

## La cefalea da uso eccessivo di farmaci

**Rocco Galimi**

UOC di Neurologia Azienda Ospedaliera della Valtellina e della Valchiavenna, Presidio Ospedaliero di Sondalo (SO)

### Introduzione

La cefalea può essere primaria (ad esempio, emicrania, cefalea di tipo tensivo, cefalea a grappolo) oppure secondaria (ad esempio, associata a un trauma, emorragia subaracnoidea, neoplasie intracraniche, infezioni o sospensione da farmaci e alcool)<sup>1,2</sup>. Il termine cefalea cronica quotidiana (CDH), costituisce un termine descrittivo che comprende diversi tipi di cefalea; tuttavia, la maggior parte dei pazienti con CDH è affetto da emicrania cronica o cefalea tipo tensivo cronica. Viene definita CDH una cefalea presente per almeno 15 giorni al mese, per almeno tre mesi consecutivi, con durata di almeno 4 ore in assenza di trattamento. La CDH comprende una categoria di disturbi in cui sono incluse cefalee primarie e secondarie. Essa comprende: emicrania cronica, cefalea di tipo tensivo cronica, cefalea da uso eccessivo di farmaci, emicrania continua e cefalea quotidiana persistente *ab initio* (*new daily persistent headache*). Molti pazienti iniziano a manifestare emicrania episodica e assistono, nel tempo, alla sua evoluzione verso la cronicizzazione, ricordando bene quel periodo. Il concetto di CDH è stato sviluppato in anni recenti, ma è anche oggetto di ampio dibattito ed è ancora in attesa di un'adeguata classificazione. Molti pazienti con CDH hanno cefalea da eccessivo uso di farmaci (*medication-overuse headache*, MOH). La MOH è una cefalea cronica conseguente all'uso eccessivo di analgesici, triptani o altri composti per la cefalea acuta. La MOH deve essere chiaramente definita come un sottotipo distinto all'interno del concetto di cefalea cronica quotidiana e caratterizzata da specifiche esigenze di trattamento. Non tutti i pazienti con CDH sviluppano MOH, ma circa l'1-1,5% della popolazione con CDH fa eccessivo uso di farmaci sintomatici per il trattamento acuto della cefalea<sup>3,4</sup>. La MOH costituisce il risultato di una interazione tra uso eccessivo di un farmaco e suscettibilità individuale del paziente che conduce a una disabilità considerevole. La fisiopatologia somatica e i meccanismi psicologici della MOH sono quasi completamente sconosciuti. La MOH costituisce uno dei maggiori problemi di salute pubblica mondiale, sia per i potenziali effetti collaterali dovuti all'uso cronico ed eccessivo dei farmaci sintomatici a livello sistemico, sia per il significativo incremento della patologia nel corso degli ultimi 18 anni. Attualmente il

numero di pazienti che giungono all'osservazione del medico per questo disturbo è in crescita, in parte a causa del diffuso utilizzo di triptani. La MOH è diventata una delle principali sfide nel trattamento delle cefalee. La CDH associata con la MOH è molto comune e la MOH costituisce la forma più comune di CDH secondaria incontrata nella pratica clinica<sup>5,6</sup>.

### Aspetti epidemiologici

Un individuo adulto su cinquanta risulta affetto da MOH, cinque donne per ogni uomo<sup>7</sup>. Studi eseguiti in diversi paesi, suggeriscono una prevalenza della MOH di circa 1% negli adulti e di 0,5% negli adolescenti tra i 13 e 18 anni di età, nella popolazione generale<sup>8</sup>. La MOH prevale nella fascia d'età tra 40 e 50 anni ed è 3 volte maggiore nelle donne rispetto agli uomini<sup>9,10</sup>. Tra i pazienti di età superiore a 65 anni, i tassi di prevalenza variano tra 1% a Taiwan e 1,7% in Italia<sup>11,12</sup>. In Germania, la prevalenza a 6 mesi della MOH è risultata pari all'1,0% con una preponderanza tra le donne (74%) rispetto agli uomini (26%) e un'età media di 53 anni<sup>13</sup>. In una metanalisi di 29 studi, il rapporto tra donne e uomini risultava di 3,5:1, il 65% di 2.612 pazienti con MOH aveva emicrania, il 27% aveva cefalea di tipo tensivo e l'8% aveva cefalea mista o altro tipo di cefalea primaria<sup>14</sup>. Fra i pazienti con MOH vi sono maggiori probabilità di riscontrare un basso reddito e un minore livello di istruzione rispetto alla popolazione generale<sup>15</sup>. In generale, sono maggiori le probabilità che i pazienti che presentano emicrania e MOH, rispetto ai pazienti con emicrania episodica, siano di sesso femminile, abbiano livelli di istruzione inferiori, siano sposati, siano disoccupati, presentino remissione dell'emicrania durante la gravidanza, siano in menopausa, soffrano di stipsi, non assumano contraccettivi orali, facciano maggiore ricorso alle risorse sanitarie e siano in politerapia farmacologica<sup>16</sup>.

