

## Linee Guida EFNS per il trattamento della cefalea a grappolo e delle altre cefalee autonomico-trigeminali

**A. May<sup>a</sup>, M. Leone<sup>b</sup>, J. Áfra<sup>c</sup>, M. Linde<sup>d</sup>, P. S. Sándor<sup>e</sup>, S. Evers<sup>f</sup> and P. J. Goadsby**

<sup>a</sup>Department of Systems Neuroscience, University of Hamburg, Hamburg, Germany;

<sup>b</sup>Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy;

<sup>c</sup>National Institute of Neurosurgery, Budapest, Hungary;

<sup>d</sup>Cephalaea Pain Centre and Institute of Neuroscience and Physiology, Sahlgren Academy, Göteborg University, Göteborg, Sweden;

<sup>e</sup>Department of Neurology, University of Zürich, Zürich, Switzerland;

<sup>f</sup>Department of Neurology, University of Münster, Münster, Germany;

and <sup>g</sup>Institute of Neurology, Queen Square, London, UK

La cefalea a grappolo e le altre cefalee autonomico-trigeminali [emicrania parossistica, SUNCT (*Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attack with Conjunctival injection and Tearing* – cefalea di tipo nevralgico di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione)] sono rare, ma rappresentano condizioni patologiche molto invalidanti, con gravi conseguenze sulla qualità di vita dei pazienti. L'obiettivo di questo studio consiste nel fornire, per il trattamento di tali disturbi, raccomandazioni basate sulle evidenze, ricavate da una ricerca nella letteratura e fondate sul giudizio concorde di un gruppo di esperti. Sono stati vagliati tutti i sistemi disponibili, attraverso cui poter reperire pubblicazioni mediche relative a qualsiasi tipo di studio sulla Cefalea a Grappolo, sull'Emicrania Parossistica e sulla SUNCT. I risultati in questi studi sono stati valutati secondo i criteri dell'EFNS (*European Federation of Neurological Societies*), distinguendo raccomandazioni di livello A, B e C ed elementi di buona pratica medica, ovvero indicazioni basate sull'esperienza del gruppo di lavoro ("*good practice point*"). Per il trattamento dell'attacco acuto di cefalea a grappolo, l'intervento di prima scelta è rappresentato dalla somministrazione di ossigeno (100%) con un'erogazione minima di 7 litri/minuto per 15 minuti, e dalla somministrazione di sumatriptan per via sottocutanea alla dose di 6 mg. Per la profilassi è indicata la somministrazione di verapamil alla dose giornaliera minima di 240 mg (la dose massima dipende dall'efficacia o dalla tollerabilità). I corticosteroidi presentano un'evidente efficacia nella cefalea a grappolo, sebbene non sia disponibile nessun trial di I e II livello, a tale proposito. Si raccomanda, dunque, la somministrazione di almeno di almeno 100 mg di metilprednisone (o un corticosteroide equivalente) per via orale, fino a raggiungere 500 mg al giorno per via endovenosa, per 5 giorni (poi a scalare). Metisergide, litio e topiramato sono raccomandati come trattamenti alternativi. La terapia chirurgica, sebbene in parte promettente, necessita di ulteriori valutazioni scientifiche. Per l'emicrania parossistica, il farmaco di scelta è l'indometacina, somministrabile fino alla dose di 225 mg al giorno. Per il trattamento della sindrome SUNCT, i dati di ampie casistiche indicano che il miglior farmaco preventivo sia la lamotrigina, affiancata anche dal topiramato e dal gabapentin. Nei casi in cui episodi cefalalgici frequenti comportino sofferenze e invalidità di grado estremo, può essere utile anche la somministrazione di lidocaina per via endovenosa.

### Obiettivi

Queste linee guida offrono raccomandazioni, basate sulle evidenze, per il trattamento della cefalea a grappolo, dell'emicrania parossistica e della SUNCT. È inclusa una breve descrizione clinica

delle diverse condizioni patologiche trattate, definite in base ai criteri diagnostici dell'International Headache Society (IHS) [1].

## Background

La seconda edizione della classificazione IHS prevede un nuovo gruppo di cefalee primarie, chiamato Cefalee Autonomiche-Trigeminale (TACs, *trigeminal-autonomic cephalalgias*), in cui si verifica l'attivazione delle vie nocicettive trigeminovascolari con l'attivazione riflessa del sistema nervoso autonomo a livello cranico [1]. Tutte queste condizioni patologiche hanno due caratteristiche in comune: breve durata, monolateralità, gravi episodi dolorosi accompagnati, a livello cranico, da tipici sintomi mediati dal sistema nervoso autonomo. Tali sindromi differiscono sia per la durata, la frequenza e la ricorrenza degli episodi dolorosi, sia per l'intensità del dolore, sia per i sintomi autonomici associati. A tutt'oggi, si fanno rientrare nelle TACs le seguenti sindromi:

- cefalea a grappolo episodica e cronica
- emicrania parossistica episodica e cronica
- sindrome SUNCT.

Queste sindromi differiscono sia per durata, frequenza e ricorrenza degli attacchi [2], sia per l'intensità del dolore e dei sintomi autonomici, sia per le opzioni di trattamento (vedere la Tabella 4). In un case report<sup>1</sup> comprendente tre cefalee a grappolo atipiche, gli autori ipotizzano che, a mano a mano che un numero sempre maggiore di pazienti con cefalea a grappolo sarà stato visitato dagli specialisti, verranno identificate nuove forme di questa sindrome ben definita di cefalea primaria [3]. Nondimeno, il concetto di sindrome autonomico-trigeminale è certamente utile per i ricercatori, nello sforzo di chiarire la fisiopatologia delle cefalee primarie neurovascolari; tale concetto, inoltre, permette di contestualizzare le diverse strategie volte a trattare o prevenire queste cefalee. Il presente lavoro si propone di offrire raccomandazioni basate su evidenze (prove di efficacia) per il trattamento delle differenti TACs. Le raccomandazioni sono basate sia su evidenze scientifiche provenienti da trial clinici, sia sull'esperienza della task force della European Federation of Neurological Societies (EFNS). Gli aspetti legali delle prescrizioni dei farmaci e la loro disponibilità nei diversi paesi europei non sono presi in considerazione. Le definizioni dei livelli di raccomandazione seguono i criteri EFNS [4].

## Strategia di ricerca

È stata eseguita una ricerca nella letteratura usando i database di riferimento MedLine, Science Citation Index e Cochrane Library; le parole chiave usate sono state "Cluster Headache", "Paroxysmal Hemicrania", "SUNCT", "Treatment" e "Trial" (l'ultima ricerca è del Gennaio 2006). Sono stati considerati tutti gli scritti in inglese, francese e tedesco che descrivessero un trial controllato oppure una casistica di almeno 5 pazienti (anche di meno, nel caso dell'Emicrania Parossistica o della SUNCT). Sono stati presi in esame gli scritti reperiti nel corso di questa ricerca, così come le numerose citazioni ivi presenti. Inoltre, sono state consultate opere di rassegna [5, 6], le raccomandazioni tedesche sui trattamenti per la cefalea a grappolo [7] e sono stati cercati, a mano, gli abstract con nuovi dati del più recente congresso della IHS (*International Headache Society*) (Kyoto, Ottobre 2005).

