



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL
FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA

Gli anticorpi monoclonali anti-CGRP nella profilassi
dell'emicrania: efficacia, sicurezza e prospettive
terapeutiche.

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Annalisa Barbieri

Correlatore:

Chiar.ma Prof.ssa Nicoletta Marchesi

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di

Laura Bushi

Matricola n° 480678

Anno Accademico 2025/2026

*Alla mia cara nonna,
il destino ci ha separate,
ma il tuo amore continua a vivere in me.*

*Ai mei genitori,
a voi dedico questo traguardo.*

*A mio fratello,
per la stima e l'affetto che ci legano,
ti auguro di realizzare ogni tuo sogno.*

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1 – DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE SECONDO L'INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS, 3RD EDITION (ICHD-3)	5
1.1 LE CEFALEE PRIMARIE	8
1.2 LE CEFALEE SECONDARIE	8
1.3 NEUROPATIE DOLOROSE CRANIALI	9
CAPITOLO 2 – EMICRANIA E COMPLICANZE	11
2.1 EMICRANIA SENZA AURA	12
2.2 EMICRANIA CON AURA	13
2.3 COMPLICANZE DELL'EMICRANIA	15
2.4 DIAGNOSI	17
2.5 IMPATTO SOCIO-ECONOMICO	19
CAPITOLO 3 – FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA E DELL'AURA EMICRANICA	21
3.1 MECCANISMI NEUROVASCOLARI: INFIAMMAZIONE NEUROGENA E RUOLO DELLA VASODILATAZIONE	22
3.2 DEPRESSIONE CORTICALE PROPAGATA (CORTICAL SPREADING DEPRESSION, CSD)	24
3.3 RUOLO DEL CGRP (CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE, PEPTIDE CORRELATO AL GENE DELLA CALCITONINA)	26
3.4 PITUITARY ADENYLATE CYCLASE-ACTIVATING POLYPEPTIDE (PACAP)	28
3.5 CONNESSIONI TRA IL SISTEMA TRIGEMINO-VASCOLARE E L'AURA	29
CAPITOLO 4 – TRATTAMENTI FARMACOLOGICI	31
4.1 TERAPIA SINTOMATICA	31
4.1.1 Analgesici	31
4.1.2 Triptani	32
4.1.3 Antiemetici	34
4.2 TERAPIE PREVENTIVE TRADIZIONALI	34
4.2.1 Beta-bloccanti	35
4.2.2 Antiepilettici	36
4.2.3 Antidepressivi triciclici	37
4.3 NUOVE TERAPIE SINTOMATICHE E PREVENTIVE: DITANI E GEPANTI	37
CAPITOLO 5 – NUOVE TERAPIE PER IL TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA CON ANTICORPI MONOCLONALI	40
5.1 ANTICORPI MONOCLONALI APPROVATI	45
5.1.1 Erenumab: primo antagonista del recettore CGRP	48
5.1.2 Fremanezumab: l'approccio alla neutralizzazione del CGRP	50
5.1.3 Galcanezumab: un trattamento mirato per l'emicrania	52
5.1.4 Eptinezumab: infusione endovenosa per il controllo del CGRP	57
CAPITOLO 6 – EFFICACIA E SICUREZZA DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI	61
6.1 SICUREZZA E TOLLERABILITÀ: EVENTI AVVERSI E CONTROINDICAZIONI	62
6.2 CONFRONTO TRA ANTICORPI MONOCLONALI E TERAPIE TRADIZIONALI	65

CAPITOLO 7 – IMPATTO SULL’ADERENZA TERAPEUTICA E SULLA QUALITÀ DI VITA.....	68
7.1 NUOVE RICERCHE E APPROCCI COMBINATI	70
CONCLUSIONI.....	73
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	75

INTRODUZIONE

Il mal di testa è un'esperienza comune, che colpisce almeno una volta nella vita circa il 90% degli individui. Tuttavia, quando si considerano le forme croniche o frequenti, l'impatto è maggiore: il 15% della popolazione accusa dolori mensili, il 4% soffre di attacchi per almeno 15 giorni al mese e l'1-2% deve affrontare episodi quotidiani. (1)

Le cefalee primarie, come l'emicrania, rappresentano una categoria di disturbi che non possono essere attribuiti a specifiche patologie sottostanti. In particolare, l'emicrania è caratterizzata da episodi ricorrenti di dolore pulsante, spesso localizzato su un lato della testa, accompagnati da sintomi quali nausea, vomito, fotofobia, fonofobia, nervosismo, brividi. Il dolore e i sintomi associati all'attacco emicranico presentano una variabilità soggettiva sia nella durata che nell'intensità, ma condividono il comune denominatore di aggravarsi con il movimento.

Nonostante la sua fisiopatologia non sia ancora completamente chiarita, si ritiene che l'emicrania abbia un'origine multifattoriale che combina predisposizioni genetiche con fattori ambientali.

Per un trattamento efficace, è fondamentale un approccio su due fronti: da un lato, la gestione degli attacchi acuti tramite farmaci, dall'altro, la prevenzione per ridurre frequenza e intensità dei sintomi. Questo richiede anche un cambiamento dello stile di vita del paziente, che deve essere educato a gestire i fattori scatenanti.

Ciononostante, i pazienti incontrano difficoltà ad ottenere una diagnosi accurata e un trattamento adeguato, sia per la scarsa empatia del medico curante sia per le barriere economiche e logistiche. I centri cefalee, sebbene specializzati, non sono sempre facilmente accessibili, lasciando molti pazienti senza supporto adeguato.

Si auspica che in un futuro un numero sempre maggiore di persone possa accedere a diagnosi e terapie tempestive, contribuendo così a ridurre l'impatto delle cefalee sulla disabilità, un traguardo fondamentale per la salute pubblica.

Gli anticorpi monoclonali, presentati in questo elaborato, rappresentano una nuova frontiera terapeutica, mirata al pathway del peptide correlato al gene della

calcitonina (CGRP), che svolge un ruolo cruciale nella fisiopatologia dell'emicrania.

Questa tesi si pone l'obiettivo di analizzare i trattamenti sintomatici e preventivi per l'emicrania focalizzando l'attenzione sull'utilizzo degli anticorpi monoclonali, i quali vengono somministrati una volta al mese, esaminandone l'efficacia, la sicurezza e il potenziale impatto clinico, in un contesto farmacologico e socio-economico.

Capitolo 1 – Definizione e classificazione secondo l'International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3)

Le cefalee rappresentano disturbi dolorosi, ricorrenti o cronici, estremamente comuni nella popolazione generale.

Con il termine cefalea, dal greco *κεφαλαία*, che significa testa, si intende una sensazione molesta o dolorosa, circoscritta o diffusa, continua, intermittente o sporadica, che interessa il capo. (2)

I primi documenti che riportano riferimenti concreti a una forma di cefalea associata a disturbi visivi risalgono al 3000 a.C. e provengono dalla Mesopotamia.

Ippocrate fu il primo a descrivere in modo preciso l'emicrania con aura, che regredisce dopo il vomito. Tuttavia, sarà necessario aspettare fino all'arrivo di Areteo di Cappadocia, il quale descrive in modo chiaro il tipico modello di dolore unilaterale, nausea e vomito che contraddistingue l'emicrania, da lui chiamata *heterocrania*.

A Galeno si devono sia il termine emicrania, che mantiene ancora oggi l'efficacia descrittiva originale, sia una delle prime teorie eziopatogeniche secondo cui gli attacchi erano provocati dalla bile gialla. Il termine emicrania, indicante un disturbo doloroso unilaterale della testa accompagnato da nausea, vomito e fotofobia, rimarrà sostanzialmente invariato.

Grazie ai progressi nelle tecniche di neuroimaging, attualmente iniziamo a considerare le cefalee primarie come patologie complesse che coinvolgono un insieme di strutture nervose centrali, denominata matrice del dolore, e può essere scatenata da fattori genetici, ambientali o comportamentali.

Nel tempo sono stati introdotti vari sistemi di classificazione per le cefalee.

Il più recente è l'ICHD-3: *La Classificazione Internazionale delle Cefalee*, illustrata nella figura 1 e 2, redatto dalla International Headache Society e approvato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Questa classificazione è di tipo gerarchico e ha l'obiettivo di supportare gli operatori sanitari nel riconoscere il tipo di cefalea che colpisce ciascun paziente, per permettere una diagnosi accurata e terapie appropriate.

Ai primi livelli della diagnostica ICHD-3 sono definiti 14 gruppi: i primi 4 sono associati alle cefalee primarie, i gruppi dal 5 al 12 riguardano le cefalee secondarie, mentre gli ultimi due il 13 e 14 trattano le neuropatie dolorose craniali, altri dolori faciali e altre cefalee. Al termine della classificazione, è presente un'appendice per la pratica clinica, che include criteri diagnostici sia per nuove entità, sia criteri alternativi per patologie note come l'emicrania senza aura o la cefalea tensiva. (3)

È fondamentale che tutti i medici sappiano effettuare diagnosi di primo e secondo livello, lasciando invece la codifica delle entità di terzo e quarto livello agli specialisti.

Di seguito si riporta il sistema di classificazione ICHD:

A1	Emicrania
A1.1	Emicrania senza aura
A1.1.1	Emicrania senza aura mestruale pura
A1.1.2	Emicrania senza aura correlata alle mestruazioni
A1.1.3	Emicrania senza aura non mestruale
A1.2	Emicrania con aura
A1.2.0.1	Emicrania con aura mestruale pura
A1.2.0.2	Emicrania con aura correlata alle mestruazioni
A1.2.0.3	Emicrania con aura non mestruale
A1.3	Emicrania cronica (criteri alternativi)
A1.3.1	Emicrania cronica con periodi liberi dal dolore
A1.3.2	Emicrania cronica con dolore continuo
A1.4	Complicanze dell'emicrania
A1.4.5	Stato di aura emicranica
A1.4.6	Vista a fiocchi di neve (Visual snow)
A1.6	Sindromi episodiche che possono essere associate all'emicrania
A1.6.4	Colica infantile
A1.6.5	Emiplegia alternante dell'infanzia
A1.6.6	Emicrania vestibolare
A2.	Cefalea di tipo tensivo (criteri alternativi)
A2.1	Cefalea di tipo tensivo episodica sporadica (criteri alternativi)
A2.2	Cefalea di tipo tensivo episodica frequente (criteri alternativi)
A2.3	Cefalea di tipo tensivo cronica (criteri alternativi)

Figura 1-Classificazione internazionale delle cefalee

A3.	Cefalee autonomico-trigeminali (TACs)
A3.1	Cefalea a grappolo (criteri alternativi)
A3.2	Hemicrania parossistica (criteri alternativi)
A3.3	Attacchi di cefalea unilaterale nevralgiforme di breve durata (Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks) (criteri alternativi)
A3.4	Hemicrania continua (criteri alternativi)
A3.6	Cefalea autonoma trigeminale indifferenziata
A4.	Altre cefalee primarie
A4.11	Epicrania fugax
A5.	Cefalea attribuita a trauma o lesione cranica e/o cervicale
A5.1	Cefalea acuta attribuita a trauma cranico
A5.1.1.1	Cefalea acuta ad esordio tardivo attribuita a trauma cranico moderato o severo
A5.1.2.1	Cefalea acuta ad esordio tardivo attribuita a trauma cranico lieve
A5.2	Cefalea persistente attribuita a trauma cranico
A5.2.1.1	Cefalea persistente ad esordio tardivo attribuita a trauma cranico moderato o severo
A5.2.2.1	Cefalea persistente ad esordio tardivo attribuita a trauma cranico lieve
A5.7	Cefalea attribuita a radiocirurgia cerebrale
A5.8	Cefalea acuta attribuita ad altro trauma o lesione cranica e/o cervicale
A5.9	Cefalea persistente attribuita ad altro trauma o lesione cranica e/o cervicale
A6.	Cefalea attribuita a patologia vascolare cranica e/o cervicale
A6.10	Cefalea persistente attribuita a pregressa patologia vascolare cranica e/o cervicale
A7.	Cefalea attribuita a patologia intracranica non vascolare
A7.6	Cefalea attribuita a crisi epilettica
A7.6.3	Cefalea post-terapia elettroconvulsiva
A7.9	Cefalea persistente attribuita a pregressa patologia intracranica non vascolare
A8.	Cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione
A8.4	Cefalea persistente attribuita a pregresso uso o esposizione ad una sostanza
A9.	Cefalea attribuita ad infezione
A9.1	Cefalea attribuita ad infezione intracranica
A9.1.3.3	Cefalea persistente attribuita a pregressa infezione fungina o ad altra infezione parassitaria intracranica
A9.3	Cefalea attribuita ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
A10.	Cefalea attribuita a disturbo dell'omeostasi
A10.7	Cefalea e/o dolore cervicale attribuiti ad ipotensione ortostatica (posturale)
A10.8	Cefalea attribuita ad altro disturbo dell'omeostasi
A10.8.1	Cefalea attribuita a viaggio spaziale
A10.8.2	Cefalea attribuita ad altro disturbo metabolico o sistemico
A10.9	Cefalea persistente attribuita a pregresso disturbo dell'omeostasi
A11.	Cefalea o dolore facciale attribuiti a disturbi di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture faciali o cervicali
A11.2	Cefalea attribuita a disturbi del collo
A11.2.4	Cefalea attribuita a radicolopatia cervicale superiore
A11.2.5	Cefalea attribuita a dolore cervicale miofasciale
A11.3	Cefalea attribuita a disturbi oculari
A11.3.5	Cefalea attribuita ad eteroforia o eterotropia
A11.5	Cefalea attribuita a disturbi del naso o dei seni paranasali
A11.5.3	Cefalea attribuita a disturbi della mucosa nasale, dei turbinati o del setto nasale
A12.	Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico
A12.3	Cefalea attribuita a disturbo depressivo
A12.4	Cefalea attribuita a disturbo d'ansia da separazione
A12.5	Cefalea attribuita a disturbo di panico
A12.6	Cefalea attribuita a fobia specifica
A12.7	Cefalea attribuita a disturbo d'ansia sociale (fobia sociale)
A12.8	Cefalea attribuita a disturbo d'ansia generalizzato
A12.9	Cefalea attribuita a disturbo da stress post-traumatico (DSPT)

Figura 2-Classificazione internazionale delle cefalee

Dopo questa classificazione, risulta evidente quanto sia complesso orientarsi in questa vasta materia. Tuttavia, una classificazione così gerarchica e dettagliata si dimostra particolarmente preziosa in cui la diagnosi non sia chiara.

1.1 Le cefalee primarie

Le cefalee primarie rappresentano un gruppo di disturbi che non sono causati da una patologia sottostante identificabile, ma costituiscono malattie a sé stanti.

Tra queste, le forme principali includono:

- Eemicrania, colpisce il 14,4% della popolazione mondiale, con una prevalenza tre volte superiore nelle donne rispetto agli uomini.
- Cefalea di tipo tensivo, è una delle forme più comuni di cefalea primaria, con una prevalenza che varia tra il 46% e 78% nella popolazione generale, risultando leggermente più frequente nelle donne. Può comparire a qualsiasi età, ma si osserva più spesso prima dei 40 anni.
- Cefalea a grappolo e altre cefalee autonome trigeminali, si tratta di forme rare, tipiche soprattutto dell'età adulta. (4)

Questi disturbi si manifestano senza una causa organica evidente e possono essere influenzati da diversi fattori come stress, fumo, alcol, privazione del sonno, fluttuazioni ormonali, alcuni alimenti come vino, caffè, formaggi.

Queste forme possono essere classificate come episodiche e croniche.

La forma episodica si verifica con una frequenza inferiore ai 15 giorni al mese caratterizzate da episodi occasionali o sporadici, mentre la forma cronica si manifesta per più di sei mesi con una frequenza di almeno 15 giorni al mese.

Sebbene non tutte le cefalee primarie tendono a cronicizzarsi, l'emicrania è quella che mostra maggiore propensione in tal senso.

L'approccio terapeutico si concentra sul controllo dei sintomi, sulla prevenzione degli episodi dolorosi e sul miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

1.2 Le cefalee secondarie

Le cefalee secondarie, definite anche come “cefalee di nuova insorgenza”, si manifestano in stretta concomitanza temporale con un evento noto per essere una causa scatenante.