### Criteri diagnostici della MOH

Nel 2005 è stata pubblicata una nuova revisione di questi criteri diagnostici (Tab. I)<sup>1</sup>. Tali criteri sono ancora oggi validi, sebbene nel 2006 sia stata pubblicata un'ulteriore revisione indicata come

“Criteri in appendice” solo per scopi clinici (Tab. II)<sup>17</sup>. La seconda revisione dei criteri della MOH contenuti nella classificazione ICHD-II (Tab. II) è destinata per lo più a scopi di ricerca e di valutazione scientifica e può essere usata negli studi clinici, ma non per la diagnosi clinica di routine<sup>17</sup>.

## Quadri clinici

La cefalea primaria, che nella maggior parte dei casi porta alla MOH, è rappresentata dall'emicrania<sup>18-20</sup>. La MOH si manifesta principalmente in pazienti con cefalea primaria, come chiaramente

**Tabella I**

Cefalea da uso eccessivo di farmaci (8.2).

Criteri diagnostici	
<b>A</b>	Cefalea presente per $\geq 15$ giorni al mese che soddisfa i criteri C e D
<b>B</b>	Uso eccessivo regolare da $> 3$ mesi di uno o più farmaci che possono essere assunti per la terapia acuta e/o sintomatica della cefalea
<b>C</b>	La cefalea si è manifestata o è peggiorata nettamente durante l'uso eccessivo del/i farmaco/i
<b>D</b>	La cefalea si risolve o torna al quadro sintomatologico iniziale entro 2 mesi dalla sospensione del farmaco usato in maniera eccessiva
Sottotipi di cefalea da uso eccessivo di farmaci	
<b>Cefalea da uso eccessivo di ergotamina (8.2.1)</b>	
Assunzione regolare di ergotamina per $\geq 10$ giorni al mese, da $> 3$ mesi	
<b>Cefalea da uso eccessivo di triptani (8.2.2)</b>	
Assunzione regolare di triptani (qualsiasi formulazione) per $\geq 10$ giorni al mese, da $> 3$ mesi	
<b>Cefalea da uso eccessivo di analgesici (8.2.3)</b>	
Assunzione regolare di analgesici comuni per $\geq 15$ giorni al mese, da $> 3$ mesi	
<b>Cefalea da uso eccessivo di oppioidi (8.2.4)</b>	
Assunzione regolare di oppioidi per $\geq 10$ giorni al mese, da $> 3$ mesi	
<b>Cefalea da uso eccessivo di analgesici in combinazione (8.2.5)</b>	
Assunzione regolare di prodotti di combinazione di analgesici $\geq 10$ giorni al mese, da $> 3$ mesi	
<b>Cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici in combinazione (8.2.6)</b>	
Assunzione regolare di qualsiasi combinazione di ergotamina, triptani, analgesici o oppioidi per $\geq 10$ giorni al mese, da $> 3$ mesi, in assenza di uso eccessivo per le singole classi	
<b>Cefalea da uso eccessivo di altri farmaci (8.2.7)</b>	
Uso eccessivo regolare da $> 3$ mesi di un farmaco diverso da quelli sopra elencati	
Probabile cefalea da uso eccessivo di farmaci (8.2.8)	
<b>A</b>	Cefalea che soddisfa i criteri A, C e D per 8.2
<b>B</b>	Uso eccessivo di farmaci che soddisfa il criterio B per qualsiasi dei sottotipi 8.2.1-8.2.7
<b>C</b>	Una delle seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. il farmaco usato in maniera eccessiva non è ancora stato interrotto</li> <li>2. il farmaco usato in maniera eccessiva è stato interrotto entro i 2 mesi precedenti ma la cefalea non è ancora scomparsa o tornata al quadro sintomatologico iniziale</li> </ol>

**Tabella II**

Cefalea da uso eccessivo di farmaci (appendice 8.2).