## Metodi per raggiungere il consenso

Tutti gli autori hanno eseguito una ricerca indipendente nella letteratura. Tutti i membri della task force hanno letto la prima bozza e ne hanno discusso le modifiche via e-mail. Tutte le raccomandazioni erano da concordare all'unanimità fra tutti i membri della task force. Il background della strategia di ricerca e del raggiungimento del consenso, nonché le definizioni delle posologie raccomandate che figurano nel presente lavoro, seguono le linee guida EFNS [4].

## Sindromi cliniche

La Classificazione internazionale dei disturbi cefalalgici (IHS, *International Classification of Headache Disorders*) [1] si serve di criteri diagnostici espliciti (vedere le Tabelle 1-3). Non esiste, tuttavia, un'indagine diagnostica (per esempio, radiologica) che permetta di definire, confermare o differenziare le sindromi cefalalgiche idiopatiche [8]. Nondimeno, nei protocolli clinici, l'uso delle tecniche neurodiagnostiche per immagini (tomografia computerizzata cerebrale, risonanza magnetica [RM], angio-RM, eccetera) per i pazienti con cefalea presenta una grande eterogeneità. Non sono utili le indagini elettrofisiologiche, né gli esami di laboratorio, incluso l'esame del liquido cerebrospinale. Per la diagnosi iniziale, come nel caso di un esame neurologico non nella norma, dovrebbero essere considerate una TC e una RM per escludere anomalie cerebrali. Soprattutto nei pazienti più anziani, sono state descritte lesioni occupanti spazio o malformazioni a livello della linea mediana, associate a cefalea a grappolo sintomatica [9,10]; nella SUNCT, invece, devono essere ipotizzate lesioni che coinvolgano la fossa posteriore o la regione dell'ipofisi [11].

## Cefalea a Grappolo episodica e cronica (IHS 3.1)

I criteri diagnostici relativi alla cefalea a grappolo sono presentati nella Tabella 1. La cefalea a grappolo è definita come una cefalea molto marcata, parossistica, rigorosamente monolaterale, in cui il dolore raggiunge la massima intensità nell'area retro-orbitale. I sintomi autonomici monolaterali come ptosi, miosi, lacrimazione, iniezione congiuntivale, rinorrea e congestione nasale, si manifestano solo durante l'episodio doloroso, sono omolaterali rispetto al dolore, e indicano iperattività parasimpatica e deficit ortosimpatico. Circa il 3% di tutti i pazienti non presenta sintomi autonomici [12]; in rari casi, inoltre, nei pazienti con cefalea a grappolo bilaterale, i disturbi ortosimpatici persistono nel lato della faccia precedentemente colpito [6]. Un'altra caratteristica clinica della sindrome è la comparsa, con ritmicità circadiana, di episodi dolorosi relativamente brevi (15-180 minuti). Nella forma episodica, gli attacchi si presentano per alcune settimane e sono seguiti da un periodo di remissione. Nella forma cronica, gli attacchi si manifestano senza significativi periodi di remissione sebbene, anche in questo caso, possano esserci periodi di maggior frequenza, come se fosse in causa un elemento ciclico stagionale. In media, un periodo di grappolo dura 6-12 settimane, con remissioni che possono protrarsi anche fino a 12 mesi. La cefalea a grappolo è considerata un disturbo del bioritmo, perché gli attacchi spesso avvengono con forte periodicità e perché i periodi di comparsa dei grappoli ricorrono regolarmente in primavera e autunno. Sono stati rilevati, inoltre, mutamenti dell'increzione diurna di ormoni coinvolti nel bioritmo. Rispetto all'emigrania, la cefalea a grappolo è relativamente rara [13-15]. La cefalea a grappolo mostra una prevalenza inferiore all'1% [16] e, nella maggioranza dei casi, colpisce il sesso maschile [17] con rapporto maschi-femmine compreso tra 2,5:1 e 7,1:1 [18]. Negli ultimi anni, il numero di donne affette è aumentato [19]. Non è chiaro se si tratti di un aumento reale o, semplicemente, dell'espressione di una più frequente diagnosi della malattia [20]. Un background genetico per la cefalea a grappolo non è stato individuato, ma la sua esistenza è probabile [16]. La

cefalea a grappolo è diagnosticabile raramente, ma con certezza, nei bambini, mentre i casi di familiarità sono compresi tra il 2% e il 7%. In media, la cefalea esordisce tra i 28 e i 30 anni (ma può iniziare a qualsiasi età). Dopo 15 anni, l'80% dei pazienti con cefalea a grappolo presenta ancora attacchi [18].

(...)

**Tabella 1** Criteri diagnostici per Cefalea a Grappolo

A.	Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B.	Dolore di Intensità forte o molto forte, unilaterale, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, della durata di 15-180 minuti (senza trattamento)
C.	La cefalea è associata ad almeno uno dei seguenti sintomi o segni: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Iniezione congiuntivale e/o lacrimazione</li> <li>2. Ostruzione nasale e/o rinorrea</li> <li>3. Edema palpebrale</li> <li>4. Sudorazione frontale e facciale</li> <li>5. Miosi e/o ptosi</li> <li>6. Senso di irrequietezza o agitazione</li> </ol>
D.	La frequenza degli attacchi è compresa tra uno ogni due giorni e 8 al giorno
E.	L'anamnesi, l'esame obiettivo generale e neurologico non suggeriscono alcuna altra patologia e/o viene esclusa da appropriate indagini strumentali.
<i>Cefalea a Grappolo Episodica:</i> Almeno due periodi di cefalea ("grappoli") che durano da 7 a 365 giorni intervallati da periodi di remissione che durano $\geq 1$ mese	
<i>Cefalea a grappolo cronica:</i> Attacchi presenti da $>1$ anno, in assenza di fasi di remissione o con periodi di remissione che durano $<1$ mese	
<i>Probabile cefalea a grappolo:</i> Attacchi che soddisfino tutti i criteri per cefalea a grappolo tranne uno	

**Tabella 4** Confronto clinico della cefalea a grappolo con le cefalee correlate

	Cefalea a grappolo	Emicrania parossistica	Sindrome SUNCT
<b>Epidemiologia</b>			
Sesso (maschio:femmina)	3:1	1:3	8:1
Prevalenza	0,9%	0,02%	Molto rara
Età d'esordio	28-30 anni	20-40 anni	20-50 anni
<b>Dolore</b>			
Qualità	Martellante, trafittivo	Martellante	Lancinante
Intensità	Estremamente alta	Alta	Da moderata a alta
Localizzazione	Periorbitale	Orbitale, temporale	Orbitale,
Durata dell'attacco	15-120 min	2-45 min	5-250 sec
Frequenza dell'attacco	1-8/die	1-40/die	1/die a 30/h
Sintomi autonomici	++	++	+
Ritmicità circadiana	+	(-)	-
Alcool causa scatenante	++	(+)	(-)

SUNCT, cefalea di tipo nevralgico di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione.