La diagnosi richiede l'identificazione di una condizione o patologia specifica che deve presentarsi in correlazione temporale con la cefalea e migliorare o

risolversi entro tre mesi, o in un periodo più breve, una volta eliminato o risolto spontaneamente il fattore scatenante.

Le cefalee secondarie rappresentano circa il 20% di tutte le tipologie di mal di testa. (4)

Le cause della cefalea secondaria possono essere molteplici, tra queste troviamo: quelle legate a traumi del capo e del collo, a disturbi vascolari cranici o cervicali, a condizioni intracraniche non di origine vascolare, all'assunzione o alla sospensione di sostanze, a infezioni craniche, a squilibri dell'omeostasi, a problematiche di natura oftalmologica o otorinolaringoiatrica, e a disturbi psichiatrici.

1.3 Neuropatie dolorose craniali

Le neuropatie sono un insieme di condizioni dolorose parossistiche che colpiscono la regione del capo e si presentano raramente nella pratica clinica. Si differenziano in base al nervo interessato e alla relativa area cutanea di innervazione. Nonostante questa variabilità, condividono alcune caratteristiche comuni: dolore unilaterale, attacchi brevi e ricorrenti, una sensazione dolorosa descritta come superficiale e simile a una “scossa elettrica”. (4)

Tra le più comuni ritroviamo: la nevralgia del trigemino, la nevralgia del glossofaringeo, nevralgia del nervo intermedio.

I dolori neuropatici facciali possono essere suddivisi in categorie specifiche in base alle loro caratteristiche cliniche e alla causa sottostante.

Questo approccio si basa sulla necessità di identificare inizialmente il gruppo diagnostico principale più appropriato per il tipo di dolore del paziente, per poi approfondire con strumenti diagnostici che consentano di determinare l'eziologia, i tipi e i sottotipi del disturbo. A seguire, vengono stabilite le opzioni terapeutiche più adeguate.

Esistono diversi criteri per classificare questi dolori:

- a. Sindromica: nevralgia o neuropatia
- b. Localizzazione: dolore neuropatico centrale o periferico
- c. Eziologia: classica, idiopatica o secondaria.

Il dolore neuropatico può avere una causa evidente, come un'infezione da virus varicella-zoster o un'anomalia strutturale rilevabile tramite imaging: in questi casi si parla di dolore secondario, attribuibile ad una causa specifica. Tuttavia, in alcune situazioni, non è possibile identificare alcuna causa apparente. Per quanto riguarda le nevralgie del trigemino, del glossofaringeo e dell'intermedio, il termine "classica" si utilizza quando l'imaging o l'intervento chirurgico rivelano la presenza di una compressione vascolare sui nervi coinvolti. Va notato che, tecnicamente, le nevralgie classiche rientrano tra quelle secondarie, ma vengono considerate separatamente dalle altre cause per via delle diverse opzioni terapeutiche disponibili e delle possibili differenze nella fisiopatologia nervosa (3).

Capitolo 2 – Emicrania e complicanze

L'emicrania è una patologia neurologica complessa con una componente genetica, caratterizzata da episodi di mal di testa di intensità da moderata a severa, generalmente localizzati su un solo lato della testa e spesso accompagnati da nausea e ipersensibilità a luce e rumori.

Questi episodi, noti come attacchi di emicrania, possono protrarsi per diverse ore o addirittura giorni, compromettendo le attività quotidiane e la qualità della vita. È una condizione molto diffusa, interessando circa il 12% della popolazione. Ogni anno, si riscontra in circa il 17% delle donne e nel 6% degli uomini. Nei bambini, è più comune tra le femmine rispetto ai maschi. La sua incidenza aumenta durante la pubertà, raggiunge il massimo tra i 35 e 39 anni e tende a ridursi con l'invecchiamento, specialmente dopo la menopausa.

Questa patologia ha una componente ereditaria: se uno dei due genitori soffre di emicrania, la probabilità che i figli la sviluppino è del 40%, percentuale che sale al 75% se entrambi i genitori ne soffrono.

A livello globale, l'emicrania è più frequente in Nord America, seguita da Sud America, America Centrale, Europa, Asia e Africa. È considerata la seconda causa principale di disabilità nel mondo.

I fattori che possono scatenare un attacco variano da persona a persona e includono:

- Stress
- Fluttuazioni ormonali
- Influenze ambientali
- Alterazioni del ritmo sonno-veglia
- Odori
- Dolore al collo
- Esposizione alle luci
- Fumo e alcol
- Calo di zuccheri dovuto ad un digiuno prolungato
- Alimenti quali: caffè, cioccolato, vino, formaggi
- Postura scorretta

Le emicranie vengono suddivise in diversi sottotipi secondo la classificazione stabilita dal comitato per la classificazione delle cefalee della International Headache Society, e sono:

- Emicrania senza aura, che si manifesta con attacchi di mal di testa ricorrenti che possono durare dalle 4 alle 72 ore.
- Emicrania con aura, la quale si caratterizza per la comparsa di sintomi unilaterali, come disturbi visivi, sensitivi, motori, del linguaggio. Questi sintomi precedono l'insorgenza della cefalea.
- Emicrania cronica, che si diagnostica quando il mal di testa è presente per almeno 15 giorni al mese, per un periodo superiore a 3 mesi.

L'emicrania può causare alcune complicanze, alcune delle quali particolarmente debilitanti. Una di queste è lo *status migrainosus*, una forma grave di emicrania in cui l'attacco si prolunga oltre le 72 ore, causando un forte impatto sulla qualità della vita.

Un'altra possibile complicanza è l'aura persistente senza infarto, una condizione in cui i sintomi dell'aura continuano per più di una settimana senza segni di danno cerebrale rilevabili agli esami di neuroimaging.

In alcuni casi, l'emicrania può essere associata a un infarto emicranico, in cui i sintomi dell'aura sono accompagnati da un'ischemia cerebrale documentata.

Inoltre, nelle persone soggette a crisi epilettiche, un attacco di emicrania con aura può occasionalmente causare una crisi epilettica (5)

2.1 Emicrania senza aura

Come risulta dal sistema di Classificazione ICHD, esistono numerosi tipi di emicrania e l'emicrania senz'aura è una delle varianti più diffuse.

L'emicrania senz'aura si manifesta con un dolore pulsante unilaterale, che si sviluppa gradualmente nella regione anteriore della testa o su un lato, sebbene siano presenti anche forme bilaterali. Successivamente, il dolore può spostarsi e intensificarsi, fino a creare una sensazione di forte pulsazione che coinvolge anche la fronte e le tempie. Gli attacchi di emicrania hanno una durata molto variabile, da qualche ora a diversi giorni, e possono manifestarsi con una frequenza altrettanto variabile, da pochi episodi annuali a 5 crisi settimanali. (3)

I sintomi che accompagnano l'emicrania possono essere nausea, vomito, lampi visivi, fotofobia, fonofobia, sudore, disturbi intestinali e tachicardia.

In alcuni casi, prima dell'attacco vero e proprio, si manifestano sintomi premonitori ricorrenti, come affaticamento, sonnolenza, irritabilità e cambiamenti d'umore.

I sintomi legati all'emicrania variano notevolmente da persona a persona sia in termini di durata che di intensità, ma hanno in comune il peggioramento con il movimento.

Durante la crisi, il paziente è costretto a riposare in un ambiente tranquillo e lontano da luci e rumori fino alla scomparsa completa dei sintomi, che in media avviene entro 72 ore dall'inizio. Questa condizione causa una disabilità temporanea ma totale, incidendo su ogni aspetto della vita quotidiana, dal lavoro alle relazioni sociali e familiari.

2.2 Emicrania con aura

Il 20% dei pazienti che soffrono di emicrania può manifestare l'aura, la quale può presentarsi con sintomi transitori, se di breve durata, oppure con un andamento progressivo, caratterizzato da variazioni nella forma, nell'estensione o nella posizione all'interno del campo visivo.

La comparsa della cefalea è preceduta o accompagnata dall'aura, ovvero una serie di sintomi neurologici transitori che coinvolgono la vista, la sensibilità, il linguaggio o la funzione motoria.

Studi recenti di neurofisiologia e neuroimaging hanno evidenziato che la depressione coricale propagata è il principale meccanismo alla base dell'aura, anche se la sua origine esatta rimane ancora sconosciuta. Tuttavia, è noto che l'ipotalamo gioca un ruolo chiave nell'innescare degli attacchi emicranici.

L'aura emicranica tipica, caratterizzata da sintomi visivi, sensitivi o del linguaggio si verifica prima o durante il mal di testa ed è considerata un segno distintivo dell'emicrania, sebbene sia presente solo in una minoranza di pazienti (15-20%).

Tra le diverse forme di aura, la più comune è quella visiva, riscontrata in oltre il 90% dei pazienti con emicrania con aura. Questa si manifesta frequentemente

come una figura a zig-zag, che compare vicino al punto di fissazione visiva, si allarga progressivamente e assume una forma convessa con un bordo scintillante e angolato. Questo fenomeno visivo lascia dietro di sé delle aree di visione ridotta o assente, che possono variare in intensità.

Nei bambini e negli adolescenti, possono comparire manifestazioni visive bilaterali meno tipiche, che potrebbero comunque rientrare tra le aure emicraniche.

Un'altra manifestazione comune è l'aura sensitiva, che si manifesta con formicolii che si diffondono lentamente dalla zona di origine e possono interessare una parte del corpo, il viso o la lingua. In alcuni casi, il formicolio è seguito da una sensazione di intorpidimento, che in alcuni pazienti può essere l'unico sintomo presente. Quando più sintomi di aura si susseguono, solitamente l'ordine più comune è quello che prevede prima disturbi visivi, poi sensitivi e infine difficoltà nel linguaggio, anche se sono state osservate diverse varianti nella sequenza dei sintomi.

Nella maggior parte dei casi, l'aura dura circa un'ora, sebbene i sintomi motori possano persistere per un periodo più lungo. (6)

In alcuni pazienti, l'aura può manifestarsi senza essere seguita da alcun episodio di cefalea.

Questa condizione si presenta in forma isolata nel 4% dei pazienti con diagnosi di emicrania e, nel corso della vita, può manifestarsi in circa il 38% di color che soffro o di emicrania con cefalea. Inoltre, può sorgere in età avanzata, condizione nota come accompagnamento emicranico a esordio tardivo. Le aure tipiche senza cefalea possono assumere forme diverse, ma le più comuni sono l'aura visiva e l'aura del tronco encefalico, entrambe senza cefalea.

Diversi studi hanno riportato che alcuni pazienti inizialmente sperimentano episodi di emicrania con aura, seguiti successivamente da episodi di sola aura, con un periodo intermedio in cui la cefalea diventa meno intensa o frequente. (7) Infine abbiamo l'emicrania retinica, una rara condizione che può provocare una temporanea perdita della vista in un solo occhio. In alcuni casi, questa condizione è stata associata a una compromissione visiva monoculare permanente.

2.3 Complicanze dell'emicrania

Alcune complicanze acute dell'emicrania necessitano di un intervento immediato per una corretta diagnosi e trattamento. Tra queste rientrano lo *status migrainosus*, l'infarto emicranico, l'aura prolungata senza danno ischemico e le crisi epilettiche indotte dall'aura emicranica.

Lo stato emicranico (*status migrainosus*) è una forma grave e persistente di emicrania che dura da almeno 72 ore senza miglioramenti. Circa il 20% dei pazienti con emicrania può sviluppare questa condizione, che è associata a un peggioramento della qualità di vita e a un aumento della disabilità. Data la sua elevata probabilità di recidiva e il rischio di trasformazione in emicrania cronica, è essenziale identificarlo rapidamente per avviare il trattamento più adeguato e considerare strategie di prevenzione. (8)

Le ricerche epidemiologiche hanno evidenziato un legame tra l'emicrania con aura e un maggiore rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, in particolare l'ictus ischemico. Una recente meta-analisi ha stimato che le persone con emicrania con aura presentano un rischio di ictus ischemico superiore di circa il 56% rispetto alla popolazione generale. (9)

Al contrario, chi soffre di emicrania senza aura non mostra un aumento del rischio di ictus, suggerendo che il fenomeno dell'aura possa essere un fattore chiave nella predisposizione all'ictus ischemico.

Inoltre, l'emicrania, indipendentemente dalla presenza di aura, è stata associata a un incremento del rischio di patologie cardiache, tra cui infarto del miocardio, angina e necessità di interventi di rivascolarizzazione coronarica. Tuttavia, un recente studio condotto su una popolazione danese ha suggerito che questo rischio sia particolarmente evidente nei pazienti con aura, mentre in quelli senza aura l'associazione è meno pronunciata.

Non è ancora chiaro quale sia il meccanismo alla base di questa correlazione, ma è interessante notare che l'emicrania con aura rappresenta un fattore di rischio più significativo nei soggetti giovani senza altri fattori predisponenti, come ipertensione o diabete. Ciò potrebbe indicare l'esistenza di una predisposizione genetica o di anomalie fisiologiche comuni che favoriscono sia l'aura emicranica sia il rischio cardiovascolare. Tra le ipotesi più accreditate vi sono alterazioni

della funzionalità endoteliale e una maggiore predisposizione alla coagulazione. Inoltre, è stato osservato che i pazienti con emicrania con aura hanno un'associazione più forte con la presenza di lesioni della sostanza bianca cerebrale rispetto a quelli con emicrania senza aura, suggerendo un possibile coinvolgimento delle alterazioni microvascolari sia nello sviluppo dell'aura che nell'aumento del rischio di ictus.

Un'altra teoria suggerisce che gli episodi di aura emicranica possano in qualche modo aumentare il rischio cardiovascolare. Questa ipotesi è supportata dall'osservazione che una diagnosi recente di emicrania è associata a un rischio cardiovascolare maggiore rispetto a una diagnosi fatta in passato. Inoltre, alcuni studi indicano che una maggiore frequenza degli attacchi possa essere correlata a un rischio cardiovascolare più alto, anche se il parametro considerato è di almeno un episodio al mese.

Sebbene il legame fisiopatologico tra emicrania e patologie cardiovascolari non sia ancora completamente compreso, le evidenze mostrano chiaramente che l'emicrania con aura comporta un rischio cardiovascolare aumentato, mentre per l'emicrania senza aura questa associazione è meno evidente o del tutto assente. Questo rafforza l'idea che esistano differenze sostanziali tra le due forme di emicrania. (10)

L'aura persistente senza infarto è una condizione in cui i sintomi dell'aura emicranica si protraggono per almeno una settimana senza segni di danno cerebrale. In questi, casi è essenziale che i medici eseguano esami di imaging cerebrale per escludere un possibile ictus. Tuttavia, sia l'aura persistente senza infarto che l'infarto emicranico sono complicanze estremamente rare. L'infarto emicranico ha un'incidenza compresa tra 1,44 e 3,36 casi ogni 100.000 adulti con emicrania all'anno rappresenta meno dello 0,5% di tutti gli ictus diagnosticati.

La migralepsia, crisi epilettiche scatenate dall'emicrania, è una condizione rara in cui un attacco epilettico si verifica durante l'aura emicranica o entro un'ora dalla sua scomparsa. Poiché sia l'aura emicranica che le crisi epilettiche possono causare sintomi simili, come percezioni visive anomale, distinguerle può essere difficile. Le crisi epilettiche che coinvolgono la regione occipitale possono

somigliare all'aura emicranica o addirittura presentarsi insieme ad essa. Per questo motivo, in caso di sospetto di crisi epilettica scatenata dall'aura, è opportuno consultare un neurologo. (8)

Le ricerche hanno evidenziato un possibile legame tra il forame ovale pervio (PFO) e l'emicrania con aura. Si stima che fra i pazienti con questa forma di emicrania, la presenza di un PFO sia compresa tra il 40% e 60%, rispetto al 20-30% della popolazione adulta.

Per anni si è discusso sull'opportunità di chiudere il PFO nei pazienti con emicrania con aura, considerando la possibilità che ciò potesse alleviare i sintomi. Tuttavia, i risultati degli interventi di chiusura sono stati incoerenti. I primi studi suggerivano un possibile beneficio, ma erano metodologicamente deboli, mentre le ricerche cliniche più recenti e rigorose non hanno confermato alcun miglioramento significativo.