Criteri diagnostici	
<b>A</b>	Cefalea presente per $\geq 15$ giorni al mese
<b>B</b>	Uso eccessivo regolare da $> 3$ mesi di uno o più farmaci che possono essere assunti per la terapia acuta e/o sintomatica della cefalea come definito nelle sottoforme di 8.2: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ergotamina, triptani, oppioidi o combinazione di farmaci analgesici per <math>\geq 10</math> giorni al mese in modo regolare, per <math>&gt; 3</math> mesi</li> <li>2. analgesici semplici o qualsiasi combinazione di ergotamina, triptani, analgesici o oppioidi per <math>\geq 15</math> giorni al mese in modo regolare, per <math>&gt; 3</math> mesi senza uso eccessivo di nessuna delle singole classi da sole</li> </ol>
<b>C</b>	La cefalea si è sviluppata o è nettamente peggiorata durante l'uso eccessivo del farmaco

te dimostrato per l'emicrania e la cefalea di tipo tensivo. Essa costituisce una cefalea cronica (cioè, per più di 15 giorni al mese), inizia generalmente in una fase della vita più precoce rispetto ad altri tipi di cefalea cronica<sup>18</sup>. I triptani e gli analgesici combinati sono caratterizzati dal più alto rischio di indurre MOH. Il disturbo ossessivo-compulsivo subclinico, secondo le valutazioni con la scala di Yale-Brown è più comune nei pazienti con MOH rispetto ai pazienti con emicrania episodica o cronica, come pure i disturbi d'ansia e dell'umore sono più frequenti nei pazienti con MOH e ciò potrebbe dipendere dalla comorbidità nota dell'emicrania e da disturbi psichiatrici diversi<sup>21</sup>.

## Farmaci responsabili della MOH

Attualmente i triptani sono i farmaci che maggiormente sviluppano MOH, almeno nei paesi più sviluppati<sup>22</sup>. Infatti, dopo l'avvento dei triptani negli anni '90, è apparso chiaro che la MOH non era soltanto dovuta all'eccessiva assunzione di derivati ergotaminici prescritti per l'emicrania, come si pensava all'inizio degli anni '80. Le manifestazioni cefalalgiche della MOH causata dai derivati ergotaminici sono più gravi di quelle causate dai triptani<sup>23,24</sup>. In linea di principio, tutti i farmaci per il trattamento in acuto dell'emicrania potrebbero causare MOH (cioè, derivati ergotaminici, barbiturici, triptani, analgesici semplici e combinati, oppioidi, benzodiazepine e forse anche la caffeina). L'assunzione regolare di semplici analgesici per 15 o più giorni al mese o di analgesici contenenti codeina, derivati ergotaminici o triptani per 10 o più giorni al mese può portare alla MOH<sup>2</sup>. La frequenza di assunzione è molto importante: basse dosi giornaliere costituiscono un rischio maggiore rispetto ad alte dosi settimanali di analgesici. I farmaci combinati sono in genere prodotti da banco e vengono frequentemente prescritti, il che si riflette nell'elevato uso di queste sostanze in tutti i pazienti con MOH. A tutt'oggi non vi sono evidenze che i farmaci combinati (in particolare quelli contenenti caffeina) abbiano maggiori probabilità di causare MOH rispetto alle sostanze singole<sup>25</sup>.