Modificata da Ref. [2] - = none; (-) = raro; (+) = non frequente; + = modesto; ++ = forte

## **Trattamento della cefalea a grappolo**

Il trattamento della cefalea a grappolo è basato su dati empirici, piuttosto che su una teoria fisiopatologica della malattia [20, 28, 29]. Sebbene gli episodi di cefalea comportino, in genere, un dolore estremo, il trattamento farmacologico della cefalea a grappolo mostra una percentuale di efficacia del placebo simile a quella rilevabile nel trattamento della cefalea emicranica [30], vale a dire di circa il 30%. In generale, il trattamento per la cefalea a grappolo si può dividere in terapia acuta, volta a lenire il singolo attacco, e trattamento di profilassi, volto a prevenire la ricorrenza degli attacchi durante il periodo di grappolo [11, 31, 32]. Il trattamento non farmacologico è inefficace in quasi tutti i pazienti (Tabella 4).

## **Trattamento dell'attacco**

L'inalazione di ossigeno puro (100%) mediante una maschera facciale del tipo non-rebreathing con una erogazione di almeno 7 litri/minuto (a volte superiore a 10 litri/minuto) è efficace per arrestare un attacco di cefalea a grappolo [33, 34]. L'inalazione deve avvenire in posizione seduta, a schiena eretta. Non si conoscono controindicazioni alla somministrazione di ossigeno (Tabella 5). Questa terapia è sicura e priva di effetti collaterali. In alcuni pazienti, l'ossigeno è efficace anche quando il dolore ha raggiunto la massima intensità, mentre, in altri casi, l'insorgenza dell'attacco viene ritardata da alcuni minuti a qualche ora, ma non completamente evitata. In quest'ultimo caso, la somministrazione di ossigeno deve essere ridotta, altrimenti la frequenza degli attacchi potrebbe aumentare in modo significativo [20]. Circa il 60% di tutti i pazienti con cefalea a grappolo risponde a questo trattamento con una significativa riduzione del dolore nell'arco di 30 minuti [35, 36]. Un recente trial in doppio cieco controllato con placebo, pur essendo stato in precedenza molto discusso, ha confermato inequivocabilmente che l'ossigenoterapia iperbarica è inefficace nel prevenire gli attacchi di cefalea a grappolo [37]. Nell'ambito di studi in doppio cieco controllati con placebo, l'agonista della 5HT-1 B e D sumatriptan, alla dose di 6 mg per iniezione sottocutanea, è risultato efficace nel 75% di tutti i pazienti con cefalea a grappolo (efficacia intesa come risoluzione della sintomatologia dolorosa avvenuta entro 20 minuti) [38-40]. È stata riportata l'efficacia anche di dosi inferiori a 6 mg [41]. Il sumatriptan è un farmaco sicuro, che non ha fatto registrare né tachifilassi, né fenomeni di rimbalzo, nella maggior parte dei pazienti, anche dopo un uso frequente [42-44], sebbene dati recenti indichino che i pazienti con cefalea a grappolo ed emicrania possano presentare cefalea di rimbalzo [45]. Le controindicazioni consistono in disturbi cardiovascolari e cerebrovascolari e ipertensione arteriosa non trattata. Gli effetti collaterali più fastidiosi sono dolore toracico e parestesie distali [46]. In recenti trial clinici aperti e in doppio cieco, controllati con placebo, il sumatriptan (spray nasale) alla dose di 20 mg [47, 48] e lo zolmitriptan orale alla dose di 10 mg [49] sono risultati anch'essi efficaci in 30 minuti. Gli autori hanno riscontrato un'elevata efficacia dello zolmitriptan (spray nasale) alla dose di 5 mg; a tale proposito è stato appena completato uno studio di buona qualità [50]. L'uso preventivo degli agonisti della 5-HT1-D e B (triptani) per la cefalea a grappolo resta controverso. Nell'ambito di uno studio controllato con placebo, il sumatriptan per via orale, alla dose di 100 mg 3 volte al giorno, non si è dimostrato efficace ai fini della prevenzione degli attacchi di cefalea a grappolo [51]. In trial aperti, 40 mg di eletriptan al giorno [52] o 2,5-5 mg di naratriptan al giorno [53] hanno mostrato di ridurre il numero degli attacchi di cefalea a grappolo. L'ergotamina per via orale, usata per il trattamento della cefalea a grappolo da oltre 50 anni [54- 56], è efficace se somministrata all'esordio dell'attacco. La sua somministrazione è stata raccomandata per aerosol spray per il trattamento degli attacchi acuti di cefalea a grappolo [57, 58]. A tale proposito mancano, tuttavia, trial recenti. In un singolo trial, l'applicazione intranasale di diidroergotamina negli attacchi di cefalea a grappolo non si è

dimostrata superiore al placebo [59]. Molto di recente, in un trial aperto retrospettivo, la somministrazione endovenosa di 1 mg di diidroergotamina per 3 giorni è risultata efficace per far cessare crisi gravi di cefalea a grappolo [60]. Anche la nostra esperienza clinica, riguardo ad alcuni pazienti, concorda con tale dato. L'ergotamina è stata anche presa in considerazione per la profilassi a breve termine, in forma di supposte, che impiegano molto tempo prima di risultare efficaci. Tale tipo di somministrazione è stato proposto per una profilassi a breve termine, alla dose di 2 mg, assunta la sera, per prevenire crisi notturne [28, 61]. L'applicazione nasale di lidocaina [1 ml alla concentrazione del 4-10% dallo stesso lato del dolore, con la testa reclinata a 45° e ruotata verso il lato affetto di 30-40°) è efficace in circa un terzo dei pazienti [62-64]. Si ritiene che ciò provochi un blocco a livello della regione della fossa pterigopalatina (sfenopalatina). L'uso della lidocaina ha preso le mosse dall'iniziale osservazione che la cocaina è efficace nello stroncare le crisi acute di cefalea a grappolo, sebbene sia difficile stabilire se una siffatta utilità clinica [65] dipenda dalle proprietà anestetiche o da quelle euforizzanti della cocaina. Molto di recente, è stata dimostrata l'efficacia di 100 microgrammi di octreotide nella terapia dell'attacco acuto di cefalea a grappolo, in un trial controllato con placebo in doppio cieco [66], confermando le precedenti osservazioni sull'efficacia della somatostatina somministrata per via parenterale in tale condizione patologica [67].