Alla luce delle evidenze attuali, è stato chiaramente stabilito che la chiusura del PFO non è indicata come trattamento per l'emicrania, né per i pazienti con aura né per quelli senza. (11)

2.4 Diagnosi

La Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC) ha pubblicato le “Linee Guida per la Diagnosi e la terapia delle Cefalee Primarie”.

Secondo queste indicazioni, il trattamento dell'emicrania si articola in tre fasi principali:

1. Riconoscere i fattori che scatenano o favoriscono gli attacchi.
2. Adottare misure precauzionali per ridurre il rischio di crisi.
3. Identificare una terapia efficace, sia sintomatica che preventiva.

Durate tutte queste fasi, è fondamentale monitorare il paziente per alcuni mesi attraverso un diario personale, in cui il paziente stesso annota dettagli relativi agli attacchi, tra cui:

- Frequenza e intensità degli episodi
- Durata delle crisi e grado di dolore percepito
- Data e ora di insorgenza
- Descrizione del dolore

- Farmaci assunti
- Cibi e bevande consumati prima dell'attacco
- Attività svolte prima della comparsa dei sintomi. (12)

Inoltre bisogna eseguire esami diagnostici per valutare parametri fisici e neurologici, come:

- TAC
- Risonanza magnetica cerebrale
- Elettroencefalogramma
- Esami del sangue
- Ecodoppler
- Visite oculistiche

Secondo l'Headache Classification Committee of the International Headache Society, i criteri diagnostici per l'emicrania senza aura sono:

- Manifestazione di almeno 5 attacchi
- Durata degli attacchi di 4-72 ore
- Dolore unilaterale, male pulsante, intensità moderata o forte
- Durante la cefalea è associata almeno uno dei seguenti sintomi: nausea e/o vomito, fono e/o fotofobia.

Per quanto riguarda l'emicrania con aura, i criteri diagnostici sono:

- Aver avuto almeno 2 attacchi
- Presenza di uno o più sintomi di aura reversibili: disturbi visivi, alterazioni della sensibilità, problemi legati alla parola o al linguaggio, sintomi di origine motoria, disturbi a livello del tronco encefalico, coinvolgimento della retina.
- Almeno un sintomo dell'aura si sviluppa progressivamente in un intervallo di 5 minuti o più.
- Due o più sintomi dell'aura si presentano in sequenza.
- Ogni sintomo dura tra 5 e 60 minuti.
- Almeno un sintomo è localizzato su un solo lato del corpo.
- Almeno un sintomo è di tipo positivo (cioè si manifesta con percezioni aggiuntive, come luci lampeggianti o formicolii).

- L'aura si verifica insieme alla cefalea o viene seguita da essa entro 60 minuti. (3)

2.5 Impatto socio-economico

L'emicrania influisce in modo significativo sia sul percorso di studi sia sulla carriera professionale, rappresentando un problema concreto per chi ne soffre e incidendo negativamente sulla qualità della vita.

Inoltre, molti pazienti devono affrontare una forte stigmatizzazione, dovuta alla scarsa comprensione della malattia. Questo aspetto è legato alla tendenza a minimizzare il disturbo e a fraintendere le reali limitazioni fisiche e cognitive che caratterizzano gli episodi di cefalea.

Convivere con il dolore cronico, come accade nei pazienti affetti da emicrania, può compromettere le relazioni sociali. Oltre all'ambito lavorativo, spesso queste persone tendono a isolarsi. Durante un attacco acuto, la cefalea impedisce la normale interazione sociale, mentre la frequente associazione con stati depressivi e lo stigma legato alla sottovalutazione dell'emicrania, spesso confusa con un semplice mal di testa, aggravano ulteriormente la situazione. Inoltre, il costante timore di una nuova crisi porta a un vissuto focalizzato sul dolore, alimentando ansia e limitando la qualità della vita.

L'emicrania ha un impatto economico estremamente rilevante.

Nei 27 Paesi dell'Unione Europea, il costo annuale della patologia ammonta a 111 miliardi di euro, con Italia, Francia, Germania e Spagna che registrano le spese più elevate, pari a circa 20 miliardi di euro all'anno.

Questi costi si suddividono in:

- Costi diretti, ovvero le spese direttamente legate alla gestione della malattia, come visite mediche, esami diagnostici e acquisto di farmaci.
- Costi indiretti, che comprendono la perdita di giornate lavorative, la ridotta produttività e il tempo dedicato alla gestione della patologia a scapito di altre attività.

Oltre a questi, vi sono anche costi intangibili, di natura psicosociale legati al dolore, all'ansia e all'impatto emotivo che l'emicrania genera sul paziente e i suoi familiari.

In Europa, il costo medio annuo per paziente è di 1.222 euro. La maggior parte di questa spesa è di tipo indiretto ed è attribuibile alla riduzione della produttività piuttosto che all'assenza dal lavoro. (13).

Capitolo 3 – Fisiopatologia dell'emicrania e dell'aura emicranica

L'attacco di emicrania può durare da 4 a 72 ore e si compone di quattro fasi, come illustrato in figura 3:

1. Fase prodromica: si manifesta con sintomi non dolorosi che possono comparire ore o giorni prima dell'insorgenza del mal di testa. Tra questi sintomi rientrano sbadigli frequenti, cambiamenti dell'umore, difficoltà di concentrazione, rigidità del collo, affaticamento, aumento della sete e maggiore frequenza della minzione.
2. Aura emicranica: circa un terzo dei pazienti emicranici, in particolare le donne, sperimenta un disturbo neurologico transitorio noto come aura, che si verifica prima o durante alcuni episodi di emicrania. La forma più comune è l'aura visiva (90% dei casi), seguita dall'aura sensitiva (30-54%) e dall'aura legata al linguaggio (31%). Le auro motorie, del tronco encefalico e retiniche sono considerate atipiche e molto più rare.
3. Fase cefalalgica: è caratterizzata dall'attivazione delle vie sensoriali trigeminali, responsabili del dolore pulsante tipico dell'emicrania. L'intensità del dolore può aumentare progressivamente o manifestarsi improvvisamente con un impatto significativo sulle attività quotidiane. Il movimento della testa tende a peggiorare il dolore, che è spesso accompagnato da nausea, vomito e ipersensibilità al tatto (allodinia), alla luce (fotofobia), ai suoni (fonofobia) e agli odori (osmofobia).
4. Fase postdromica: in questa fase si verificano sintomi come affaticamento, sonnolenza, difficoltà di concentrazione e ipersensibilità ai rumori. La loro intensità e durata dipendono dalla gravità del dolore provato nella fase precedente. Questo periodo viene comunemente descritto dai pazienti come una sorta di "postumi dell'emicrania". (14)

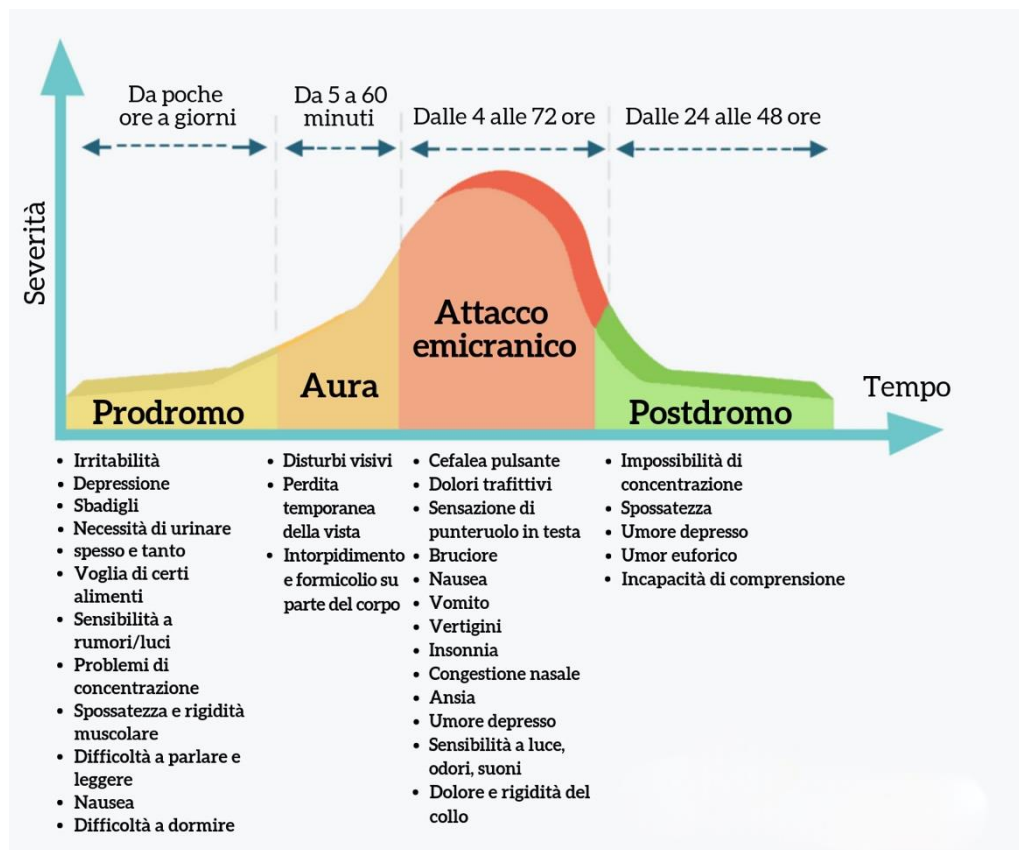


Figura 3- Le fasi dell'emicrania (Fonte: Le fasi dell'emicrania -prodromi e aura, <https://migrainebuddy.com/it/2018-12-8-le-fasi-dellemicrania-prodromi-e-aura>)

3.1 Meccanismi neurovascolari: infiammazione neurogena e ruolo della vasodilatazione

Esistono diverse teorie sul meccanismo dell'infiammazione neurogena (NI).

Il meccanismo d'azione è rappresentato nella figura 4.

Le fluttuazioni ormonale o la depressione corticale in diffusione (CSD) possono attivare due processi distinti: da un lato, l'attivazione del sistema trigeminale che stimola il rilascio di neuropeptidi dagli afferenti trigeminali periferici, dall'altro, la degranolazione dei mastociti, che a sua volta porta al rilascio di neuropeptidi attraverso l'attivazione e la sensibilizzazione dei nocicettori.

Tra i neuropeptidi coinvolti nell'infiammazione neurogena, il CGRP e la sostanza P giocano un ruolo chiave. Il CGRP, una volta rilasciato, si lega ai recettori sulle cellule muscolari lisce, provocando vasodilatazione e aumentando il flusso sanguigno meningeo.

La sostanza P si lega ai recettori NK1 presenti sui vasi sanguigni microvascolari, causando danni alla membrana e perdita di proteine plasmatiche. Entrambi i neuropeptidi stimolano la degranulazione dei mastociti attraverso specifici recettori e sensibilizzano ulteriormente i nocicettori meningei.

Un altro elemento chiave nell'infiammazione è l'ossido nitrico (NO), sintetizzato dall'enzima nNOS, presente nelle terminazioni del nervo trigemino, nei mastociti durali e nel sistema trigeminale (TG e TNC). Inoltre, gli astrociti, attraverso la segnalazione retrograda dell'NO, possono influenzare il rilascio di CGRP, sostanza P e glutammato.

I canali TRPV sono coinvolti nella regolazione dell'infiammazione neurogenica e della nocicezione, poiché permettono ai nervi afferenti di rilevare stimoli termici, meccanici e chimici. Nello specifico il canale TRPV1 è espresso nei gangli della radice dorsale (DRG), nei neuroni del ganglio trigeminale (TG) e nelle terminazioni nervose spinali e periferiche. I mediatori infiammatori aumentano l'espressione di TRPV1 attraverso l'attivazione delle vie di segnalazione della fosfolipasi C (PLC), della protein chinasi A (PKA) e della proteina chinasi C (PKC). Un aumento dell'espressione di TRPV1 nei nocicettori periferici contribuisce all'iperalgesia infiammatoria.

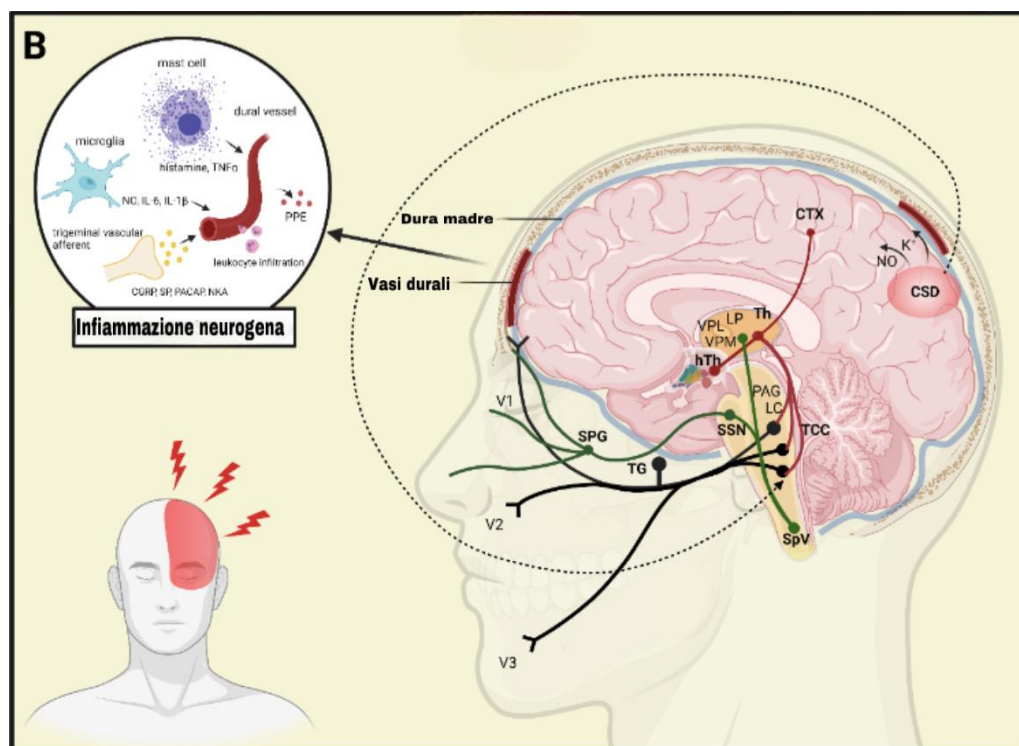
Oltre all'infiammazione neurogena, un altro meccanismo cruciale nella patogenesi dell'emicrania è la vasodilatazione, mediata da diversi neuropeptidi e molecole segnale rilasciate dalle cellule dei vasi sanguigni. Tra questi mediatori vi sono le citochine, l'adenosina trifosfato (ATP) e l'ossido nitrico (NO).

Nel sistema nervoso centrale, l'ossido nitrico svolge un ruolo nella regolazione del flusso sanguigno cerebrale e nella trasmissione dei segnali neuronali. Allo stesso tempo, l'ossido nitrico è in grado di stimolare il rilascio di neuropeptidi e favorire la vasodilatazione.

Il CGRP, un potente vasodilatatore, viene rilasciato dagli afferenti intracranici durante gli attacchi di emicrania.

Il suo effetto vasodilatatore è mediato dall'azione sui recettori del CGRP, che attivano l'adenilato ciclasi, portando ad un aumento dell'adenosin monofosfato ciclico (cAMP). Questo meccanismo induce un potente effetto di rilassamento

sulla muscolatura liscia vascolare, favorendo a dilatazione dei vasi sanguigni.
(15)



*Figura 4-Meccanismi e strutture coinvolte nella patogenesi dell'emicrania.
(Fonte: Neurogenic Inflammation- The Participant in Migraine and Recent
Advancements in Translational Research)*

3.2 Depressione corticale propagata (Cortical Spreading Depression, CSD)

La depressione a diffusione corticale (CSD) è un fenomeno anomalo in cui un'onda di depolarizzazione si propaga lentamente attraverso i neuroni e le cellule gliali della corteccia, seguita da una fase di riduzione dell'attività elettrica. Questo processo è accompagnato inizialmente da un aumento del flusso sanguigno cerebrale (iperemia), seguito da una riduzione non uniforme del flusso (oligemia).