## Fisiopatologia

È possibile descrivere solo alcuni dei meccanismi associati a MOH o che predispongono i pazienti a questo disturbo, in quanto la fisiopatologia somatica e i meccanismi psicologici della patologia sono quasi completamente sconosciuti. La predisposizione a sviluppare la MOH dipende da preesistenti condizioni, e in particolare dalla presenza di emicrania e di cefalea di tipo tensivo. Infatti, pazienti affetti da malattia reumatica, in assenza di disturbi cefalalgici, non sviluppano cefalea cronica *de novo* in seguito a uso di analgesici assunti per i loro dolori<sup>26-28</sup>. Invece, se i pazienti affetti da malattia reumatica, presentavano predisposizione per l'emicrania, in seguito all'assunzione di analgesici manifestavano un cefalea cronica quotidiana che può essere classificata come MOH<sup>27,28</sup>. Sulla base di evidenze epidemiologiche è stata ipotizzata una predisposizione ereditaria alla MOH. Il rischio di MOH risulta triplicato in presenza di una storia familiare di MOH o di

abuso di sostanze come droghe o alcool<sup>16,29</sup>. Pazienti con MOH sono stati esaminati con studio PET – prima e tre settimane dopo la terapia di disintossicazione – e confrontati con controlli sani. Dopo la terapia di disintossicazione, il precedente ipometabolismo riscontrato prima della disintossicazione, a livello di talamo bilaterale, giro cingolato anteriore, insula/striato ventrale e lobo parietale inferiore destro, si normalizzava nei pazienti con MOH, ma non si osservavano cambiamenti dell'ipometabolismo della corteccia orbito-frontale<sup>30</sup>. Gli stessi risultati erano stati notati anche in altri tipi di dipendenza da sostanze e questo suggerisce ancora una volta che la MOH potrebbe essere causata da una suscettibilità all'uso eccessivo di farmaci. I pazienti con MOH presentavano solo una diminuzione non significativa della sostanza grigia nella corteccia orbito-frontale sinistra e nel mesencefalo destro<sup>31</sup>. Il fenomeno della sensibilizzazione centrale nella MOH rappresenta un nuovo settore di ricerca. Sono stati utilizzati metodi avanzati, come i potenziali corticali correlati al dolore, per rilevare l'effetto facilitante dell'elaborazione del dolore sovraspinale nei pazienti con MOH, che spariva dopo la terapia di disintossicazione.

## Trattamento

L'obiettivo del trattamento della MOH non deve essere soltanto quello di disintossicare i pazienti e fermare la cefalea cronica, ma anche migliorare la risposta ai farmaci utilizzati nelle fasi acute o di prevenzione<sup>32</sup>. In particolare, gli obiettivi da raggiungere nel trattamento sono quattro. Il primo è rappresentato dalla dissuefazione dei farmaci; il secondo è la risoluzione della MOH; il terzo è la revisione e l'inquadramento della cefalea primaria sottostante alla MOH (ad esempio emicrania o cefalea di tipo tensivo); il quarto è rappresentato dalla prevenzione delle recidive che si verificano in circa il 40% dei casi entro cinque anni, ed è molto probabile che la recidiva avvenga entro il primo anno dalla dissuefazione<sup>33,34</sup>. La sospensione graduale è consigliata per oppioidi, barbiturici e, in particolare, benzodiazepine per ridurre i sintomi di astinenza, costituiti da peggioramento della cefalea, nausea, vomito, ipotensione arteriosa, tachicardia, disturbi del sonno, agitazione, ansia e nervosismo. La cefalea da sospensione dei farmaci sembra avere minor durata nei pazienti che hanno assunto triptani (media 4,1 giorni) rispetto ai pazienti che hanno assunto ergotamina (media 6,7 giorni) o FANS (media 9,5 giorni)<sup>35</sup>. La cefalea da sospensione può essere trattata con naproxene 250 mg tre volte al giorno o 500 mg due volte al giorno<sup>36</sup>. Tuttavia, la maggior parte degli specialisti di cefalee è favorevole a un'interruzione brusca del farmaco analgesico, perché si ritiene che tale approccio sia associato a una rapida regressione del comportamento dolore-coping farmaco-indotto<sup>37</sup>. Le procedure di disassuefazione nei pazienti con MOH variano notevolmente e nessuno studio ha messo a confronto la sospensione brusca del trattamento con la sospensione graduale in lavori prospettici randomizzati. I pazienti con MOH utilizzati devono essere fortemente motivati e informati che il "trattamento" per la loro cefalea rappresenta, a sua volta la causa della loro frequente cefalea<sup>38</sup>.

