; min, minuti; \*Dosi maggiori non tollerate

Il BOL-148 venne creato specificamente in una forma non-allucinogena dall'LSD, ma il metisergide venne sviluppato per avere ancora più potenza ai recettori della serotonina (e minori effetti allucinogeni rispetto all'LSD) (17). Mentre il metisergide, un componente spesso utilizzato preventivamente se preso giornalmente per sei mesi (18), generalmente non induce remissioni, l'applicazione ripetitiva endovenosa e sottocutanea di 1mg di diidroergotamina per più di tre settimane ha mostrato in un tentativo retrospettivo aperto che qualche volta interrompe un periodo di grappolo (19). Tuttavia, in Germania la somministrazione di diidroergotamina per via endovenosa o sottocutanea non è approvata. In aggiunta, il BOL-148 sembra esercitare i suoi effetti in una maniera completamente differente, come sottolineato precedentemente. Anche se, dopo un utilizzo cronico e prolungato, entrambi metisergide e diidroergotamina possono essere associati ad un aumento del rischio per complicazioni fibrotiche (tipo fibrosi retro peritoneale); questo rischio è sconosciuto con il BOL-148 e sembra essere improbabile dal limitato, non-cronico regime di dosaggio di BOL-148 qui impiegato. Attualmente, non ci sono studi pre-clinici che collegano LSD alla fibrosi, e, nonostante un'ampia storia di utilizzo illecito, solamente un caso è stato identificato nel database PubMed che descrive un primo utilizzo dell'LSD in due individui con fibrosi "idiopatica" retro peritoneale (20). Nessuna delle medicazioni ergot-base approvate per la CH realizzano il tipo di risposta al trattamento profondo e duraturo riportato con sole tre dosi orali di BOL-148 o nelle prime serie di casi dell'utilizzo dell'LSD e della psilocibina (7). Il BOL-148 apparentemente differisce dal metisergide anche nella ricerca primaria che indica che il metisergide è una cura preventiva meno efficace per la CH cronica rispetto alle forme episodiche (21). I risultati di queste serie di casi devono essere trattati come preliminari, nel senso che non sono controllati e visibili. Nei tentativi di trattamento degli attacchi acuti, la frequenza della risposta al placebo si avvicina al 42% mentre la risposta al placebo nella CH cronica si avvicina a meno del 14% e venne riportata

in un tentativo (che occupavano una precoce terminazione di una serie di attacchi), ma non venne segnalata nessuna risposta al placebo (per efficacia) in cinque su sette tentativi controllati (22). Visto che i pazienti CH cronici sembrano avere una risposta relativamente modesta al placebo (22), la durata estesa della risposta a tre dosi di BOL-148 somministrati durante dieci giorni è improbabile che sia un artefatto. Un'ulteriore limitazione di questa relazione è che non tutte le alternative di profilassi conosciute sono state provate con i nostri pazienti per confermare il loro grado di resistenza al trattamento, ma tutti e cinque i soggetti rispondono al BOL-148. In contrasto con l'impostazione di utilizzo compassionevole in queste serie di casi, la ricerca prosegue con l'inclusione di criteri specifici (per es. il tentativo con verapamil per almeno 500mg/giorno, valutazione separata del BOL-148 per entrambe le forme episodica e cronica) e consentirà di avere conclusioni più specifiche riguardo al BOL-148 come potenziale trattamento per la CH. Dato che l'attuale standard di cura coinvolge interventi che bloccano singoli attacchi e riducono la durata del dolore, la frequenza e l'intensità dei cicli di attacchi, e che identificano trattamenti che estendono la remissione sono carenti, la potenziale svolta nel trattamento col BOL-148 garantisce un'ampia diffusione di questi risultati iniziali per incoraggiare uno sviluppo aggressivo di studi casuali controllati.

## Riconoscimenti

Siamo grati per il sostegno da parte di Clusterbusters, Lombard, IL, USA. Clusterbusters non è stato coinvolto né nella conduzione dell'uso compassionevole del trattamento nella CH né nella raccolta, nella gestione, nelle analisi, o nell'interpretazione dei dati o preparazione, recensione, o approvazione del manoscritto. Dr Halpern possiede il brevetto sul BOL-148 col Dr Passie, che non è stato concesso in licenza e non ha generato nessun diritto o altro guadagno. Nel report non ci sono conflitti di interesse del Drs Bernateck e Karst.