La CSD si diffonde ad una velocità di 3-5 mm/min ed è associata a squilibri nei gradienti ionici attraverso le membrane cellulari. Ciò porta ad un aumento significativo della concentrazione intracellulare di sodio, calcio e acqua, mentre potassio, protoni, glutammato e ATP vengono rilasciati all'esterno.

Inoltre, vengono liberate altre sostanze intracellulari, tra cui neurotrasmettitori e molecole con effetti vasoattivi ed infiammatori. Si ritiene che questi

cambiamenti contribuiscano alla propagazione dell'onda, influenzando le cellule vicine e attivando le terminazioni nervose trigeminali perivascolari, il che potrebbe spiegare la connessione tra l'aura e il dolore emicranico.

Il recupero della CSD inizia dopo pochi minuti ma può durare diverse ore. Sebbene questo fenomeno sia stato osservato in condizioni come lesioni cerebrali acute, emorragie subaracnoidee e ictus ischemico, non è stato ancora dimostrato in modo definitivo che la CSD sia direttamente responsabile dell'aura emicranica negli esseri umani. Inoltre, non è chiaro se la CSD sia la causa scatenante dell'intero attacco di emicrania, incluso il mal di testa.

Recentemente, sono stati sviluppati metodi optogenetici che permettono di stimolare specifici canali ionici nella corteccia visiva di topo transgenici svegli, utilizzando una tecnica di stimolazione transcranica. Questo approccio consente di studiare la CSD con un'elevata precisione spaziale e temporale, grazie all'uso della laser Doppler flowmetry per monitorare il flusso sanguigno cerebrale. (16)

Le prove a sostegno dell'idea che la CSD sia la causa dell'aura emicranica sono più forti nel caso dell'aura visiva. Studi hanno dimostrato che i sintomi visivi si diffondono attraverso la corteccia visiva con una velocità che corrisponde a quella della CSD. Inoltre, immagini ottenute con risonanza magnetica funzionale hanno evidenziato cambiamenti nella perfusione cerebrale che iniziano nella corteccia occipitale posteriore e si propagano in avanti, seguendo un modello compatibile con la CSD.

Tuttavia, recenti studi hanno sollevato dubbi sul fatto che la CSD classica sia sufficiente a spiegare tutte le caratteristiche dell'aura emicranica. In particolare, alcune manifestazioni come:

- la comparsa simultanea di auro di tipo diverso (visive e sensoriali insieme)
- l'aura bilaterale
- il dolore emicranico che compare dallo stesso lato dell'aura, invece che dal lato opposto

Un'ipotesi alternativa suggerisce che la depressione a diffusione possa coinvolgere altre regioni cerebrali oltre alla corteccia, in particolare il talamo. Il

coinvolgimento del talamo potrebbe alterare le normali connessioni talamo-corticali, offrendo una spiegazione più coerente alla varietà di sintomi dell'aura. La riduzione dell'attività eccitatoria sui nuclei reticolari talamici (GABAergici) potrebbe aumentare l'eccitabilità delle vie sensoriali, causando sintomi come le sensazioni anomale a mani e bocca (cheiro-orali) tipiche dell'aura sensoriale. I nuclei di associazione talamici, come il pulvinar, svolgono un ruolo chiave nella modulazione delle informazioni tra la corteccia visiva e altre aree del cervello. Questi nuclei ricevono segnali da regioni sottocorticali come il sistema limbico e tronco encefalico, e potrebbero essere responsabili della connessione tra i sintomi prodromici, l'aura e il successivo mal di testa. (17).

3.3 Ruolo del CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*, peptide correlato al gene della calcitonina)

Il *Calcitonin Gene Related* (CGRP, peptide correlato al gene della calcitonina), è un peptide di 37 amminoacidi derivante dallo splicing alternativo del gene della calcitonina. Possiede una forte attività vasodilatatrice ed è coinvolto nello sviluppo dell'emicrania.

Il suo ruolo principale è quello di favorire la trasmissione del dolore sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico.

L'attivazione del nervo trigemino porta al rilascio di CGRP dai terminali nervosi perivascolari. Questo peptide si lega poi ai recettori situati sulle fibre A Δ .

Il recettore del CGRP è un eterodimero costituito da:

- CALCRL (Calcitonin receptor-like) un recettore accoppiato a proteina G
- RAMP1 (Receptor Activity Modifying Protein 1), una proteina che regola l'attività del recettore.

Studi preclinici hanno dimostrato che il CGRP agisce sia a livello periferico sia nel sistema nervoso centrale, si ritiene che entrambi i siti siano rilevanti nella patofisiologia dell'emicrania.

A livello periferico, il CGRP agisce su mastociti, vasi sanguigni, cellule gliali, afferenze trigeminali nelle meningi e corpi neurali con glia satellitare nel ganglio trigeminale. Nelle meningi, il CGRP contribuisce probabilmente all'infiammazione neurogena, inducendo il rilascio di agenti sensibilizzanti da

parte dei mastociti. Questo processo porta a un'aumentata vasodilatazione nella dura madre, favorendo la sensibilizzazione periferica dei nocicettori attraverso un ciclo di feedback.

L'importanza del CGRP a livello periferico è supportata dall'efficacia degli anticorpi monoclonali anti-CGRP somministrati per via sistemica, che mostrano scarsa permeabilità alla barriera ematoencefalica (BEE).

Questo dimostra che il loro effetto terapeutico dipenda principalmente dall'azione del CGRP in periferia.

Ruolo centrale del CGRP:

A livello centrale, nel sistema nervoso centrale, il CGRP e i suoi recettori sono presenti in diverse vie coinvolte nella patofisiologia dell'emicrania.

Quest'ultima sembra funzionare come un centro di integrazione sensoriale, risultando anormale durante l'emicrania.

I neuroni del talamo ricevono input dal TNC e dalle cellule gangliari retiniche, e studi su modelli animali hanno evidenziato il ruolo della PTA nello sviluppo della fotofobia. Il CGRP è coinvolto in questa via, poiché sia il peptide che i suoi recettori sono presenti nei nuclei della PTA.

Il CGRP è prodotto anche dai neuroni subparafascicolari e intralaminari, dove convergono gli stimoli somatosensoriali e nocicettivi provenienti dalle vie ascendenti. Nell'uomo, si è osservato che il talamo posteriore si attiva durante gli attacchi di emicrania e mostra alterazioni nella connettività funzionale con diverse regioni cerebrali. (18)

Un'altra area chiave nel processo di sensibilizzazione sensoriale è il nucleo parabrachiale (PBN), considerato un "sistema di allarme generale" che riceve input diretti dal nucleo trigeminale. Il PBN, ricco di CGRP, è un nodo centrale nella trasmissione del dolore e di altri segnali sensoriali verso il proencefalo, ed è coinvolto nella componente del dolore.

3.4 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)

Il Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PCAP) è un neuropeptide che presenta un'elevata omologia con il Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) appartenente alla famiglia dei peptidi glucagonici.

Esistono due forme bioattive di PACAP: una costituita da 38 amminoacidi (PACAP38) e una più corta, di 27 amminoacidi (PACAP27).

Il PACAP ha molteplici funzioni, ed è presente in diversi sistemi fisiologici, tra cui quello respiratorio, gastrointestinale, urinario, riproduttivo ed endocrino. È abbondante nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico, dove svolge un ruolo di neuromodulatore, immunomodulatore e neurotrasmettitore. La forma predominante nel tessuto cerebrale è PACAP38.

Questo polipeptide è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica tramite trasporto attivo, ma viene rapidamente degradato o restituito al flusso sanguigno. Per questo motivo, si ritiene che il suo effetto diretto sul SNC, in particolare sulla percezione del dolore, sia legato all'attivazione di aree non protette dalla barriera emato-encefalica.

Il PACAP agisce attraverso recettori accoppiati a proteine G, suddivisi in tre tipi: PAC1, VPAC1 e VPAC2.

- VPAC1 e VPAC2 legano PACAP38, PACAP27 e VIP con affinità simile.
- PAC1 ha un'affinità molto più elevata per PACAP38 e PACAP27 rispetto al VIP, rendendolo un recettore chiave per l'azione specifica del PACAP.

L'attivazione di questi recettori porta all'attivazione dell'adenilato ciclasi, con conseguente produzione di AMP ciclico (cAMP) e attivazione della cascata della proteina chinasi A (PKA). Questo meccanismo, a sua volta, stimola la via della mitogen-activated proteine kinasi (MAPK) (19).

Inoltre, il recettore PAC1 può essere accoppiato alla fosfolipasi C, che favorisce il rilascio di calcio intracellulare e attiva ulteriormente la PKA.

Studi di immunoistochimica hanno dimostrato la presenza del PACAP in aree critiche per la fisiopatologia dell'emicrania, come il sistema trigeminale. In particolare, è stato identificato nel ganglio trigeminale (TG) e nel nucleo trigemino-caudale (TNC). (20)

Inizialmente la capacità del PACAP38 di indurre cefalea è stata studiata per comprendere il suo ruolo nell'emicrania. In un primo studio, dieci su dodici soggetti sani hanno riferito mal di testa dopo la somministrazione di PACAP38. È stato osservato che la somministrazione di PACAP38 provoca una dilatazione dell'arteria cerebrale media e dell'arteria temporale superficiale, rilevata tramite doppler transcranico e ecografia.

Si ipotizza inoltre che il PACAP38 possa essere coinvolto nello sviluppo dei sintomi premonitori dell'emicrania, poiché questi sintomi sono comparsi dopo infusioni di PACAP38 e CGRP rispettivamente nel 48% e nel 9% dei pazienti emicranici.

PACAP38 potrebbe essere coinvolto nell'attivazione e nella sensibilizzazione del sistema trigemino vascolare. Infatti, il ganglio trigeminale e il nucleo trigemino-cervicale contengono PACAP38, e i recettori per PACAP38 sono presenti nei gangli cranici con proiezioni nervose perivascolari.

I meccanismi esatti attraverso cui il PACAP38 induce l'emicrania non sono ancora completamente chiariti, ma molteplici evidenze suggeriscono che questo polipeptide svolga un ruolo cardine nella patogenesi della malattia.

3.5 Connessioni tra il sistema trigemino-vascolare e l'aura

L'aura emicranica è la manifestazione clinica della depressione corticale propagata (CSD).

Negli studi condotti sui roditori, la CSD provoca sia un'attivazione ritardata che immediata dei neuroni trigemino-vascolari situati nel ganglio trigeminale e nel nucleo spinale del trigemino.

Questi schemi di attivazione sembrano riflettere i tempi di insorgenza della cefalea nei pazienti con aura, che può manifestarsi subito dopo o con un certo ritardo rispetto all'aura stessa. Questi risultati supportano l'ipotesi secondo cui l'avvio della cefalea dipende dall'attivazione dei nocicettori meningei, che rappresentano il punto di origine della via trigemino-vascolare.

L'infiammazione neurogena della dura madre, mediata dai neuropeptidi, e la degranolazione dei mastociti potrebbero contribuire all'attivazione o alla sensibilizzazione dei nocicettori durali. Quando i neuroni trigemino-vascolari

periferici vengono attivati in questo contesto molecolare alterato, essi diventano sensibilizzati, a loro volta trasmettono questa sensibilizzazione ai neuroni trigemino-vascolari di secondo e terzo ordine situati nel nucleo spinale del trigemino e nel talamo. (21)

Capitolo 4 – Trattamenti farmacologici

Il trattamento farmacologico dell'emicrania si divide in due categorie: terapia sintomatica e terapia preventiva.

La terapia sintomatica ha lo scopo di alleviare rapidamente il dolore e i sintomi vegetativi associati, cercando di ridurre al minimo gli effetti collaterali.

La terapia preventiva, nota come terapia di profilassi, mira invece a diminuire la frequenza, l'intensità e la durata degli attacchi emicranici. Inoltre, migliora l'efficacia dei farmaci sintomatici e riduce il rischio che l'emicrania diventi cronica.

La terapia sintomatica si concentra principalmente sull'eliminazione dei sintomi, mentre la terapia preventiva agisce sulla causa alla base del disturbo.

4.1 Terapia sintomatica

La terapia sintomatica si concentra principalmente sul trattamento dei sintomi di una condizione, piuttosto che sulla sua causa.

Per valutare l'efficacia di una terapia sintomatica, uno dei principali criteri è la completa eliminazione del dolore entro due ore dall'assunzione del farmaco. Un altro indicatore di efficacia è il basso rischio di ricomparsa dei sintomi entro 24 ore dal trattamento.

Tra i farmaci più utilizzati abbiamo gli Analgesici, i Triptani e gli Antiemetici.

4.1.1 Analgesici

I FANS rappresentano una delle classi di farmaci più comunemente utilizzate per il trattamento degli attacchi acuti di emicrania.

Pur essendo considerati trattamenti sintomatici non specifici, hanno una lunga storia di utilizzo e un'efficacia dimostrata nel trattamento dell'emicrania acuta negli adulti.

L'azione dei FANS nell'emicrania è legata alla loro capacità di inibire l'enzima cicloossigenasi, influenzando così l'attivazione del sistema trigeminovascolare.

I FANS ad oggi utilizzati sono il paracetamolo, ketorolac, indometacina.

La dose raccomandata per il ketorolac EV è di 30 mg, mentre per il paracetamolo EV è di 1000 mg.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, il paracetamolo può causare effetti avversi a carico del sistema nervoso centrale, come iperacusia e fotofobia, oltre a disturbi gastrointestinali come nausea e tossicità epatica. Il ketorolac, invece, è comunemente associato a effetti collaterali quali nausea e sonnolenza. (22)

L'indometacina è stata impiegata per trattare diverse forme di cefalee, come le cefalee autonome trigeminali. I dosaggi variano da 25 a 100 mg a seconda del paese.

L'indometacina viene assorbita rapidamente dopo somministrazione orale, raggiungendo i picchi plasmatici entro 1-2 ore.

Gli eventi avversi associati all'uso di indometacina possono verificarsi in oltre il 30% dei pazienti, nella maggior parte dei casi riguardano l'apparato gastrointestinale. Tra gli effetti collaterali più frequenti si segnalano dispepsia, nausea, vomito, dolori addominali e diarrea.

Sono stati inoltre riportati effetti avversi a carico del sistema nervoso centrale, come cefalea e senso di stordimento, che potrebbero suggerire un'azione centrale diretta dell'indometacina. (23)

4.1.2 Triptani

I triptani sono considerati i farmaci più efficaci per il trattamento dell'emicrania acuta, e costituiscono quindi un elemento chiave della terapia.

Questi farmaci agiscono potenziando l'attività della serotonina (5-HT), stimolando i recettori 5-HT presenti nei vasi sanguigni cranici e nelle terminazioni nervose. Il loro effetto analgesico deriva dalla capacità di inibire il rilascio di neuropeptidi coinvolti nella trasmissione del dolore, come il CGRP (calcitonin gene-related peptide) e la sostanza P.

In passato si pensava che l'azione dei triptani fosse principalmente legata alla loro capacità di provocare vasocostrizione, ma una comprensione più approfondita della fisiopatologia dell'emicrania ha portato a rivedere questa ipotesi. Oggi si ritiene che il loro effetto sia maggiormente legato all'interazione con i recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} lungo i circuiti di trasmissione del dolore, grazie alla loro elevata specificità sia per i recettori che per la patologia stessa (24).

I triptani più impiegati sono: sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, frovatriptan.

La risposta ai triptani dipende in gran parte dal tempo che intercorre tra l'inizio dell'attacco emicranico e la somministrazione del farmaco: prima si assume il farmaco, maggiore è la probabilità di ottenere una buona risposta terapeutica.

Un'assenza totale di risposta (definita come mancato sollievo dal mal di testa a 2 ore dalla somministrazione in tre attacchi consecutivi) è un evento raro: infatti, tra il 79% e l'89% dei pazienti ottiene sollievo in almeno uno dei tre attacchi trattati.

Tra tutti i triptani orali, il rizatriptan risulta essere quello con la risposta più costante, ma viene superato dalla formulazione sottocutanea del sumatriptan, che mostra una risposta coerente nel 73% dei casi, con sollievo dal mal di testa entro 90 minuti in tre attacchi su tre.

Tutti i triptani sono controindicati nei pazienti con patologie cardiovascolari, così come nell'emicrania emiplegica e in quella con aura del tipo oculo encefalico.