## **Farmaci per la profilassi**

L'importanza di un regime preventivo efficace non può essere sottovalutata. Dato che molti pazienti presentano tra una e otto crisi di breve durata ogni giorno, la ripetizione delle somministrazioni volte a prevenire le crisi può portare a sovraddosaggio o tossicità. L'obiettivo principale della somministrazione di farmaci per la profilassi consiste nel produrre una soppressione degli attacchi e mantenere la remissione al di là della durata prevista del periodo di grappolo. Si è stabilito che il verapamil, alla dose giornaliera di 240-960 mg, è il farmaco di prima scelta nella profilassi della cefalea a grappolo, sia episodica, sia cronica [11, 68], sebbene ciò sia suffragato soltanto da pochi trial in doppio cieco controllati con placebo. I trial controllati che confrontano verapamil e litio rispetto al placebo hanno mostrato l'efficacia di entrambi i farmaci, con una maggior rapidità di azione del verapamil [69]. Anche il confronto fra 360 mg di verapamil e il placebo ha mostrato la superiorità del primo [70]. In alcuni casi, può essere necessaria una dose giornaliera superiore a 720 mg [11, 71]. Sono necessari regolari controlli ecocardiografici (ECG) per verificare l'eventuale aumento del tempo di conduzione cardiaca, che si manifesta attraverso l'allungamento dell'intervallo PR [72]. Talora la necessità del controllo elettrocardiografico è motivata dall'effetto inotropo negativo del verapamil. Gli effetti collaterali del verapamil consistono in bradicardia, edema perimalleolare, stipsi, disturbi gastrointestinali, iperplasia gengivale [73] e mal di testa sordo. Nondimeno, il farmaco è normalmente ben tollerato e può essere usato con sicurezza in associazione con sumatriptan, ergotamina, corticosteroidi e altri farmaci preventivi. Non vi sono dati a sostegno di un dosaggio ottimale di verapamil. È raccomandato un incremento di 80 mg ogni 14 giorni. La piena efficacia del verapamil si ottiene entro 2-3 settimane. Sia la preparazione regolare, sia quella a rilascio prolungato, si sono dimostrate utili, ma non ci sono trial comparativi diretti. Nelle prime 2 settimane di somministrazione del verapamil, alcuni medici prescrivono corticosteroidi in associazione.

Non sono disponibili adeguati trial randomizzati e controllati con placebo riguardo all'impiego dei corticosteroidi nella cefalea a grappolo. Vari studi aperti e casi clinici sono stati pubblicati e revisionati da Ekbom e Hardebo [19]. Tutti gli studi aperti hanno confermato l'efficacia, ben nota in clinica, degli steroidi somministrati secondo diversi regimi (30 mg e più di prednisone al giorno; 2 x

4 mg di desametasone al giorno). Si tratta di un'opzione molto efficace come profilassi iniziale, che sopprime rapidamente gli attacchi durante il periodo impiegato dai farmaci profilattici ad azione protratta per raggiungere il loro effetto. Tuttavia, poiché in alcuni pazienti sono sufficienti i soli steroidi per evitare le crisi, si rendono necessarie somministrazioni continuative di questi farmaci. Come nel caso del verapamil, non esiste prova di un regime di somministrazione ideale. All'inizio del trattamento con steroidi, è raccomandata una somministrazione di 60-100 mg di prednisone una volta al giorno per almeno 5 giorni, seguita da dosi scalari, ridotte di 10 mg al giorno. Circa il 70-80% di tutti i pazienti con cefalea a grappolo risponde agli steroidi. Possono essere combinate con successo anche somministrazioni endovenose e orali [74].

Il litio (litio carbonato) è stato studiato come farmaco di profilassi per la cefalea a grappolo, ad un dosaggio compreso tra 600 e 1500 mg, in più di 20 trial aperti, revisionati da Ekbom [75]. È stato riportato un miglioramento della cefalea a grappolo cronica in oltre il 78% dei casi (63% nella cefalea a grappolo episodica). Un recente trial controllato con placebo, tuttavia, non ha convalidato l'effetto benefico del litio nella cefalea a grappolo episodica [76]. D'altra parte, in uno studio crossover<sup>ii</sup> comparativo in doppio cieco, il litio e il verapamil hanno mostrato simile efficacia, con un miglioramento più rapido e una migliore tollerabilità nel caso del verapamil [69]. Le concentrazioni plasmatiche devono essere monitorate e mantenute tra 0,6 e 1,2 mmol/l [77]. Sono necessari controlli regolari delle funzioni di fegato, reni e tiroide, nonché dell'elettrolitemia. I principali effetti collaterali consistono in ipertiroidismo, tremori e disfunzioni renali. Dato che il litio, in genere, ha una finestra terapeutica stretta, tale farmaco è particolarmente indicato per la cefalea a grappolo cronica <solo> quando gli altri farmaci sono inefficaci o controindicati. La metisergide è stata raccomandata per la cefalea a grappolo episodica [19, 20, 78, 79] pur in assenza di studi in doppio cieco controllati con placebo. I tassi di efficacia riportati negli studi aperti sono stati revisionati da Ekbom [5]. La percentuale di pazienti che hanno risposto positivamente alla metisergide oscillava tra il 20% e il 73%; tale farmaco è risultato più efficace sulla cefalea a grappolo episodica. Le dosi somministrate negli studi aperti variavano da 4 a 16 mg al giorno. Di solito, la metisergide è somministrata in dosi giornaliere di 4-8 mg, aumentabili fino a 12 mg (iniziando con 1 mg/die). La metisergide deve essere usata con cautela quando i pazienti assumono altri derivati dell'ergotamina o triptani. Poiché si registra una definita incidenza di fibrosi polmonare e retroperineale dopo l'uso prolungato, la somministrazione continuativa di metisergide deve essere limitata a 6 mesi [80, 81].

Il farmaco antiserotoninergico pizotifene (alla dose di 3 mg/die) ha dimostrato efficacia nella profilassi della cefalea a grappolo in un trial (ormai datato) in singolo cieco, controllato con placebo [82]. Tuttavia, sulla base di una revisione di sette studi di piccole dimensioni [83], bisogna concludere che il pizotifene presenta soltanto un effetto modesto. Il suo uso è limitato da effetti collaterali, come stanchezza e incremento ponderale. L'acido valproico è stato studiato in due studi aperti, mostrando risultati accettabili [84, 85] e in uno studio controllato, in cui non sono emerse differenze rispetto al placebo [86]. Questi trial indicano che l'acido valproico è, generalmente, inefficace nella cefalea a grappolo, ma può essere provato come farmaco di terza scelta a una dose giornaliera compresa tra 5 e 20 mg/kg di peso corporeo. Gli studi aperti indicano che il topiramato è efficace nella profilassi della cefalea a grappolo [87, 90]. La dose minima raccomandata è almeno 100 mg/die, con una dose iniziale di 25 mg. I principali effetti collaterali sono disturbi cognitivi, parestesie e calo ponderale. Il farmaco è controindicato nella nefrolitiasi. Per quanto attiene alle applicazioni intranasali ipsilaterali di capsaicina, sono stati pubblicati 2 studi aperti [91, 92] e un trial in doppio cieco, controllato con placebo, i quali dimostrano l'efficacia del farmaco in circa 2/3 dei pazienti, dopo somministrazioni ripetute. La somministrazione intranasale di civamide ha mostrato modesta efficacia in un recente studio in doppio cieco controllato con

placebo [94]. Sebbene gli autori di questi studi affermino che essi siano stati svolti in cieco, ciò è molto difficile da realizzare, data la natura irritante del trattamento con il farmaco applicato per via nasale.