## Bibliografia

- 1 Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, et al.; International Headache Society. *The international classification of headache disorders. 2<sup>nd</sup> edn (ICHD-II) - revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache*. Cephalalgia 2005;25:460-5.
- 2 Headache Classification Subcommittee of the International 5 Headache Society. *The international classification of headache disorders. 2<sup>nd</sup> edn*. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):9-160.
- 3 Castillo J, Munoz P, Guitera V, et al. *Epidemiology of chronic daily headache in the general population*. Headache 1999;39:190-6.
- 4 Lantéri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, et al. *Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France*. Pain 2003;102:143-9.
- 5 Rapoport A, Stang P, Gutterman DL, et al. *Analgesic rebound headache in clinical practice: data from a physician survey*. Headache 1996;36:14-9.
- 6 Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, et al. *Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation*. Headache 2002;42:575-81.
- 7 Diener H-C, Limmroth V. *Medication-overuse headache: a worldwide problem*. Lancet Neurol 2004;3:475-483.
- 8 Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. *The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide*. Cephalalgia 2007;27:193-210.
- 9 Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. *Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period*. Neurology 2006;66:1894-8.
- 10 Diener H-C, Katsarava Z. *Analgesic/abortive overuse and misuse in chronic daily headache*. Curr Pain Headache Rep 2001;5:545-50.
- 11 Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. *Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up*. Neurology 2000;54:314-19.
- 12 Principe M, Casini AR, Ferretti C, et al. *Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:377-81.
- 13 Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, et al. *Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany-the German DMKG headache study*. Cephalalgia 2009;30:207-13.
- 14 Kavuk I, Katsarava Z, Selekler M, et al. *Clinical features and therapy of medication overuse headache*. Eur J Med Res 2004;9:565-9.
- 15 Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, et al. *Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22718 adults in Norway*. Cephalalgia 2002;22:672-9.
- 16 Ferrari A, Leone S, Vergoni AV, et al. *Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine*. Headache 2007;47:65-72.
- 17 Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. *New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine*. Cephalalgia 2006;26:742-46.
- 18 Colas R, Munoz P, Temprano R, et al. *Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life*. Neurology 2004;62:1338-42.
- 19 Bigal ME, Lipton RB. *Excessive acute migraine medication use and migraine progression*. Neurology 2008;71:1821-8.
- 20 Dodick DW, Silberstein SD. *How clinicians can detect, prevent and treat medication overuse headache*. Cephalalgia 2008;28:1209-17.
- 21 Cupini LM, De Murtas M, Costa C, et al. *Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication-overuse headache*. Headache 2009;49:1005-13.
- 22 Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. *Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study*. Headache 2008;48:1157-68.
- 23 Evers S, Gralow I, Bauer B, et al. *Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiologic study*. Clin Neuropharmacol 1999;22:201-6.
- 24 Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. *Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs*. Neurology 2002;59:1011-4.
- 25 Feinstein AR, Heinemann LA, Dalessio D, et al. *Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation*. Clin Pharmacol Ther 2000;68:457-67.
- 26 Lance F, Parkes C, Wilkinson M. *Does analgesic abuse cause headaches de novo?* Headache 1988;28:61-2.
- 27 Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA. *Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine*. Headache 2001;41:303-9.
- 28 Bahra A, Walsh M, Menon S, et al. *Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics?* Headache 2003;43:179-90.
- 29 Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, et al. *Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification*. Headache 2008;48:412-8.
- 30 Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. *Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine*. Brain 2006;129:543-50.
- 31 Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al. *Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache*. Neurology 2005;65:1483-6.
- 32 Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. *Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness*. Cephalalgia 2006;26:1192-8.
- 33 Schnider P, Aull S, Baumgartner C, et al. *Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five-year follow-up*. Cephalalgia 1996;16:481-5.
- 34 Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, et al. *Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study*. Cephalalgia 2005;25:12-5.
- 35 Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, et al. *Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs*. Neurology 2001;57:1694-8.
- 36 Hering R, Steiner TJ. *Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs*. Lancet 1991;337:1442-3.
- 37 Rossi P, Jensen R, Nappi G, et al.; the COMOESTAS Consortium. *A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence*. J Headache Pain 2009;10:407-17.
- 38 Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. *Guidelines for all healthcare professionals in the 1 diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication-overuse headache*. 3<sup>rd</sup> edn. 2007. [http://216.25.88.43/upload/NS\\_BASH/BASH\\_guidelines\\_2007.ddf](http://216.25.88.43/upload/NS_BASH/BASH_guidelines_2007.ddf)