L'emicrania con aura è associata ad un aumentato rischio di disturbi vascolari ischemici, queste controindicazioni risultano clinicamente rilevanti per una parte dei pazienti emicranici.

È importante sottolineare che la maggior parte degli infarti e degli ictus non sono causati da vasocostrizione, ma dalla rottura di placche aterosclerotiche e/o dall'occlusione delle arterie coronarie da parte di trombi piastrinici.

Inoltre, è stato dimostrato che nei pazienti emicranici sani, l'infusione endovenosa ad alte dosi di eletriptan provoca solo una lieve e clinicamente irrilevante riduzione del diametro delle arterie coronarie, comparabile a quella osservata con 6 mg di sumatriptan sottocutaneo o con placebo.

Sebbene alcuni studi abbiano ipotizzato un possibile legame tra eventi cardiovascolari e uso di triptani, non è stata trovata alcuna associazione diretta tra l'esposizione a questi farmaci e un aumento del rischio cardiovascolare. (25).

4.1.3 Antiemetici

Questa categoria eterogenea di farmaci comprende sostanze attive con differenti meccanismi d'azione farmacologica, per le quali la letteratura scientifica è ancora limitata, soprattutto per quanto riguarda le formulazioni orali. Le evidenze disponibili si concentrano prevalentemente su combinazioni con acido acetilsalicilico, altri

salicilati e FANS come naprossene, ketorolac, paracetamolo.

Tali associazioni sono proposte con lo scopo di favorire l'assorbimento dei farmaci sintomatici e agire come coadiuvanti nel controllo della nausea e del vomito spesso presenti durante gli attacchi emicranici.

Nel caso del domperidone, somministrato per via orale, sono presenti alcuni studi, seppur datati e condotti su un numero limitato di pazienti, che suggeriscono una potenziale efficacia sia nel prevenire che nell'attenuare l'intensità degli attacchi emicranici. Tuttavia, non emergono evidenze significative a sostegno dell'uso di altri antiemetici a tale scopo.

La metoclopramide e la proclorperazina, entrambe somministrate per via rettale, hanno mostrato un lieve effetto antiemicranico, oltre alla nota efficacia nel trattamento della nausea. Un effetto simile, seppur modesto, è stato osservato anche per la metoclopramide quando somministrata per via intramuscolare o endovenosa. (26)

4.2 Terapie preventive tradizionali

L'avvio di un trattamento profilattico va preso in considerazione nei seguenti casi:

- presenza di quattro o più attacchi di emicrania al mese, oppure almeno otto giorni di emicrania al mese;
- attacchi debilitanti nonostante una gestione corretta della terapia acuta;
- intolleranza, controindicazioni o inefficacia della terapia acuta;
- presenza di cefalea da uso eccessivo di farmaci;
- presenza di forme particolari di emicrania

Una volta stabilita l'indicazione alla profilassi, è consigliabile seguire alcuni principi condivisi per ottimizzare l'efficacia della terapia preventiva:

- Iniziare con i farmaci che hanno dimostrato maggiore efficacia secondo le evidenze scientifiche.
- Tenere conto delle comorbidità: preferire farmaci che possano trattare anche altre condizioni presenti nel paziente, evitando quelli controindicati o che potrebbero peggiorare le patologie concomitanti.
- Usare la dose minima efficace, aumentando gradualmente ogni 2-4 settimane fino al raggiungimento del beneficio terapeutico o fino alla comparsa di effetti collaterali.
- Stabilire obiettivi realistici: il trattamento può dirsi efficace in caso di riduzione del 50% della frequenza degli attacchi o dei giorni con cefalea, oppure se si ottiene una significativa riduzione della durata degli attacchi o un miglioramento della risposta alla terapia acuta.
- Dare tempo alla terapia per agire: i primi benefici possono manifestarsi dopo 6-8 settimane, ma l'effetto completo può richiedere fino a 6 mesi.
- Rivalutare regolarmente l'efficacia del trattamento: se si ottiene solo una risposta parziale, può essere necessario aggiustare la dose. In assenza di risposta dopo due mesi, è opportuno considerare un cambio di terapia.
- Interrompere gradualmente la profilassi: se la cefalea è sotto controllo da almeno 6-12 mesi, si può valutare una sospensione progressiva del trattamento. (27)

La profilassi tradizionale dell'emicrania si avvale di diverse classi di farmaci, tra cui i β -bloccanti, gli antiepilettici e gli antidepressivi triciclici.

4.2.1 Beta-bloccanti

I beta-bloccanti modulano il tono dei vasi sanguigni e regolano i meccanismi che sono implicati nel dolore.

L'efficacia del propranololo nella profilassi dell'emicrania è supportata da circa 60 studi clinici. In particolare, un'analisi basata su nove studi randomizzati controllati con placebo ha evidenziato un rischio relativo di risposta pari a 1,94 (intervallo di confidenza al 95%: 1,61–2,35).

Anche il metoprololo ha dimostrato efficacia: in quattro studi che ne hanno confrontato l'uso con il placebo, la riduzione media del numero di attacchi mensili è stata di 0,94 (IC 95%: -1,4 a -0,46).

Il timololo, analizzato in tre studi, ha mostrato benefici superiori rispetto al placebo.

Anche altri beta-bloccanti come atenololo e nadololo dispongono di evidenze sufficienti per supportare l'uso nella prevenzione dell'emicrania.

Opzioni con minori evidenze scientifiche

- Il nebivololo è stato studiato in un unico trial clinico randomizzato, in cui si è dimostrato possibilmente efficace, con risultati simili a quelli del metoprololo nella riduzione degli attacchi durante le ultime quattro settimane di un trial di 14 settimane.
- Per quanto riguarda bisoprololo e pindololo, i dati disponibili sono insufficienti per valutarne l'efficacia.
- L'acebutololo invece, non è considerato efficace nella prevenzione dell'emicrania. (27)

4.2.2 Antiepilettici

Tre farmaci antiepilettici sono stati raccomandati per la prevenzione degli attacchi emicranici: topiramato e acido valproico, considerati di prima scelta, e gabapentin, indicato come opzione di terza scelta.

L'utilizzo degli antiepilettici nella terapia profilattica dell'emicrania si basa su diversi meccanismi d'azione noti, che includono sia la modulazione generale dei sistemi del dolore, sia l'interazione con meccanismi specifici implicati nella fisiopatologia dell'emicrania. Tuttavia, non è ancora possibile identificare con certezza quale sia, tra questi, il meccanismo principale responsabile dell'effetto terapeutico.

L'efficacia del topiramato nella prevenzione dell'emicrania è attribuibile a un insieme di azioni farmacologiche su più target molecolari:

- Blocca i canali del sodio voltaggio-dipendenti, riducendo la frequenza dei potenziali d'azione indotti da stimoli elettrici depolarizzanti.

- Modula l'eccitabilità corticale nei pazienti emicranici, sebbene tale effetto da solo non spieghi completamente l'efficacia clinica.
- Inibisce l'attività eccitatoria del glutammato a livello dei recettori kainato/AMPA.
- Agisce a livello del complesso trigemino-cervicale, inibendo l'attività neuronale tramite un meccanismo mediato dal GABA.
- Riduce il rilascio di CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) dai neuroni trigeminali.
- Inibisce i canali del calcio voltaggio-dipendenti (HVA) contribuendo così al suo effetto terapeutico nell'emicrania.

Il topiramato mostra una sensibilità differenziale verso i canali HVA in base alla loro localizzazione: inibisce i canali di tipo N, P e L nei neuroni del PAG, mentre nei neuroni corticali modula solo quelli di tipo P e L. (24)

4.2.3 Antidepressivi triciclici

Tra gli antidepressivi triciclici, il più studiato e utilizzato nella prevenzione dell'emicrania è l'amitriptilina. Altri farmaci della stessa classe, come doxepina, nortriptilina e protriptilina, sono stati impiegati, ma solo per l'amitriptilina sono disponibili dati solidi derivanti da circa 12 studi clinici randomizzati che ne confermano l'efficacia.

Tuttavia, a causa dell'alta incidenza di effetti collaterali, viene classificata come probabilmente efficace.

Un altro antidepressivo è la venlafaxina, considerata probabilmente efficace, sulla base di due studi, uno dei quali è uno studio randomizzato in doppio cieco con disegno crossover, in cui la venlafaxina ha ridotto in modo significativo la frequenza, durata e intensità degli attacchi emicranici. (27)

4.3 Nuove terapie sintomatiche e preventive: ditani e gepanti

I Ditani rappresentano una nuova classe di farmaci per il trattamento dell'emicrania acuta, agendo selettivamente sul recettore 5-HT_{1F} della serotonina. Il primo principio attivo di questa classe approvato per l'uso clinico è stato il lasmiditan, un agonista altamente selettivo per il recettore 5-HT_{1F}.

A differenza dei triptani, che possiedono una struttura chimica a indolo simile a quella della serotonina e si legano in modo non selettivo ai recettori 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e, con minore affinità, anche al 5-HT_{1F}, i ditani presentano una struttura diversa, costituita da un gruppo piridina-piperidina.

Studi preclinici hanno evidenziato che il lasmiditan è in grado di inibire il rilascio del CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), un mediatore coinvolto nel dolore emicranico, attraverso l'attivazione dei recettori 5-HT_{1F}.

Ulteriori dati suggeriscono che i ditani potrebbero anche inibire l'attivazione dei neuroni di secondo ordine nel nucleo caudale del trigemino, contribuendo così alla modulazione della trasmissione del dolore.

Dal punto di vista clinico, il lasmiditan si propone come un'opzione terapeutica efficace per il trattamento acuto dell'emicrania, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o in quelli che non tollerano i triptani. Tuttavia, è associato a effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale, come capogiri, sonnolenza e parestesie, che tendono ad aumentare in modo dose-dipendente.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati antagonisti del recettore CGRP a basso peso molecolare i Gepanti, valutati sia per il trattamento acuto che per la prevenzione dell'emicrania. Inizialmente, alcuni di questi farmaci si sono dimostrati efficaci in studi clinici di fase 2 e 3, ma il loro sviluppo è stato interrotto a causa di epatotossicità, problemi nella formulazione orale.

Il blocco dei recettori CGRP tramite i Gepanti agisce inibendo la trasmissione nocicettiva vascolare e riducendo l'attivazione del sistema trigeminale a livello talamico.

Due farmaci appartenenti a questa classe, Ubrogepant e Rimegepant, sono stati approvati dalla FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento acuto dell'emicrania.

Ubrogepant è un antagonista orale, selettivo e competitivo del recettore CGRP, autorizzato per il trattamento dell'emicrania acuta, con o senza aura. È considerato il primo farmaco orale raccomandato all'interno di questa classe.

Rimegepant, il secondo farmaco di questa classe. Anche questo si somministra per via orale, raggiungendo il picco plasmatico in circa 2 ore.

I principali effetti collaterali riportati sono nausea e infezioni del tratto urinario, ma la sua tollerabilità è paragonabile al placebo.

Un importante vantaggio dei Gepanti è la mancanza di effetto vasocostrittore, rendendoli quindi adatti come prima linea terapeutica nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o patologie cardiovascolari note. Possono inoltre rappresentare una valida alternativa di seconda linea nei casi in cui i triptani risultino inefficaci o mal tollerati. (24).

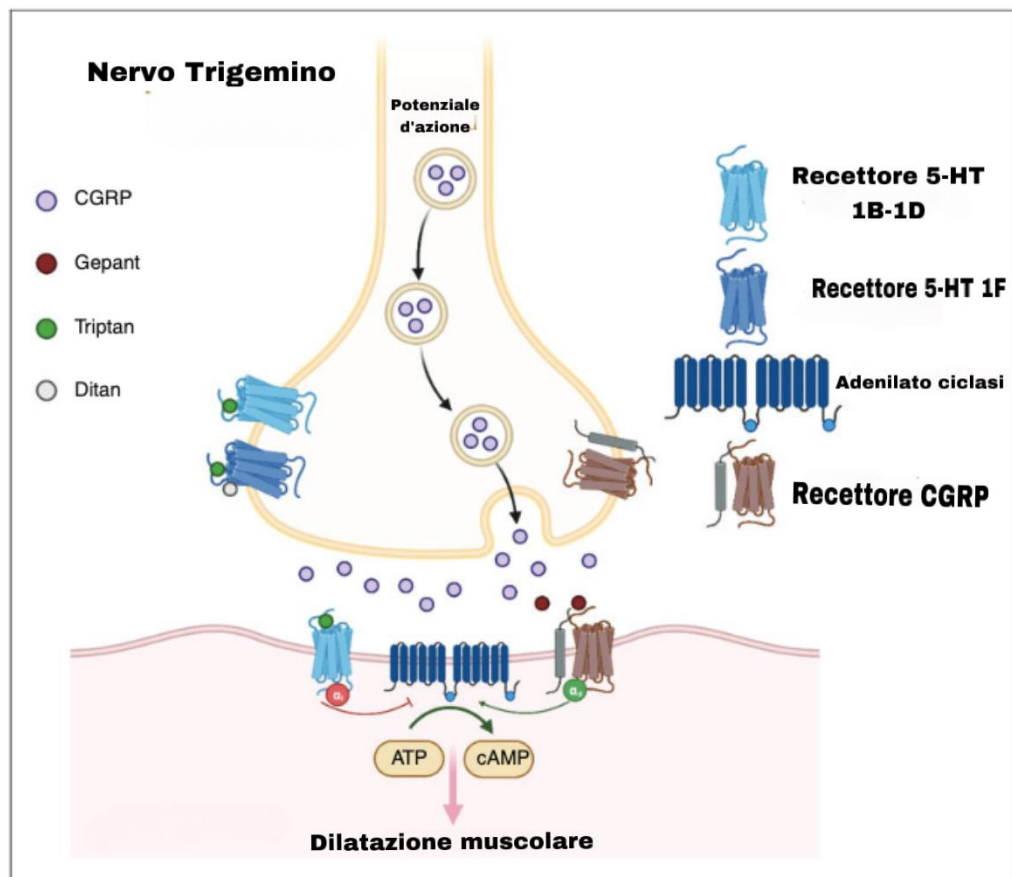


Figura 5- Sito d'azione delle diverse classi di farmaci per il trattamento acuto dell'emicrania (Fonte: Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies)

Capitolo 5 – Nuove terapie per il trattamento dell’emicrania con anticorpi monoclonali

L’introduzione dei farmaci biologici mirati, in particolare degli anticorpi monoclonali (mAb), ha rivoluzionato il trattamento di numerose patologie croniche e gravi. Queste molecole hanno significativamente cambiato l’approccio terapeutico a malattie quali il cancro, le patologie autoimmuni, il diabete e l’anemia.

Gli anticorpi monoclonali sono immunoglobuline caratterizzate da un elevato grado di specificità nei confronti di un antigene o di un epitopo. Gli anticorpi monoclonali derivano in genere dall’espansione clonale di plasmacellule umane maligne produttrici di anticorpi.

Dal primo mAb approvato, muromonab-CD3 nel 1992, gli Stati Uniti hanno autorizzato complessivamente 119 anticorpi monoclonali. È rilevante notare che molte di queste approvazioni riguardano indicazioni non oncologiche, a conferma dell’efficacia trasversale di questa classe terapeutica.

Gli anticorpi monoclonali non oncologici comprendono trattamenti per l’HIV e la prevenzione dell’emicrania (Erenumab, Galcanezumab, fremanezumab), evidenziando l’ulteriore ampliamento delle loro applicazioni cliniche.

Uno degli aspetti fondamentali nello sviluppo degli mAb è la *cell line development* (CLD), ovvero la generazione di linee cellulari ingegnerizzate per la produzione di proteine terapeutiche ricombinanti. Questo processo prevede l’utilizzo di un vettore di espressione, contenente elementi regolatori (promotori, *enhancer*, geni di selezione) e il gene di interesse (GOI) ottimizzato per la traslazione.

L’efficienza dell’espressione del GOI dipende fortemente da questi elementi regolatori e dalle sequenze segnale.

Un altro elemento critico è la scelta della linea cellulare ospite. Tra le più utilizzate in ambito industriale vi sono le linee murine NS0 e SP2/0, le cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e le linee umane come HEK-293 (28).