In uno studio in doppio cieco controllato con placebo [95], 10 mg di melatonina somministrata per via orale sono risultati efficaci. In casi di cefalea a grappolo refrattari ad altri trattamenti, tuttavia, la melatonina non ha prodotto nessun ulteriore miglioramento [96]. Non c'è nessuna prova che il baclofene alla dose di 15-30 mg [97], la tossina botulinica [98] o la clonidina per via transdermica [99] comportino un qualsiasi effetto preventivo nella cefalea a grappolo. Sebbene manchino del tutto valide prove della superiorità della combinazione di vari farmaci preventivi nella cefalea a grappolo, è importante tenere presente che alcuni pazienti potrebbero migliorare con una combinazione di farmaci più che con dosi particolarmente elevate di una singola terapia [20]. Nella pratica clinica, spesso, si rende necessaria una combinazione di farmaci, generalmente utilizzando verapamil a dosi moderate (240- 480 mg) come terapia standard in associazione a uno qualsiasi dei farmaci di profilassi sopra citati. In base al consenso ottenuto al 9° seminario di ricerca internazionale sulla cefalea (*International Headache research seminar*), alcune combinazioni di farmaci sono state raccomandate in pazienti altrimenti refrattari a singoli trattamenti preventivi [100].

**Tabella 5** Raccomandazioni di trattamento per cefalea a grappolo, emicrania parossistica e sindrome SUNCT.

Terapia	Trattamento di scelta		
	Cefalea a grappolo	Emicrania parossistica	Sindrome SUNCT
Acuta	100% ossigeno, 15 l/min (A) Sumatriptan 6 mg s.c. (A) Sumatriptan 20 mg nasale (A) Zolmitriptan 5 mg nasale (A/B) Zolmitriptan 10 mg nasale (A/B) Zolmitriptan 10 mg orale (B) Zolmitriptan 5 mg orale (B) Lidocaina intranasale (B) Octreotide (B)	Nessuno	Nessuno
Preventiva	Verapamil (A) Steroidi (A) Litio Carbonato (B) Metisergide (B) Topiramato (B) Ergotamina Tartrato (B) Acido Valproico (C) Melatonina (C) Baclofene (C)	Indometacina (A) Verapamil (C) FANS (C)	Lamotrigina (C)

Per le dosi esatte consultare il testo (A evidenza efficacia, B evidenza efficacia probabile, C evidenza efficacia possibile).

### Trattamenti interventistici e chirurgici

È stato osservato che il blocco del nervo grande occipitale ha dato luogo ad una significativa riduzione degli attacchi di cefalea a grappolo in circa 2/3 dei pazienti [101, 102]. Questo reperto ha



confermato le precedenti osservazioni, ma necessita di essere convalidato nell'ambito di studi controllati. In uno studio in doppio cieco controllato con placebo, inoltre, iniezioni di steroidi ad ampio spettro in sede suboccipitale si sono dimostrate efficaci nella profilassi della cefalea a grappolo [103, 104]. Se tutti i trattamenti farmacologici sono inefficaci e se è stata esclusa una cefalea secondaria, possono essere discussi con il paziente i trattamenti chirurgici. Questi devono essere presi in considerazione con grande cautela, perché non sono disponibili dati attendibili a lungo termine e perché possono provocare nevralgia trigeminale e anestesia dolorosa. Per prevenire la cefalea a grappolo sono stati ipotizzati metodi differenti: applicazioni di glicerolo o di anestetico locale nella cisterna trigeminale ove è contenuto il Ganglio di Gasser [105]; rizotomia con radiofrequenze del Ganglio di Gasser [106] o del nervo trigemino [107]; decompressione microvascolare [108]; resezione o blocco del nervo petroso superficiale [109] o del ganglio pterigopalatino [110]. Nondimeno, esistono anche case report attestanti la totale inefficacia del trattamento chirurgico nella cefalea a grappolo e nelle sindromi correlate [111-114]. In alcuni casi, è risultato efficace il blocco del nervo grande occipitale, che può essere tentato prima di altri interventi chirurgici [101, 102]. In generale, è da rilevare che, nella cefalea a grappolo episodica, qualsiasi procedura chirurgica che interessi le strutture periferiche del trigemino deve essere considerata con grande cautela, dato che il naturale decorso della malattia include periodi di remissione. D'altro canto, nel caso della cefalea a grappolo cronica, c'è una forte evidenza che perfino una completa denervazione trigeminale non sia efficace nel prevenire attacchi dolorosi o sintomi autonomici [111]. Molto di recente, la stimolazione cerebrale profonda dell'ipotalamo postero-inferiore [115, 116] si è rivelata efficace nella maggioranza di un campione di pazienti con cefalea a grappolo intrattabile [117-119]. Sono stati recentemente pubblicati i criteri per la selezione dei pazienti per questa procedura [120].

## **Raccomandazioni**

### ***Livello A***

La prima opzione per il trattamento degli attacchi acuti di cefalea a grappolo dovrebbe essere l'inalazione di ossigeno al 100% all'erogazione di almeno 7 litri/minuto per 15 minuti (trial di II classe) o con iniezione sottocutanea di 6 mg di sumatriptan (trial di I classe). Un trattamento alternativo potrebbe consistere nella somministrazione di sumatriptan alla dose 20 mg o di zolmitriptan alla dose di 5 mg, entrambi per spray nasale (un trial di I classe per ciascun trattamento), con lo svantaggio di una comparsa più lenta dell'effetto e il vantaggio di poter di trattare un maggior numero di attacchi nelle 24 ore, rispetto al trattamento iniettivo con sumatriptan. La profilassi della cefalea a grappolo deve essere tentata prima con verapamil somministrato alla dose giornaliera di almeno 240 mg (la dose massima dipende dall'efficacia o dalla tollerabilità; i controlli ECG sono obbligatori nel caso di dosi maggiori). Sebbene nessun trial di I o II classe sia disponibile a sostegno dell'impiego dei corticosteroidi, questi mostrano un'evidente efficacia nel trattamento della cefalea a grappolo. Si raccomanda, pertanto, l'utilizzo del metilprednisone (o di un corticosteroide equivalente) somministrato oralmente alla dose di almeno 100 mg, con la possibilità di giungere fino a 500 mg per via endovenosa al giorno, per 5 giorni (poi a scalare).

### ***Livello B***

Per trattare l'attacco acuto di cefalea a grappolo, se i farmaci di livello A risultassero inefficaci o controindicati, è possibile tentare la somministrazione di lidocaina (al 4%) per via intranasale e di octreotide (100 microgrammi) per via sottocutanea. La somministrazione orale di zolmitriptan alla

dose di 5-10 mg è efficace in alcuni pazienti (trial di I classe), ma alte dosi producono più effetti collaterali e limitano l'uso pratico. Metisergide e litio sono farmaci di seconda scelta, da usare se il verapamil fosse inefficace o controindicato. I corticosteroidi possono essere somministrati per brevi periodi, quando i grappoli sono brevi o per favorire l'assestamento di altre terapie farmacologiche. Il topiramato è promettente, ma a tutt'oggi esistono solo trial aperti, relativi a questo farmaco. La melatonina è efficace in alcuni pazienti. Fatta eccezione per il litio, la dose massima di questi farmaci dipende dall'efficacia e dalla tollerabilità. L'ergotamina tartrato è raccomandata per la profilassi a breve termine (studi di III classe). Il pizotifene e la capsaicina per via intranasale, nonostante l'esistenza di studi di II classe che ne hanno dato una valutazione positiva, dovrebbero essere usati solo in rari casi, a causa degli effetti collaterali.

