

Revisione delle migliori terapie farmacologiche per prevenire l'emicrania in età pediatrica e giovanile

Optimal pharmacological strategies for preventing migraine in children and adolescents.

VIVIANA FORTE¹, DAVIS SLAWSON², PETER K. KUROTSCHKA³

¹ Dipartimento di Scienze mediche e sanità pubblica, Università di Cagliari, Italia; ² Department of Family medicine, Atrium Health, University of North Carolina at Charlotte, Usa; ³ Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany.

E-mail: kurotschka_p@ukw.de

Domanda clinica. Quali trattamenti farmacologici sono sicuri ed efficaci per prevenire l'emicrania nei bambini e negli adolescenti?

Punto chiave. Le evidenze che emergono da questa revisione aggiornata supportano l'uso di diversi farmaci per ridurre la frequenza e l'intensità dell'emicrania nell'età pediatrica e nell'adolescenza. Tuttavia, nessuna farmacoterapia ha dimostrato di essere associata a un miglioramento complessivo della qualità di vita, né alla riduzione della durata degli attacchi.

Finanziamento: incerto.

Disegno dello studio: revisione sistematica e network meta-analisi di trial clinici randomizzati e controllati (Rct).

Livello di evidenza: 1a-.

Setting: qualsiasi (meta-analisi).

Sinossi. Le cefalee primarie, in particolare l'emicrania, sono disturbi neurologici comuni durante l'età pediatrica e l'adolescenza, con una prevalenza stimata complessiva dell'emicrania in queste fasce di età attorno all'11%¹. L'emicrania è diventata una delle principali cause di disabilità impattando fortemente sulla qualità della vita e sul rendimento scolastico². Inoltre, la presenza di emicrania nell'età evolutiva si associa a un rischio aumentato di sviluppare disturbi psicologici in età adulta, in particolare disturbi d'ansia e depressione³. Quindi, risulta fondamentale comprendere l'efficacia e la sicurezza degli interventi farmacologici per la profilassi dell'emicrania in questa popolazione. Una precedente revisione⁴ ha riportato un numero minimo, se non nullo, di prove di alta qualità a sostegno della terapia farmacologica per la prevenzione dell'emicrania pediatrica. Gli autori di questa recente network meta-analisi⁵ hanno aggiornato le evidenze su questo quesito clinico, interrogando diversi database - escluso il Cochrane Registry of Clinical Trials - cercando ulteriori Rct che avessero confrontato diversi farmaci per la terapia preventiva dell'emicrania, tra

di loro o con placebo, in soggetti di età inferiore ai 18 anni. Cinque ricercatori hanno selezionato gli studi potenzialmente includibili: la qualità degli studi e il rischio di bias** è stata valutata attraverso un sistema di punteggio standard validato⁶. Le divergenze di valutazione sono state risolte con una procedura di consenso, lo standard in questo tipo di studi.

Un totale di 45 studi che hanno incluso 2617 pazienti ha soddisfatto i criteri di inclusione di questa network meta-analisi. I singoli studi presentavano un rischio di bias da basso a medio. I risultati principali riportano che:

- pregabalin, topiramato con o senza vitamina D₃, flunarizina, levetiracetam, riboflavina-vitamina B₂, cinnarizina e amitriptilina sono associati a una riduzione della frequenza dell'emicrania;
- flunarizina associata ad acido alfa-lipoico, flunarizina da sola, pregabalin e cinnarizina hanno ottenuto una riduzione significativa del 50% o più della frequenza e dell'intensità della cefalea rispetto al placebo;
- propranololo e cinnarizina, pregabalin, valproato, levetiracetam e cinnarizina hanno ridotto significativamente l'intensità dell'emicrania.

Tuttavia, nessun trattamento è stato associato a una riduzione significativa della disabilità o a un miglioramento della qualità di vita. Gli eventi avversi sono stati maggiori con amitriptilina, topiramato e valproato. Nessuna evidenza ha supportato un rischio significativo di bias di pubblicazione (*publication bias*)***.

Contesto italiano. In Italia, le linee guida per la diagnosi e il trattamento delle cefalee giovanili risalgono al 2003⁷. In particolare, la flunarizina è riconosciuta come terapia profilattica di prima scelta e autorizzata in Italia per i pazienti con più di 18 anni, mentre l'unico farmaco approvato per la profilassi dell'emicrania in età pediatrica è il pizotifene, utilizzabile dall'età di 2 anni⁸. La maggior parte dei farmaci utilizzabili per la profilassi dell'emicrania giovanile è attualmente off-label.

Note

* Una *network meta-analisi* consente di confrontare simultaneamente più trattamenti, anche se non direttamente confrontati nei trial clinici, sintetizzando tutte le evidenze disponibili. Questo approccio aumenta la precisione statistica, fornisce una classifica dei trattamenti per efficacia e sicurezza e offre un quadro completo per guidare le decisioni cliniche.

** *Quality assessment* e *risk of bias* sono parametri distinti: la valutazione della qualità si riferisce al valore da attribuire allo studio, quindi valuta come è stato progettato, condotto, analizzato, interpretato e riportato in modo da evitare errori sistematici, mentre la valutazione del rischio di bias valuta se vi siano difetti specifici nella progettazione, nella conduzione e nell'analisi che possano aver influenzato i risultati dello studio.

*** Per *publication bias* si intende quel fenomeno per cui studi con risultati positivi hanno una maggiore probabilità di essere pubblicati, quindi, di poter essere inseriti nelle revisioni e nelle linee guida. La mancata pubblicazione di studi con risultati negativi introduce un bias che influenza l'accuratezza della sintesi delle prove di efficacia in una determinata area medica.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).

Bibliografia

1. Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, et al.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2023; 24: 8.
2. Arruda MA, Bigal ME. Migraine and migraine subtypes in preadolescent children: association with school performance. *Neurology* 2012; 79: 1881-8.
3. Falla K, Kuziek J, Mahnaz SR, Noel M, Ronksley PE, Orr SL. Anxiety and depressive symptoms and disorders in children and adolescents with migraine: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2022; 176: 1176-87.
4. Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, et al. Efficacy, safety, and acceptability of pharmacologic treatments for pediatric migraine prophylaxis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020; 174: 341-9.
5. Kohandel Gargari O, Aghajanian S, Togha M, et al. Preventive medications in pediatric migraine. A network meta-analysis. *JAMA Network Open* 2024; 7: e2438666.
6. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, et al. (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*; 2019: 205-28.
7. Società italiana di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (Sinpia). Linee guida per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle cefalee in età evolutiva. *Giornale Trimestrale* 2003; 5 (Suppl 1). Disponibile su: <https://lc.cx/2NoKkV> [ultimo accesso 11 gennaio 2025].
8. Associazione culturale pediatri (Acp). La cefalea in età pediatrica: una revisione delle evidenze. *Quaderni ACP* 2019; 26: 99-108. Disponibile su: <https://lc.cx/ViRe84> [ultimo accesso 11 gennaio 2025].