L’introduzione degli anticorpi monoclonali (mAb) diretti contro il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) o il suo recettore ha rappresentato un cambiamento significativo nella prevenzione dell’emicrania. Questi farmaci,

noti collettivamente come anti-CGRP mAb, costituiscono una nuova classe terapeutica sviluppata appositamente per la profilassi dell'emicrania.

Nel 2019, la *European Headache Federation* (EHF) ha pubblicato le prime linee guida per l'impiego di tali farmaci negli adulti, con l'obiettivo di fornire una base clinica iniziale per il loro utilizzo.

Negli anni successivi, sono stati condotti nuovi studi clinici randomizzati controllati (RCT) e numerosi studi *real-world*, ampliando le conoscenze disponibili. Inoltre, l'accesso ai mAb anti-CGRP è variabile nei diversi Paesi, sia in termini di prescrivibilità che di rimborsabilità. Alla luce di questi sviluppi, il Consiglio dell'EHF ha deciso di aggiornare le linee guida del 2019.

Le linee guida sono articolate in due sezioni:

1. una con raccomandazioni basate su evidenze scientifiche,
2. una con dichiarazioni di consenso degli esperti.

Le raccomandazioni sono state sviluppate utilizzando il metodo GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), che prevede la formulazione delle domande cliniche secondo lo schema PICO (Pazienti, Intervento, Confronto, Outcome)

Sono stati selezionati due *outcome* principali:

- Riduzione delle giornate mensili con emicrania.

Percentuale di pazienti con riduzione $\geq 50\%$ delle giornate mensili con emicrania rispetto al basale. Per gli studi che non riportavano questo parametro, è stato utilizzato il numero di giorni mensili con cefalea.

Per ogni studio incluso sono stati raccolti: autore, anno, design, periodo di osservazione, numero di partecipanti, criteri diagnostici per l'emicrania, definizioni dei giorni con emicrania o cefalea, tipo di emicrania, trattamento utilizzato e principali risultati. La qualità delle evidenze è stata classificata come alta, moderata, bassa o molto bassa in base ai criteri GRADE: disegno dello studio, limiti metodologici, incoerenza, imprecisione, *bias* di pubblicazione, effetto osservato, risposta dose-dipendente ed eventuali fattori confondenti.

Dopo la pubblicazione delle precedenti linee guida, gli anticorpi monoclonali anti-CGRP sono stati resi disponibili in Europa. I dati provenienti da studi

osservazionali in *real-world* hanno confermato l'efficacia di questi farmaci anche al di fuori del contesto controllato degli studi clinici randomizzati (RCT). Anche i profili di sicurezza e tollerabilità si sono dimostrati eccellenti e, a differenza dei farmaci orali, l'aderenza alla terapia non è risultata un problema rilevante.

L'efficacia degli anticorpi monoclonali anti-CGRP appare paragonabile a quella dei farmaci preventivi tradizionali utilizzati in passato. Tuttavia, per i trattamenti orali come amitriptilina, valproato o topiramato, sono stati segnalati tassi di abbandono elevati, spesso legati agli effetti collaterali o alla scarsa tollerabilità. Il valore aggiunto principale dei mAb anti-CGRP, rispetto alle terapie profilattiche classiche, sembra essere rappresentato da un profilo di effetti avversi nettamente più favorevole, unito alla facilità di somministrazione e a una buona efficacia clinica. Queste caratteristiche hanno portato la maggior parte dei pazienti con emicrania a esprimere una chiara preferenza per l'impiego di questi farmaci come opzione di prima linea.

In alcuni casi, la scarsa risposta ai trattamenti può essere attribuita alla bassa aderenza terapeutica, dovuta alla necessità di assumere farmaci frequentemente o alla comparsa di effetti indesiderati. Inoltre, i mAb anti-CGRP possono rappresentare un'opzione terapeutica adeguata a quei pazienti che presentano controindicazioni alle altre terapie preventive, oppure in cui gli effetti collaterali delle terapie tradizionali costituiscono un limite significativo.

Alla luce delle numerose evidenze a favore degli anticorpi monoclonali anti-CGRP, della loro facilità d'uso e dell'assenza di motivi clinici per evitarne l'impiego, il panel degli esperti si è espresso favorevolmente circa la loro inclusione tra le opzioni terapeutiche disponibili per la profilassi dell'emicrania. Non esistono motivazioni cliniche valide per ritardare l'avvio di tale trattamento. Tuttavia, la scelta del trattamento di prima linea deve essere effettuata in modo personalizzato, tenendo conto della storia clinica del paziente, delle eventuali comorbidità e del carico complessivo della malattia. Il medico specialista deve essere in grado di individuare, in accordo con il paziente, l'approccio terapeutico più appropriato. Per esempio, in presenza di depressione comorbida, può risultare più indicata la scelta di un antidepressivo; in caso

di ipertensione non controllata, possono essere preferiti betabloccanti o inibitori del sistema renina-angiotensina (29).

Attraverso l'analisi dei dati contenuti nei database amministrativi sanitari, è possibile definire e misurare specifici indicatori di appropriatezza prescrittiva e ricostruire i parametri stabiliti dal Piano Terapeutico (PT) per l'accesso alla terapia con anticorpi monoclonali anti-CGRP, rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Seguendo il percorso decisionale, il processo di selezione inizia con l'identificazione dei soggetti affetti da emicrania all'interno della popolazione assistibile.

Successivamente vengono applicati i seguenti criteri di eleggibilità, necessari per l'accesso alla terapia:

1. Diagnosi di emicrania

La patologia viene rilevata sia tramite le schede di dimissione ospedaliera, quando la diagnosi principale o secondaria è compatibile con emicrania, sia attraverso i database dei Pronto Soccorso, se disponibili, utilizzando lo stesso codice diagnostico. Inoltre, come ulteriore elemento di identificazione, si considerano le prescrizioni di farmaci specifici per l'emicrania, tra cui ergotamina, corticosteroidi, triptani e altri trattamenti specifici.

2. Età maggiore o uguale a 18 anni

Vengono selezionati i pazienti adulti, confrontando la data della diagnosi con l'anno di nascita riportato nel flusso dell'anagrafe degli assistibili, includendo quindi solo i soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

3. Frequenza degli attacchi

Per accedere alla terapia, è richiesta una frequenza di almeno 8 episodi di emicrania al mese negli ultimi tre mesi. Questo dato può essere ricavato indirettamente dal numero di unità posologiche prescritte (ad esempio compresse) per il trattamento acuto, ipotizzando che ogni dose corrisponda a un attacco. L'intervallo di tempo tra due prescrizioni successive consente di stimare la frequenza mensile degli episodi.

4. Precedente trattamento di profilassi

Per identificare i pazienti che hanno già tentato terapie preventive, si analizzano le prescrizioni relative a farmaci comunemente usati a scopo profilattico per l'emicrania e rimborsati dal SSN, come:

- Beta-bloccanti
- Antagonisti dei canali del calcio
- Antiepilettici
- Antidepressivi triciclici
- Antagonisti della serotonina
- Tossina botulinica

Poiché molti di questi farmaci sono indicati anche per altre patologie, è importante escludere i pazienti che presentano diagnosi alternative, in modo da limitare l'analisi ai soli casi di profilassi per emicrania.

5. Fallimento di almeno tre diverse terapie profilattiche

Secondo il PT, il paziente deve aver già seguito almeno tre differenti trattamenti di profilassi, appartenenti alle quattro classi indicate da AIFA (beta-bloccanti, antiepilettici, antidepressivi triciclici e tossina botulinica), ciascuno per un periodo non inferiore a sei settimane. La durata della terapia può essere stimata attraverso l'intervallo tra due prescrizioni consecutive e il numero di confezioni dispensate, considerando la copertura terapeutica garantita. Il fallimento di un trattamento è definito dal passaggio a una nuova classe terapeutica, documentato dalla presenza di una prescrizione appartenente a una classe diversa rispetto alla precedente.

6. Altre considerazioni cliniche

La scelta delle terapie profilattiche da parte del medico è lasciata alla discrezionalità clinica, tenendo conto di diverse variabili, quali:

- Meccanismo d'azione e indicazione terapeutica dei farmaci
- Controindicazioni e profilo di effetti collaterali
- Regime di rimborsabilità (non tutti i principi attivi sono rimborsati per emicrania)
- Tipo di emicrania (episodica o cronica)
- Via e modalità di somministrazione

- Necessità di auto-somministrazione o somministrazione in ambito ambulatoriale
- Aderenza attesa al trattamento

È noto, infatti, che la maggior parte delle terapie preventive tradizionali presenta scarsa aderenza e alta percentuale di abbandono, spesso già entro il primo mese. La valutazione di tutte queste variabili è fondamentale per la selezione appropriata dei pazienti candidabili alla terapia con mAbs anti-CGRP, al fine di garantirne l'uso efficace e sostenibile nell'ambito del SSN (30).

5.1 Anticorpi monoclonali approvati

Una delle più promettenti innovazioni nella terapia dell'emicrania è rappresentata dall'inibizione della trasmissione mediata dal peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). L'attuale impiego clinico di farmaci che bloccano il CGRP rappresenta un esempio paradigmatico di come decenni di ricerca traslazionale, iniziata nel 1984, abbiano portato a terapie efficaci. Le tappe fondamentali di questo percorso includono: la scoperta della presenza del CGRP nel sistema trigemino-vascolare; la successiva dimostrazione, nel 1990, del suo aumento nel sangue della vena giugulare esterna durante un attacco di emicrania; e la sua normalizzazione dopo somministrazione di Sumatriptan®.

La conferma definitiva del ruolo patogenetico del CGRP si è avuta con l'osservazione che la sua somministrazione endovenosa può indurre cefalee emicraniche nei soggetti predisposti. Questo ha reso il CGRP un bersaglio prioritario per lo sviluppo di nuove terapie.

In seguito alla caratterizzazione del recettore del CGRP, sono stati sviluppati i primi antagonisti non peptidici, i cosiddetti Gepants, efficaci nel trattamento degli attacchi. Tuttavia, a causa di epatotossicità osservata nei primi composti, lo sviluppo clinico è stato temporaneamente sospeso. Successivamente sono stati sviluppati Gepants di seconda generazione, caratterizzati da un migliore profilo di sicurezza e privi della significativa epatotossicità osservata con i primi composti. Tali farmaci, tra cui Ubrogepant, Rimegepant e Atogepant, sono stati successivamente approvati per il trattamento e, in alcuni casi, per la profilassi dell'emicrania.

Parallelamente, a partire dal 2013, sono stati sviluppati anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP o il suo recettore, con indicazione per la prevenzione dell'emicrania.

Questi farmaci hanno ottenuto l'approvazione della *Food and Drug Administration* (FDA) e dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) rispettivamente nel 2018 e nel 2019.

Nel 2019, Dodick ha pubblicato su *Cephalalgia* una revisione completa (31) degli studi di fase II e III relativi ai quattro anticorpi monoclonali anti-CGRP o anti-recettore CGRP attualmente disponibili per il trattamento dell'emicrania episodica e cronica:

- Eptinezumab (Vyepti®)
- Erenumab (Aimovig®)
- Fremanezumab (Ajovy®)
- Galcanezumab (Emgality®)

L'introduzione degli anticorpi monoclonali anti-CGRP ha modificato il paradigma terapeutico dell'emicrania in quanto tradizionalmente, i farmaci erano distinti in:

- Trattamenti acuti (es: triptani e FANS), con efficacia rapida ma limitata nel tempo.
- Trattamenti preventivi (es: beta-bloccanti, anticonvulsivi, antidepressivi), efficaci nel ridurre frequenza e intensità degli attacchi nel lungo termine.

Questa distinzione è stata messa in discussione dagli anticorpi monoclonali, i quali, per via del loro peso molecolare elevato, agiscono prevalentemente a livello periferico, bloccando il CGRP nel tratto finale del sistema trigemino-vascolare.

A differenza dei Gepants, che sono piccole molecole, gli anticorpi monoclonali hanno una lunga emivita e possono esercitare un effetto prolungato, motivo per cui alcuni li considerano “trattamenti dell'attacco a lunga durata” più che preventivi in senso classico. Va tuttavia considerato che, in regioni cerebrali con barriera emato-encefalica meno efficiente, come gli organi circumventricolari o

alcune aree ipotalamiche, gli anticorpi potrebbero raggiungere concentrazioni sufficienti per esercitare effetti farmacologici.

Le principali caratteristiche farmacologiche dei quattro anticorpi monoclonali attualmente impiegati sono:

- Erenumab si distingue perché lega il recettore del CGRP, a differenza degli altri tre che neutralizzano direttamente il ligando. È inoltre l'unico anticorpo completamente umanizzato.
- Dopo somministrazione sottocutanea, l'assorbimento avviene tramite il sistema linfatico, con un ritardo nell'ottenimento della concentrazione plasmatica massima rispetto alle piccole molecole.
- L'eliminazione avviene per endocitosi e catabolismo intracellulare, principalmente a livello del sistema reticoloendoteliale.
- Fremanezumab presenta un'emivita più lunga permettendo una somministrazione meno frequente.

Tutti gli anticorpi anti-CGRP si caratterizzano per una scarsa immunogenicità e non interferiscono con il sistema immunitario, a differenza di molti altri anticorpi monoclonali impiegati in ambito medico.

Gli anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP o il suo recettore hanno dimostrato un profilo di sicurezza molto favorevole sia negli studi clinici controllati sia nei dati post-marketing. La frequenza complessiva degli eventi avversi risulta simile a quella del placebo, con eventi gravi riportati raramente e in misura comparabile ai controlli.

Anche i dati di farmacovigilanza (pubblicati nel 2023) confermano l'assenza di nuovi segnali di rischio significativi, con una percentuale di eventi gravi inferiore al 2% e senza evidenze di aumentato rischio cardiovascolare (31).

Tra i vari mAbs, l'erenumab si associa più frequentemente a costipazione, reazioni locali nel sito di iniezione e spasmi muscolari. Tali effetti, seppur comuni, sono generalmente lievi e autolimitanti.

La formazione di anticorpi anti-farmaco è stata osservata in una percentuale contenuta di pazienti (6,3% con 70 mg e 2,6% con 140 mg), ma senza impatto clinico significativo. Inoltre, in pazienti trattati per tre anni, non sono stati riportati eventi vascolari gravi o epatotossicità.

Gli anticorpi monoclonali, per via della loro elevata massa molecolare, attraversano in misura molto limitata la barriera emato-encefalica. Pertanto, la loro azione terapeutica si esplica principalmente a livello periferico, in particolare sul sistema trigeminale e sui vasi meningei.

Gli anticorpi anti-CGRP non sono attualmente raccomandati in gravidanza, a causa dell'assenza di dati clinici adeguati e della possibilità di attraversamento placentare. Il CGRP svolge un ruolo chiave nella vasodilatazione utero-placentare e nel corretto sviluppo fetale, per cui la sua inibizione potrebbe teoricamente alterare il flusso ematico placentare. Analogamente, il loro uso è controindicato durante l'allattamento, salvo casi selezionati. In età pediatrica, l'impiego di questi farmaci non è approvato e deve essere considerato solo in casi altamente selezionati e sotto stretta sorveglianza specialistica, data la mancanza di studi estesi nella popolazione adolescenziale (31).

5.1.1 Erenumab: primo antagonista del recettore CGRP

Erenumab è attualmente l'unico anticorpo monoclonale completamente umanizzato di classe IgG2 che agisce legandosi in modo selettivo a una proteina di fusione costituita dai domini extracellulari del recettore del CGRP. Questa specificità distingue erenumab dagli altri anticorpi monoclonali impiegati nella prevenzione dell'emicrania, i quali si legano direttamente al ligando CGRP circolante.

Le differenze nel bersaglio molecolare (recettore del CGRP per erenumab vs CGRP solubile per galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab) possono spiegare leggere variazioni nei meccanismi d'azione e nella risposta clinica.

Ad esempio, durante la terapia con erenumab, gli attacchi emicranici residui potrebbero essere dovuti al legame del CGRP ad altri recettori alternativi, come l'AMY1, strutturalmente simile al recettore del CGRP. Al contrario, durante il trattamento con anticorpi diretti contro il CGRP, altri peptidi diversi dal CGRP potrebbero attivare il recettore, eludendo così il blocco farmacologico.