### **Livello C**

Il baclofene alla dose di 15-30 mg e l'acido valproico, che hanno mostrato una possibile efficacia, possono essere provati come farmaci di terza scelta. Gli interventi chirurgici non sono indicati nella maggior parte dei pazienti con cefalea a grappolo. I pazienti con cefalea a grappolo cronica intrattabile dovrebbero rivolgersi a centri con esperienza sia in procedure distruttive, sia in procedure neuromodulatorie, per aver offerte tutte le possibili alternative, prima di un intervento definitivo. Pertanto, la raccomandazione è considerata come un elemento di buona pratica medica.

### **Necessità di aggiornamento**

Queste raccomandazioni dovrebbero essere aggiornate entro 3 anni, in particolare, in merito all'efficacia dei nuovi farmaci antiepilettici nella profilassi della cefalea a grappolo e in merito all'efficacia e alla tollerabilità, nonché ai risultati a lungo termine della stimolazione ipotalamica.

### **Conflitto di interessi**

Le presenti Linee Guida sono state sviluppate senza supporti finanziari esterni. Nessuno degli autori dichiara un conflitto di interessi. Gli autori riportano i seguenti supporti finanziari:

Arne May: Salary from the University Hospital of Hamburg; honoraries and research grants by Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, Pfizer.

Massimo Leone: Salary from the Istituto Nazionale Neurologico C. Besta; honoraries by GlaxoSmithKline, Almirall, Medtronic.

Judit Áfra: Salary by the Hungarian Ministry of Health; honoraries by GlaxoSmithKline.

Mattias Linde: Salary from the Swedish government; honoraries by AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MSD, Nycomed, Pfizer.

Peter S. Sándor: Salary from the University Hospital of Zürich; honoraries by AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Pfizer, Pharm Allergan.

Stefan Evers: Salary from the government of the State Northrhine-Westphalia; honoraries and research grants by Almirall, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer, GlaxoSmithKline, Ipsen Pharma, Janssen Cilag, MSD, Pfizer, Novartis, Pharm Allergan, Pierre Fabre.

Peter J. Goadsby: Salary from the University College of London; honoraries by Almirall, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer, Medtronic, Advanced Bionics.

*Le Linee Guida EFNS sono state pubblicate sulla rivista European Journal of Neurology nel 2006 (13: 1066-1077).*

*La traduzione è stata promossa dall'OUCH Italia O.N.L.U.S., associazione di sofferenti di cefalea a grappolo. (www.ouchitalia.net)*

*E' stata realizzata dal Dott. Luca Boccaccio, dottore in Medicina, socio ordinario A.I.T.I (Associazione Italiana Traduttori e Interpreti) dal 1999 come traduttore editoriale specializzato in medicina (www.lucaboccaccio.com).*

*Correspondence: Arne May MD, Department of Systems Neuroscience, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf (UKE), Martinistr. 52, D-20246 Hamburg, Germany (tel.: 040 42803 9189; fax: 040 42803 9955; e-mail: a.may@uke.uni-hamburg.de).*

## References

1. Headache Society. *The International Classification of Headache Classification* Committee of the International *Headache Disorders*, 2nd edition *Cephalalgia* 2004; **24** (Suppl. 1): 1-160.
2. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; **120**: 193–209.
3. Rozen TD. Atypical presentations of cluster headache. *Cephalalgia* 2002; **22**: 725–729.
4. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *European Journal of Neurology* 2004; **11**: 577–581.
5. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K. *The Headaches*, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
6. Sjaastad O (ed.). *Cluster Headache Syndrome*. London: W B Saunders Company Ltd, 1992.
7. May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener H. Therapie und Prophylaxe von Cluster Kopfschmerzen und anderen Trigeminom-Autonomem Kopfschmerzen. U<sup>n</sup> bearbeitete Empfehlungen der Deutschen Migrä<sup>n</sup> neund Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde* 2004; **23**: 478–490.
8. Sandrini G, Friberg L, Janig W, et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache: guidelines and recommendations. *European Journal of Neurology* 2004; **11**: 217–224.
9. Hannerz J. A case of parasellar meningioma mimicking cluster headache. *Cephalalgia* 1989; **9**: 265–269.
10. Purdy RA, Kirby S. Headaches and brain tumors. *Neurologic Clinics* 2004; **22**: 39–53.
11. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. Management of trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua. *Drugs* 2003; **63**: 1637–1677.
12. Ekbom K. Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1990; **10**: 195–197.
13. D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G, Morganti G, Cortelli P, Lugaresi E. Cluster headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia* 1986; **6**: 159–162.
14. Ekbom K, Ahlborg B, Schele R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. *Headache* 1978; **18**: 9–19.
15. Kudrow L. *Cluster Headache, Mechanism and Management*, 1st edn. New York: Oxford University Press, 1980.
16. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurology* 2004; **3**: 279–283.
17. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003; **23**: 528–533.
18. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; **58**: 354–361.
19. Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002; **62**: 61–69.
20. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005; **366**: 843–855.
21. Sjaastad O, Dale I. Evidence for a new (?), treatable headache entity. *Headache* 1974; **14**: 105–108.
22. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Current Pain and Headache Reports* 2004; **8**: 19–26.
23. Broeske D, Lenn N, Cantos E. Chronic paroxysmal hemicrania in a young child: possible relation to ipsilateral occipital infarction. *Journal of Child Neurology* 1993; **8**: 235–236.
24. De Almeida D, Cunali P, Santos H, Brioschi M, Grandini M. Chronic paroxysmal hemicrania in early childhood: case report. *Cephalalgia* 2004; **24**: 608–609.
25. Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R, et al. Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. *Cephalalgia* 1989; **9**: 147–156.
26. Matharu MS, Cohen AS, Boes CJ, Goadsby PJ. Shortlasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing syndrome: a review. *Current Pain and Headache Reports* 2003; **7**: 308–318.
27. Goadsby PJ, Matharu MS, Boes CJ. SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation. *Cephalalgia* 2001; **21**: 82–83.
28. Dodick D, Rozen T, Goadsby P, Silberstein S. Cluster headache. *Cephalalgia* 2000; **20**: 787–803.
29. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalalgia. *Lancet Neurology* 2002; **1**: 251–257.
30. Nilsson Remahl AI, Laudon Meyer E, Cordonnier C, Goadsby PJ. Placebo response in cluster headache trials: a review. *Cephalalgia* 2003; **23**: 504–510.
31. May A, Leone M. Update on cluster headache. *Current Opinion in Neurology* 2003; **16**: 333–340.
32. Leone M. Chronic cluster headache: new and emergine treatment options. *Current Pain and Headache Reports* 2004; **8**: 347–352.
33. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981; **21**: 1–4.
34. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Archives of Neurology* 1985; **42**: 362–363.
35. Ekbom K. Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. *Cephalalgia* 1995; **15**: 33–36.
36. Gallagher RM, Mueller L, Ciervo CA. Analgesic use in cluster headache. *Headache* 1996; **36**: 105–107.
37. Nilsson Remahl AI, Ansjon R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia* 2002; **22**: 730–739.
38. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *New England Journal of Medicine* 1991; **325**: 322–326.
39. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993; **88**: 63–69.