Il recettore del CGRP è espresso in vari tipi cellulari, tra cui:

- Fibre A δ e C (coinvolte nella nocicezione),
- Cellule muscolari lisce vascolari,

- Mastociti, implicati nella risposta infiammatoria.

Durante un attacco emicranico, segnali provenienti da aree centrali del sistema nervoso attivano il sistema trigemino-vascolare. Questo provoca il rilascio di CGRP dalle terminazioni C-fibre delle cellule sensoriali del ganglio trigeminale e dei nervi trigeminali. Successivamente, gli stimoli dolorosi ritornano alle strutture centrali che hanno innescato l'attacco, creando un circolo vizioso di attivazione e dolore.

Dopo somministrazione sottocutanea, erenumab raggiunge la concentrazione plasmatica massima in circa 6 giorni, ha un'emivita di circa 28 giorni ed è eliminato attraverso vie non saturabili di tipo proteolitico. La funzionalità epatica o renale non influenza in modo significativo la sua farmacocinetica

Gli studi di fase II e III hanno dimostrato l'efficacia di erenumab, sia alla dose di 70 mg che 140 mg, nella riduzione delle giornate mensili di emicrania (MMDs) e del consumo di farmaci sintomatici (AMDs). La riduzione media delle MMDs a 12 settimane variava da -1,8 a -6,6 giorni, con tassi di risposta $\geq 50\%$ fino al 50% dei pazienti. Le estensioni in aperto degli studi fino a 5 anni hanno confermato la sostenibilità dell'efficacia nel lungo termine, con miglioramenti stabili anche nei parametri di qualità di vita.

Gli studi osservazionali condotti in contesti clinici reali hanno confermato l'efficacia di erenumab anche in pazienti più complessi rispetto a quelli inclusi negli RCT, come coloro affetti da emicrania cronica, abuso di farmaci sintomatici e con numerosi fallimenti terapeutici precedenti. In questi pazienti si è osservata una riduzione media delle MMDs da -6 a -14 giorni a 6 mesi e tassi di risposta $\geq 50\%$ fino al 76%. La possibilità di escalation posologica a 140 mg è risultata utile nei pazienti scarsamente responsivi alla dose più bassa.

Erenumab presenta un profilo di tollerabilità molto favorevole, con eventi avversi comuni come dolore nel sito d'iniezione, costipazione, nausea e affaticamento. Gli eventi avversi gravi sono rari e non si sono osservati segnali preoccupanti di tossicità epatica o cardiovascolare nei follow-up fino a 5 anni.

Alcune preoccupazioni teoriche riguardano la vasodilatazione protettiva mediata dal CGRP, inibita dal trattamento: tuttavia, nessun aumento significativo di ictus o infarti è stato documentato negli studi.

La sospensione del trattamento dopo 12 mesi è stata seguita, in una parte dei pazienti, da un effetto rebound con aumento delle MMDs e AMDs, sebbene inferiore rispetto al basale. Tuttavia, circa un terzo dei pazienti ha mantenuto i benefici clinici oltre le 4 settimane dalla sospensione. Questo suggerisce un possibile effetto di modulazione centrale del farmaco, anche se non è stato ancora dimostrato un vero e proprio effetto modificante della malattia.

In caso di risposta parziale, è stata ipotizzata la combinazione di erenumab con Gepants o tossina botulinica per potenziare il blocco del pathway CGRP. Studi preliminari e case report supportano la sicurezza e potenziale efficacia di tali approcci, anche se sono necessari RCT per confermarne l'utilità clinica (32).

L'efficacia di erenumab si manifesta già nella prima settimana di trattamento, con riduzioni significative dei giorni settimanali di emicrania.

Questa risposta si mantiene nel tempo, sia nel breve (12 settimane) che nel lungo termine (oltre 1 anno), confermando la persistenza dell'effetto terapeutico e la durabilità della risposta anche nei pazienti che inizialmente non rispondevano al trattamento.

Erenumab si dimostra efficace anche in:

- emicrania con aura: efficacia comparabile ai pazienti senza aura;
- emicrania mestruale: significativa riduzione delle giornate emicraniche durante i cicli mestruali;
- MOH (medication overuse headache): miglioramento clinico anche in pazienti con abuso di farmaci sintomatici;
- pazienti con fallimenti multipli di trattamenti preventivi precedenti.

Tale anticorpo può favorire la conversione da emicrania cronica a episodica, con tassi di conversione fino al 75% dopo 6-12 mesi di trattamento. Questo dato è clinicamente rilevante poiché rappresenta un cambiamento di classe diagnostica con impatto sulla qualità della vita e sulla disabilità (33).

5.1.2 Fremanezumab: l'approccio alla neutralizzazione del CGRP

Fremanezumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato di classe IgG2, approvato da FDA ed EMA per la prevenzione dell'emicrania episodica e cronica negli adulti.

Il farmaco è stato sviluppato da Teva Pharmaceuticals mediante tecnologia DNA ricombinante in cellule di ovaio di criceto cinese.

Fremanezumab si lega selettivamente al peptide, bloccandone l'interazione con il recettore e inibendone quindi gli effetti vasodilatatori, pro-infiammatori e nocicettivi.

Si ritiene che fremanezumab agisca a livello periferico, in particolare a livello del ganglio trigeminale e dei nocicettori meningei.

Uno studio sperimentale su ratti ha mostrato che fremanezumab inibisce selettivamente i neuroni meningei Ad mielinizzati ad alta soglia (HT), senza influenzare le fibre C non mielinizzate o i neuroni a vasta gamma dinamica.

Questi risultati suggeriscono che i neuroni HT svolgono un ruolo chiave nella trasduzione del dolore emicranico e nella sensibilizzazione centrale, e che la loro inibizione contribuisce all'effetto profilattico del farmaco.

Il fremanezumab viene utilizzato come trattamento preventivo dell'emicrania in soggetti adulti che soffrono di emicrania con una frequenza minima di quattro giorni al mese.

Fremanezumab viene somministrato per via sottocutanea, con due possibili regimi posologici approvati:

- una dose da 225 mg una volta al mese
- oppure una dose trimestrale da 675 mg, ottenuta tramite tre iniezioni consecutive da 225 mg ciascuna.

Le iniezioni possono essere effettuate nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio; nel caso di somministrazioni multiple, è necessario variare il punto esatto d'iniezione pur restando all'interno della stessa area corporea. Ogni siringa preriempita contiene 225 mg del principio attivo in 1,5 mL di soluzione.

Dal punto di vista farmacocinetico, fremanezumab raggiunge la concentrazione plasmatica massima entro 5-7 giorni dalla somministrazione.

L'emivita terminale è di circa 31 giorni, il che consente una somministrazione meno frequente rispetto ad altre terapie profilattiche, con potenziali vantaggi in termini di aderenza terapeutica. Il raggiungimento dello steady-state, ossia della

concentrazione plasmatica stabile, avviene dopo circa 168 giorni (corrispondenti a sei mesi di trattamento continuativo).

Come gli altri anticorpi monoclonali terapeutici, fremanezumab viene degradato mediante proteolisi enzimatica in piccoli peptidi e amminoacidi, senza coinvolgimento degli enzimi del citocromo P450. Questa caratteristica riduce il rischio di formazione di metaboliti tossici e di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. Il farmaco presenta inoltre un volume di distribuzione relativamente basso, pari a circa 6 litri, il che riflette la sua distribuzione prevalentemente extracellulare. Un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta su oltre duemila pazienti non ha evidenziato effetti clinicamente significativi attribuibili a variabili demografiche quali età, sesso, etnia o peso corporeo. Inoltre, la concomitante assunzione di altri farmaci antiemigranici, inclusi triptani, FANS o derivati dell'ergot, non ha influenzato in modo rilevante l'efficacia o la farmacocinetica del farmaco.

Gli eventi avversi più comuni sono stati le reazioni nel sito di iniezione (dolore, eritema, indurimento), generalmente di entità lieve o moderata.

Gli eventi avversi gravi come ipersensibilità, tossicità epatica o effetti cardiovascolari sono risultati rari e non superiori al placebo.

Uno studio in aperto della durata di un anno ha confermato il mantenimento dell'efficacia e della sicurezza di fremanezumab nel trattamento a lungo termine dell'emigrania episodica e cronica.

Fremanezumab è attualmente approvato solo per pazienti adulti. Non sono disponibili dati clinici sufficienti per l'uso in gravidanza, sebbene studi su animali (ratti e conigli) non abbiano mostrato effetti negativi su fertilità o sviluppo embrio-fetale. Per precauzione, il suo impiego in gravidanza è sconsigliato (34).

5.1.3 Galcanezumab: un trattamento mirato per l'emigrania

Galcanezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo IgG4, sviluppato dalla casa farmaceutica Teva Eli Lilly & Company.

Il Galcanezumab agisce come antagonista selettivo del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), legandosi con alta affinità e specificità a questo peptide e bloccando così l'attivazione del suo recettore.

È stato approvato nel 2018 sia dalla FDA negli Stati Uniti che dall'EMA in Europa. Questo farmaco viene somministrato per via sottocutanea ed è destinato alla prevenzione dell'emicrania episodica o cronica negli adulti che soffrono di almeno quattro giorni di emicrania al mese.

Il regime terapeutico prevede una dose iniziale di carico pari a 240 mg, seguita da una somministrazione mensile di 120 mg.

Il profilo di sicurezza di galcanezumab, emerso dagli studi clinici di fase 3 per la prevenzione dell'emicrania, risulta complessivamente favorevole. Gli eventi avversi più frequentemente riportati con i dosaggi da 120 mg e 240 mg includevano:

- Dolore nel sito d'iniezione
- Reazioni nel sito d'iniezione
- Vertigini
- Stipsi
- Prurito
- Orticaria

Nella maggior parte dei casi, questi eventi si sono manifestati con intensità lieve o moderata e sono stati transitori.

Il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi è stato contenuto: meno del 2,5% dei pazienti ha sospeso la terapia per reazioni avverse (35).

Le reazioni nel punto d'iniezione rappresentano l'effetto indesiderato più comune associato a galcanezumab. I sintomi più frequentemente riportati comprendevano: eritema, prurito, ecchimosi, gonfiore e reazione locale generica. Nella quasi totalità dei casi, le manifestazioni sono comparse entro 24 ore dalla somministrazione, con una risoluzione spontanea media entro 5 giorni. L'orticaria, pur essendo un evento raro, è stata segnalata in alcuni casi negli studi clinici. Sebbene la maggior parte dei casi non sia stata grave, sono stati riportati casi isolati di orticaria severa, a conferma della necessità di monitoraggio nei pazienti con predisposizione a reazioni allergiche.

Un altro aspetto rilevante nel profilo di sicurezza di galcanezumab è la formazione di anticorpi anti-farmaco (anti-drug antibodies, ADA). Durante la fase di trattamento in doppio cieco, circa il 4,8% dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-galcanezumab. Quasi tutti questi anticorpi mostravano attività neutralizzante in vitro.

Dopo 12 mesi di trattamento continuativo, la percentuale di pazienti con ADA saliva a circa 12,5%.

Tuttavia, la maggior parte degli anticorpi rilevati erano a basso titolo e non sono emerse differenze significative nella farmacocinetica, efficacia o sicurezza del farmaco tra i pazienti con e senza ADA.

Pertanto, l'immunogenicità di galcanezumab, sebbene presente, non appare clinicamente rilevante.

La sua efficacia è stata ampiamente dimostrata in studi clinici di fase 3, non solo in pazienti con emicrania episodica (EM), ma anche in quelli con emicrania cronica (CM) e cefalea da uso eccessivo di farmaci (MOH). Inoltre, i risultati ottenuti sono stati confermati da studi real-world condotti nella popolazione giapponese.

La fisiopatologia dell'emicrania riconosce il coinvolgimento sia di meccanismi periferici che centrali. Oltre all'attivazione del sistema trigemino-vascolare, è stato dimostrato che regioni cerebrali come l'ipotalamo, il ponte, il talamo, il nucleo trigeminale spinale e le aree corticali coinvolte nell'elaborazione del dolore e degli stimoli visivi sono reclutate già nella fase prodromica dell'attacco emicranico, contribuendo alla genesi del dolore e dei sintomi associati. Tuttavia, a causa del loro elevato peso molecolare, gli anticorpi monoclonali anti-CGRP sono generalmente considerati incapaci di attraversare in modo significativo la barriera emato-encefalica (BBB), esercitando pertanto la loro azione prevalentemente a livello periferico, in particolare sul sistema trigemino-vascolare.

Nonostante questa convinzione, alcune evidenze cliniche e di neuroimaging suggeriscono la possibilità di effetti anche centrali. In alcuni casi isolati, è stato riportato un miglioramento o una risoluzione dei sintomi di aura (fenomeno classicamente associato alla depressione corticale a diffusione, CSD) dopo

trattamento con galcanezumab o erenumab. Altri studi hanno osservato che, sebbene i mAbs agiscano primariamente a livello periferico, alcuni pazienti riportano la scomparsa di sintomi prodromici e associati (come alterazioni del sonno, aumento dell'appetito e variazioni di peso), suggerendo un potenziale effetto sui sintomi centrali.

Uno studio con risonanza magnetica funzionale (fMRI) ha mostrato una significativa riduzione dell'attività ipotalamica nei pazienti responder trattati con erenumab, sollevando l'ipotesi di un meccanismo d'azione diretto sul sistema nervoso centrale. In un altro studio, sempre con fMRI, è stato osservato che i pazienti trattati con erenumab presentavano modifiche della connettività funzionale nelle reti cerebellari, talamiche e della sostanza grigia periacqueduttale rispetto al placebo, e tali modifiche erano correlate con il miglioramento clinico. Gli autori di questi studi hanno ipotizzato che anche una piccola quantità di mAb penetrata nel SNC possa avere un impatto funzionale.

Uno studio prospettico multicentrico condotto in tre centri cefalea giapponesi tra maggio 2021 e maggio 2022 ha valutato l'efficacia di galcanezumab sulla sensibilizzazione centrale in pazienti con emicrania episodica e cronica, utilizzando strumenti validati come il Central Sensitization Inventory (CSI) e l'ASC-12 (per la valutazione dei sintomi di allodinia). I pazienti inclusi, di età compresa tra 20 e 65 anni, sono stati trattati secondo la pratica clinica abituale con una dose iniziale (loading dose) di 240 mg seguita da 120 mg mensili per sei mesi. Il trattamento concomitante doveva restare stabile durante lo studio.

Dopo sei mesi di trattamento, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dei punteggi CSI e ASC-12, anche nei pazienti classificati come "non responder" in termini di riduzione dei giorni mensili di cefalea.

Tale risultato suggerisce che galcanezumab potrebbe esercitare un effetto sul meccanismo della sensibilizzazione centrale non esclusivamente come conseguenza della riduzione del dolore, ma anche attraverso un effetto diretto.

Due sono le principali ipotesi proposte:

1. Un effetto secondario derivante dalla riduzione dell'input nocicettivo periferico che, nel tempo, porta ad una desensibilizzazione delle vie centrali.

2. Un effetto diretto legato ad una minima ma funzionale penetrazione del farmaco nel SNC.

Il CGRP è noto per essere espresso non solo nel sistema trigemino-vascolare, ma anche in numerose regioni centrali, inclusa la sostanza grigia. In uno studio longitudinale con MRI ad alta risoluzione, è stata osservata una riduzione dello spessore corticale nei pazienti *responder* dopo tre mesi di trattamento con galcanezumab, interpretata come un possibile segnale di ripristino da una condizione di attività neuronale maladattiva.

Tuttavia, la valutazione della sensibilizzazione centrale in ambito clinico presenta criticità metodologiche. Strumenti come il CSI e l'ASC-12 misurano sintomi associati alla sensibilizzazione, ma non consentono una valutazione diretta della disfunzione centrale.