40. Stovner LJ, Sjaastad O. Treatment of cluster headache and its variants. *Current Opinion in Neurology* 1995; **8**: 243–247.
41. Gregor N, Schlesiger C, Akova-Ozturk E, Kraemer C, Husstedt IW, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. *Headache* 2005; **45**: 1069–1072.
42. Wilkinson M, Pfaffenrath V, Schoenen J, Diener HC, Steiner TJ. Migraine and cluster headache – their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience. *Cephalalgia* 1995; **15**: 337–357.
43. Ekbohm K, Krabbe A, Micelli G, et al. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. *Cephalalgia* 1995; **15**: 230–236.
44. Göbel H, Lindner V, Heinze A, Ribbat M, Deuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology* 1998; **51**: 908–911.
45. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu M, Goadsby P. Medication-overuse headache in cluster headache patients. *Neurology* 2006; **67**: 109–113.
46. Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache* 2004; **44**(Suppl. 1): S20–S30.
47. Schuh-Hofer S, Reuter U, Kinze S, Einhaupl KM, Arnold G. Treatment of acute cluster headache with 20 mg sumatriptan nasal spray – an open pilot study. *Journal of Neurology* 2002; **249**: 94–99.
48. Van Vliet JA, Bahra A, Martin V, et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003; **60**: 630–633.
49. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000; **54**: 1832–1839.
50. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby P. Zolmitriptan nasal spray is effective in the acute treatment of cluster headache: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 2005; **25**: 921.
51. Monstad I, Krabbe A, Miceli G, et al. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 1995; **35**: 607–613.
52. Zebenholzer K, Wober C, Vigl M, Wessely P. Eletriptan for the short-term prophylaxis of cluster headache. *Headache* 2004; **44**: 361–364.
53. Mulder LJ, Spierings EL. Naratriptan in the preventive treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 2002; **22**: 815–817.
54. Horton B, Ryan R, Reynolds J. Clinical observations of the use of E.C. 110, a new agent for the treatment of headache. *Mayo Clinic Proceedings* 1948; **23**: 104–108.
55. Kunkle EC, Pfeiffer J, Wilhoit WM, Hamrick J. Recurrent brief headache in cluster pattern. *Transactions of the American Neurological Association* 1952; **27**: 240–243.
56. Friedman AP, Mikropoulos HE. Cluster headaches. *Neurology* 1958; **8**: 653–663.
57. Graham JR, Malvea BP, Gramm HF. Aerosol ergotamine tartrate for migraine and Horton's syndrome. *New England Journal of Medicine* 1960; **263**: 802–804.
58. Ekbohm K, Krabbe AE, Paalzow G, Paalzow L, Tfelt-Hansen P, Waldenlind E. Optimal routes of administration of ergotamine tartrate in cluster headache patients. A pharmacokinetic study. *Cephalalgia* 1983; **3**: 15–20.
59. Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial vs. placebo. *Cephalalgia* 1986; **6**: 51–54.
60. Magnoux E, Zlotnik G. Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. *Headache* 2004; **44**: 249–255.
61. Ekbohm K. Ergotamine tartrate orally in Horton's histaminic *Cephalalgia* (also called Harris's ciliary neuralgia). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1947; **46**: 106.
62. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache [see comments]. *Headache* 1995; **35**: 83–84.
63. Mills TM, Scoggin JA. Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches. *Annals of Pharmacotherapy* 1997; **31**: 914–915.
64. Markley HG. Topical agents in the treatment of cluster headache. *Current Pain and Headache Reports* 2003; **7**: 139–143.
65. Costa A, Pucci E, Antonaci F, et al. The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. *Cephalalgia* 2000; **20**: 85–91.
66. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: Randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Annals of Neurology* 2004; **56**: 488–494.
67. Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. *Pain* 1984; **18**: 359–365.
68. May A. Headaches with (ipsilateral) autonomic symptoms. *Journal of Neurology* 2003; **250**: 1273–1278.
69. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990; **30**: 411–417.
70. Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study vs. placebo. *Neurology* 2000; **54**: 1382–1385.
71. Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989; **29**: 167–168.
72. Cohen A, Matharu M, Goadsby P. ECG abnormalities on verapamil in cluster headache. *Cephalalgia* 2005; **25**: 1200.
73. Matharu MS, van Vliet JA, Ferrari MD, Goadsby PJ. Verapamil induced gingival enlargement in cluster headache. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2005; **76**: 124–127.
74. Mir P, Alberca R, Navarro A, et al. Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurological Science* 2003; **24**: 318–321.
75. Ekbohm K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981; **21**: 132–139.
76. Steiner TJ, Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-

- controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997; **17**: 673–675.
77. Manzoni GC, Bono G, Lanfranchi M, Micieli G, Terzano MG, Nappi G. Lithium carbonate in cluster headache: assessment of its short- and long-term therapeutic efficacy. *Cephalalgia* 1983; **3**: 109–114.
  78. Curran D, Hinterberger H, Lance J. Methysergide. *Research and Clinical Studies in Headache* 1967; **1**: 74–122.
  79. Dodick DW, Capobianco DJ. Treatment and management of cluster headache. *Current Pain and Headache Reports* 2001; **5**: 83–91.
  80. Graham J, Suby H, LeCompte P, Sadowsky N. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *New England Journal of Medicine* 1966; **270**: 67–72.
  81. Muller R, Weller P, Chemaissani A. Pleural fibrosis as a side effect of years-long methysergide therapy. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1991; **116**: 1433–1436.
  82. Ekbom K. Prophylactic treatment of cluster headache with a new serotonin antagonist, BC 105. *Acta Neurologica Scandinavica* 1969; **45**: 601–610.
  83. Speight TM, Avery GS. Pizotifen (BC-105): a review of its pharmacological properties and its therapeutic efficacy in vascular headaches. *Drugs* 1972; **3**: 159–203.
  84. Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *Journal of the American Osteopathic Association* 2002; **102**: 92–94.
  85. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia* 1989; **9**: 195–198.
  86. El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. *Cephalalgia* 2002; **22**: 205–208.
  87. McGeeney BE. Topiramate in the treatment of cluster headache. *Current Pain and Headache Reports* 2003; **7**: 135–138.
  88. Forderreuther S, Mayer M, Straube A. Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients. *Cephalalgia* 2002; **22**: 186–189.
  89. Rozen TD. Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia. *Headache* 2001; **41**(Suppl. 1): 25–33.
  90. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, et al. Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia* 2003; **23**: 1001–1002.
  91. Sicuteri F, Fusco BM, Marabini S, et al. Beneficial effect of capsaicin application to the nasal mucosa in cluster headache. *Clinical Journal of Pain* 1989; **5**: 49–53.
  92. Fusco BM, Marabini S, Maggi CA, Fiore G, Geppetti P. Preventative effect of repeated nasal applications of capsaicin in cluster headache. *Pain* 1994; **59**: 321–325.
  93. Marks DR, Rapoport A, Padla D, et al. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia* 1993; **13**: 114–116.
  94. Saper JR, Klapper J, Mathew NT, Rapoport A, Phillips SB, Bernstein JE. Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches. *Archives of Neurology* 2002; **59**: 990–994.
  95. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussane Melatonin vs. placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996; **16**: 494–496.
  96. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aube M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. *Headache* 2002; **42**: 787–792.
  97. Hering-Hanit R, Gadot N. The use of baclofen in cluster headache. *Current Pain and Headache Reports* 2001; **5**: 79–82.
  98. Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A – a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002; **22**: 699–710.
  99. Leone M, Attanasio A, Grazi L, et al. Transdermal clonidine in the prophylaxis of episodic cluster headache: an open study. *Headache* 1997; **37**: 559–560.
  100. Tfelt Hansen P. *Prophylactic pharmacotherapy of cluster headache*. In: Olesen J, Goadsby P, eds. *Cluster Headache and Related Conditions*. Oxford, New York: Oxford University Press, 1999: 257–263.
  101. Anthony M. *Arrest of attacks of cluster headache by local steroid injection of the occipital nerve*. In: Rose C, ed. *Migraine*. Basel: Karger, 1985: 169–173.
  102. Peres MF, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia* 2002; **22**: 520–522.
  103. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and longacting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005; **118**: 92–96.
  104. Magnoux E. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia* 2004; **24**: 239.
  105. Ekbom K, Lindgren L, Nilsson BY, Hardebo JE, Waldenlind E. Retro-Gasserian glycerol injection in the treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 1987; **7**: 21–27.
  106. Taha JM, Tew JM Jr. Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache* 1995; **35**: 193–196.
  107. Ford RG, Ford KT, Swaid S, Young P, Jennelle R. Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 1998; **38**: 3–9.
  108. Lovely TJ, Kotsiakis X, Jannetta PJ. The surgical management of chronic cluster headache. *Headache* 1998; **38**: 590–594.
  109. Onofrio BM, Campbell JK. Surgical treatment of chronic cluster headache. *Mayo Clinic Proceedings* 1986; **61**: 537–544.
  110. Sanders M, Zuurmond WW. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. *Journal of Neurosurgery* 1997; **87**: 876–880.
  111. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 2002; **125**: 976–984.
  112. Black D, Dodick DW. Two cases of medically and surgically intractable SUNCT: a reason for caution and an argument for a central mechanism. *Cephalalgia* 2002; **3**: 201–204.
  113. Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH.

- Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 2003; **60**: 1360–1362.
114. Donnet A, Valade D, Regis J. Gamma knife treatment for refractory cluster headache: prospective open trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2005; **76**: 218–221.
  115. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *New England Journal of Medicine* 2001; **345**: 1428–1429.
  116. Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 2003; **52**: 1095–1101.
  117. Leone M, Franzini A, Broggi G, May A, Bussone G. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain* 2004; **127**: 2259–2264.
  118. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, et al. *Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action*. Brain 2005.
  119. May A, Leone M, Boecker H, et al. Hypothalamic deep brain stimulation in PET. *Journal of Neuroscience* 2006; **26**: 3589–3593.
  120. Leone M, May A, Franzini A, et al. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia* 2004; **24**: 934–937.
  121. Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt Nielsen A, Antonaci F, Fredriksen TA. CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages – an ominous sign? *Headache* 1995; **35**: 363–367.
  122. Sjaastad O, Apfelbaum R, Caskey W, et al. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH). The clinical manifestations. A review. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. Supplement 1980; **31**: 27–33.
  123. Boes CJ, Dodick DW. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients. *Headache* 2002; **42**: 699–708.
  124. Evers S, Husstedt IW. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1996; **36**: 429–432.
  125. Matharu MS, Cohen AS, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. *Annals of Neurology* 2006; **59**: 535–545.
  126. Shabbir N, McAbee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. *Headache* 1994; **34**: 209–210.
  127. Warner JS, Wamil AW, McLean MJ. Acetazolamide for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1994; **34**: 597–599.
  128. Sjaastad O, Antonaci F. A piroxicam derivative partly effective in chronic paroxysmal hemicrania and emicrania continua. *Headache* 1995; **35**: 549–550.
  129. Dahlof C. Subcutaneous sumatriptan does not abort attacks of chronic paroxysmal hemicrania (CPH). *Headache* 1993; **33**: 201–202.
  130. Lisotto C, Maggioni F, Mainardi F, Zanchin G. Rofecoxib for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Cephalalgia* 2003; **23**: 318–320.
  131. Mathew N, Kailasam J, Fischer A. Responsiveness to celecoxib in chronic paroxysmal hemicrania. *Neurologo* 2000; **55**: 316.
  132. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: anaesthetic blockades of pericranial nerves. *Functional Neurology* 1997; **12**: 11–15.
  133. Afridi S, Shields K, Bhola R, Goadsby P. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes prolonged effects from a single injection. *Pain* 2006; **26**: 126–129.
  134. Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. SUNCT syndrome: diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2002; **16**: 373–383.
  135. Cohen A, Matharu M, Goadsby P. Revisiting the International Headache Society Criteria for SUNCT and SUNA: a case series of 52 patients. *Cephalalgia* 2005; **25**: 1194.
  136. Cohen A, Matharu M, Goadsby P. Suggested guidelines for treating SUNCT and SUNA. *Cephalalgia* 2005; **25**: 1200.
  137. D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M. Possible usefulness of lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurology* 1999; **53**: 1609.
  138. D'Andrea G, Granella F, Ghiotto N, Nappi G. Lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurologo* 2001; **57**: 1723–1725.
  139. Hunt CH, Dodick DW, Bosch EP. SUNCT responsive to gabapentin. *Headache* 2002; **42**: 525–526.
  140. Porta-Etessam J, Benito-Leon J, Martinez-Salio A, Berbel Gabapentin in the treatment of SUNCT syndrome. *Headache* 2002; **42**: 523–524.
  141. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. SUNCT syndrome: prolonged attacks, refractoriness and response to topiramate. *Neurology* 2002; **58**: 1307.
  142. Matharu MS, Cohen AS, Goadsby PJ. SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine. *Cephalalgia* 2004; **24**: 985–992.
  143. Schwaag S, Frese A, Husstedt IW, Evers S. SUNCT syndrome: the first German case series. *Cephalalgia* 2003; **23**: 398–400.

---

<sup>i</sup> Esposizione ragionata di una casistica

<sup>ii</sup> Tipo di indagine clinica in cui i soggetti dello studio ricevono ciascun trattamento in ordine casuale. Con questo tipo di indagine, ciascun paziente funge da controllo di se stesso.