Nel presente studio (35), l'analisi di regressione multipla ha indicato che solo la variazione del punteggio ASC-12 è risultata predittiva della variazione del CSI, e che anche nei non responder vi è stato un miglioramento del CSI. Questo supporta l'ipotesi che galcanezumab possa modulare processi centrali, al di là della semplice riduzione dei sintomi dolorosi. Inoltre, in una coorte di 572 pazienti trattati con mAbs anti-CGRP, è stato riportato che il 15,7% ha ottenuto una risposta clinica significativa solo dopo 24 settimane, con desensibilizzazione progressiva delle vie nocicettive periferiche e successiva modulazione centrale. Infine, uno studio con fMRI ha evidenziato differenze tra galcanezumab ed erenumab: galcanezumab ha ridotto l'attività ipotalamica sia nei responder che nei non-responder, mentre erenumab ha ridotto l'attività in altre regioni (insula, opercolo, cervelletto) ma non nell'ipotalamo nei non-responder. Questo potrebbe suggerire differenze di effetto tra anticorpi anti-ligando e anti-recettore (36).

Non sono stati condotti studi clinici specifici per valutare le interazioni farmacologiche di galcanezumab. Ciononostante, sulla base delle sue caratteristiche farmacocinetiche, essendo un anticorpo monoclonale a eliminazione non metabolica (non coinvolge il citocromo P450), non sono attese interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti con altri farmaci. Questo rappresenta un vantaggio nell'impiego in pazienti che assumono terapie concomitanti.

I dati relativi all'uso di galcanezumab in gravidanza sono attualmente limitati. Gli studi preclinici condotti su animali non hanno evidenziato effetti tossici diretti o indiretti sulla riproduzione o sullo sviluppo embrio-fetale. Tuttavia, poiché le immunoglobuline umane di classe IgG possono attraversare la barriera placentare, non è possibile escludere un potenziale rischio per il feto. Pertanto, come misura precauzionale, l'uso di galcanezumab durante la gravidanza è sconsigliato, salvo nei casi in cui il beneficio clinico per la madre superi il potenziale rischio per il nascituro.

Non è noto se galcanezumab venga escreto nel latte materno umano. Tuttavia, poiché le IgG umane sono fisiologicamente presenti nel latte, soprattutto nei primi giorni dopo il parto, non si può escludere un rischio per il neonato allattato al seno in questo breve periodo. Successivamente, quando le concentrazioni plasmatiche di IgG nel latte diminuiscono, l'uso di galcanezumab potrebbe essere preso in considerazione durante l'allattamento solo se strettamente necessario dal punto di vista clinico.

L'effetto di galcanezumab sulla fertilità umana non è stato finora oggetto di studio clinico specifico. Tuttavia, gli studi di tossicologia riproduttiva condotti su animali non hanno rilevato effetti dannosi sulla fertilità maschile o femminile, suggerendo un profilo favorevole anche sotto questo aspetto.

Galcanezumab si conferma un farmaco generalmente ben tollerato nella profilassi dell'emicrania, con eventi avversi per lo più locali e transitori, e basso impatto sulla prosecuzione del trattamento. Il suo profilo immunogenico è gestibile e non influisce sull'efficacia terapeutica, né comporta problemi di sicurezza clinicamente significativi.

Tali caratteristiche contribuiscono a renderlo una solida opzione terapeutica a lungo termine, anche per pazienti che richiedono trattamenti continuativi (35).

5.1.4 Eptinezumab: infusione endovenosa per il controllo del CGRP

Eptinezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di classe IgG1, sviluppato mediante tecniche di DNA ricombinante in cellule di lievito del ceppo *Pichia pastoris*. È uno dei farmaci più recenti approvati per la prevenzione dell'emicrania. Eptinezumab è indicato per la profilassi dell'emicrania negli

adulti che presentano almeno 4 giorni di emicrania al mese. Il trattamento deve essere iniziato da un medico specialista esperto nella diagnosi e gestione dell'emicrania, e l'infusione deve avvenire sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

La dose standard consigliata è di 100 mg somministrati tramite infusione endovenosa ogni 12 settimane. In alcuni pazienti, tuttavia, può essere indicato un aumento del dosaggio a 300 mg ogni 12 settimane, a seconda della risposta clinica. La valutazione della necessità di escalation posologica dovrebbe essere effettuata entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In caso di cambio di regime posologico, la prima dose del nuovo dosaggio deve essere somministrata alla successiva data prevista per il trattamento.

L'efficacia complessiva del farmaco e la necessità di proseguire la terapia dovrebbero essere rivalutate dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento. Qualsiasi decisione successiva in merito alla continuazione deve essere personalizzata sulla base della risposta individuale del paziente (37).

Durante un attacco emicranico, il nervo trigemino trasmette il segnale doloroso attraverso il rilascio di CGRP, che agisce a livello del tronco encefalico e di regioni corticali superiori.

Eptinezumab è stato progettato per bloccare questa cascata patofisiologica: agisce legandosi selettivamente al CGRP circolante, impedendone l'interazione con il recettore e dunque l'attivazione della via trigemino-vascolare. Un aspetto distintivo di questo anticorpo è la sua capacità di legarsi con alta affinità sia all'isoforma α che alla β del CGRP, aumentando l'efficacia del blocco.

A differenza degli altri anticorpi anti-CGRP approvati, eptinezumab è l'unico a essere somministrato per via endovenosa. La somministrazione avviene attraverso un'infusione di circa 30 minuti, al termine della quale si raggiunge una biodisponibilità del 100%, già alla prima dose. Questo permette di ottenere concentrazioni plasmatiche allo steady-state in tempi molto rapidi.

Le sue proprietà farmacocinetiche includono:

- Emivita plasmatica di circa 28 giorni, che consente un intervallo di somministrazione trimestrale.

- Volume di distribuzione centrale pari a circa 3,7 litri, indicativo di una distribuzione prevalentemente extracellulare.
- Clearance plasmatica totale di 0,125 L/giorno.
- Dopo una singola somministrazione, i valori di Cmax (massima concentrazione di farmaco che si rileva nel sangue) sono pari a 37,3 µg/mL (dose da 100 mg) e 114 µg/mL (dose da 300 mg), con un Tmax compreso tra 30 minuti e 1 ora, dato che contribuisce al suo rapido inizio d'azione.

Eptinezumab non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450, aspetto che minimizza il rischio di interazioni farmacologiche, come confermato da uno studio che ha mostrato l'assenza di modifiche farmacocinetiche significative in caso di co-somministrazione con 6 mg di sumatriptan per via sottocutanea.

Due studi clinici di fase 2, condotti rispettivamente nel 2014 e nel 2019, hanno valutato la sicurezza e l'efficacia clinica dell'eptinezumab nel trattamento preventivo dell'emicrania.

Il primo studio (NCT01772524), è stato disegnato come trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Ha coinvolto 174 pazienti di età compresa tra 18 e 55 anni, arruolati in 26 centri clinici negli Stati Uniti.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere una singola infusione endovenosa di 1000 mg di eptinezumab oppure placebo. L'obiettivo principale dello studio era valutare la sicurezza del trattamento a distanza di 3 mesi dalla somministrazione, mentre l'endpoint primario di efficacia consisteva nella variazione delle giornate mensili di emicrania nel periodo compreso tra la quinta e l'ottava settimana rispetto al basale. I risultati hanno mostrato una riduzione media delle MMDs pari a 5,6 giorni nel gruppo eptinezumab, contro una riduzione di 4,6 giorni nel gruppo placebo, con una differenza statisticamente significativa.

L'evento avverso più frequentemente riportato tra i pazienti trattati con eptinezumab è stata l'infezione delle alte vie respiratorie, osservata nel 9% dei casi. Altri eventi segnalati includevano ascesso dentale, nausea, vomito, capogiri, affaticamento. Questo studio ha rappresentato un passo fondamentale

per lo sviluppo successivo del farmaco, gettando le basi per ulteriori indagini cliniche.

Il secondo studio (NCT02275117), condotto nel 2019, ha avuto l'obiettivo di valutare l'efficacia di dosaggi differenti di eptinezumab (300 mg, 100 mg, 30 mg e 10 mg) somministrati per via endovenosa in pazienti con emicrania cronica, definita come ≥ 14 giorni di emicrania al mese. Lo studio, anch'esso randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha incluso 588 partecipanti provenienti da 92 centri clinici distribuiti a livello internazionale, tutti con esordio emicranico prima dei 35 anni. L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione $\geq 75\%$ delle giornate di emicrania nelle settimane 1-12 rispetto al periodo di screening di 28 giorni. Anche in questo caso, le infezioni delle alte vie respiratorie e i capogiri sono risultati tra gli eventi avversi più frequentemente riportati.

Questi due studi hanno contribuito in modo sostanziale a delineare il profilo terapeutico di eptinezumab, confermandone la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia dose-dipendente nella prevenzione dell'emicrania, in particolare nella forma cronica (38).

Capitolo 6 – Efficacia e sicurezza degli anticorpi monoclonali

Uno dei più recenti approfondimenti sull'efficacia degli anticorpi monoclonali nella prevenzione dell'emicrania con aura riguarda Eptinezumab, un anticorpo diretto contro il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), somministrato per via endovenosa. Questo farmaco è stato studiato nei trial clinici PROMISE-1 (per emicrania episodica) e PROMISE-2 (per emicrania cronica). Un'analisi post hoc di questi due studi si è focalizzata su una sottopopolazione di pazienti che, al momento dello screening, avevano auto-riferito una storia di aura (39).

Dei 1.741 pazienti complessivi inclusi nei due studi, circa il 50% ha riferito una storia di aura. Tra i soggetti con emicrania episodica, questa percentuale era ancora più alta (circa 75%), mentre per l'emicrania cronica si attestava intorno al 35%. La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (oltre l'85%) e di etnia caucasica. L'età media era di circa 40 anni.

Nei primi 3 mesi, Eptinezumab ha dimostrato un'efficacia clinica significativa nel ridurre il numero di giornate con emicrania rispetto al placebo:

Nei pazienti con emicrania episodica e aura:

- Riduzione media di - 4,0 giorni/mese con 100 mg,
- - 4,2 giorni/mese con 300 mg,
- contro - 3,1 giorni/mese con placebo.

Nei pazienti con emicrania cronica e aura:

- Riduzione di - 7,1 giorni/mese (100 mg),
- -7,6 giorni/mese (300 mg),
- rispetto a - 6,0 giorni/mese con placebo.

Questi dati indicano che l'efficacia di Eptinezumab nei pazienti con aura è paragonabile a quella osservata nella popolazione generale degli studi Promise, suggerendo un beneficio clinico anche per questa specifica sottopopolazione.

Sempre nel periodo delle prime 12 settimane:

- Il 51,4% dei pazienti trattati con 100 mg e il 56,1% con 300 mg ha ottenuto una riduzione $\geq 50\%$ delle giornate con emicrania.

- Il 22,3% (100 mg) e il 27,2% (300 mg) ha avuto una riduzione $\geq 75\%$.
- A confronto, i rispettivi valori nel gruppo placebo erano 39% e 18%.

Un altro aspetto interessante dello studio è che Eptinezumab ha contribuito anche a ridurre la percentuale di attacchi con aura:

- Da circa il 34-36% al basale, si è scesi al 28-31% nei gruppi trattati.
- Anche l'uso di farmaci sintomatici per l'emicrania è diminuito:
 - Circa 4 giorni/mese in meno nei gruppi trattati,
 - contro 3 giorni/mese in meno nel gruppo placebo.

Il profilo di sicurezza si è mantenuto favorevole:

- Gli eventi avversi più comuni sono stati lievi o moderati e includevano infezioni delle vie respiratorie superiori e rinofaringiti.
- La frequenza di eventi avversi gravi o cardiovascolari è rimasta molto bassa, e non sono emersi segnali di allarme specifici per i pazienti con aura, nonostante questa categoria sia generalmente considerata a maggior rischio cardiovascolare.

I risultati di questa analisi suggeriscono che Eptinezumab è efficace e ben tollerato anche nei pazienti che riferiscono una storia di emicrania con aura (39).

6.1 Sicurezza e tollerabilità: eventi avversi e controindicazioni

Lo studio Apollon (40) rappresenta una delle ricerche più complete finora condotte sulla sicurezza e tollerabilità a lungo termine di Erenumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore del CGRP, nei pazienti con emicrania episodica (EM) e cronica (CM). L'aspetto innovativo di questo studio consiste nel fatto che:

- è stato condotto in condizioni simili al mondo reale
- prevedeva la possibilità di adattare il dosaggio (70 mg o 140 mg),
- permetteva una pausa volontaria dal trattamento (drug holiday).

APOLLON è uno studio open-label, multicentrico e a braccio singolo, condotto in Germania su 701 pazienti che avevano completato lo studio HER-MES.

I pazienti sono stati seguiti per un periodo di 128 settimane (oltre due anni), durante il quale hanno ricevuto Erenumab ogni 4 settimane, con dosaggi modificabili a discrezione del medico curante.

I criteri di inclusione prevedevano:

- Diagnosi di emicrania episodica (4-14 giorni/mese) o cronica (≥ 15 giorni/mese),
- Fallimento fino a 3 precedenti trattamenti preventivi (inclusi beta-bloccanti, amitriptilina o flunarizina),
- Esclusione di soggetti con emicrania emiplegica o cefalea a grappolo.

Caratteristiche dei partecipanti:

- Età media: 41,8 anni
- Sesso: 86,7% donne
- Durata media della malattia: 22 anni
- Aura presente nel 34% dei pazienti
- Media di 10,4 giorni/mese con emicrania (MMD)

Più della metà dei pazienti (57,9%) non aveva mai ricevuto terapie preventive prima di Erenumab. Due terzi iniziarono con il dosaggio da 140 mg, mentre un terzo con 70 mg. Durante il follow-up, circa il 20% dei pazienti ha aumentato la dose da 70 a 140 mg per scarso controllo della sintomatologia.

Sebbene l'obiettivo primario dello studio fosse la sicurezza a lungo termine, sono stati valutati anche parametri indiretti di efficacia. Tra questi:

- I punteggi del questionario HIT-6 (Headache Impact Test) si sono ridotti in media di 5,5 punti nei primi 6 mesi, con stabilizzazione fino alla fine dello studio (indicando un impatto clinico positivo sulla qualità della vita).
- I risultati del questionario TSQM-II, che valuta la soddisfazione del paziente riguardo a efficacia, tollerabilità, comodità e soddisfazione globale, hanno mostrato miglioramenti in tutti i domini, con particolare rilievo per "efficacia" e "effetti collaterali".

Durante le 128 settimane:

- L'85,7% dei pazienti ha riferito almeno un evento avverso,

- Gli eventi più comuni: rinfaringite (19%), stitichezza (14,7%), affaticamento (8,7%),
- Solo 3 eventi avversi gravi correlati al trattamento sono stati riportati (0,4%),
- Nessun decesso si è verificato durante lo studio.

Inoltre, solo il 4,1% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi, principalmente per problemi neurologici, gastrointestinali o cutanei. Questo conferma la buona tollerabilità di Erenumab anche nel lungo periodo, coerente con quanto osservato nello studio HER-MES.

Una parte cruciale dello studio riguardava la possibilità per i pazienti di sospendere volontariamente il trattamento per un periodo massimo di 24 settimane.

- 108 pazienti (15,4%) hanno effettuato un “drug holiday” (sospensione volontaria).
- La durata mediana della sospensione è stata di 89 giorni.
- Il 65% ha ripreso la terapia dopo la pausa, nella maggior parte dei casi allo stesso dosaggio.

Durante la sospensione si è osservato un peggioramento significativo:

- aumento medio di 2,8 giorni/mese con mal di testa,
- e 2,7 giorni/mese con emicrania,
- aumento nell’uso di farmaci sintomatici.

Tuttavia, al momento della ripresa del trattamento, i sintomi si sono rapidamente ridotti, tornando ai livelli precedenti alla sospensione nella maggior parte dei casi. Questi dati suggeriscono che, sebbene la sospensione temporanea sia possibile, in molti casi comporta un peggioramento clinico, reversibile con la ripresa della terapia.

Lo studio descritto conferma che:

- Erenumab è ben tollerato anche nel lungo termine (oltre 2 anni di trattamento),
- Il farmaco mantiene un’efficacia stabile nel tempo,
- Eventuali peggioramenti legati alla sospensione sono generalmente reversibili.

- Le linee guida europee supportano la possibilità di tentare una sospensione del trattamento dopo 12-18 mesi, ma sottolineano la necessità di un follow-up attento e personalizzato (40).

6.2 Confronto tra anticorpi monoclonali e terapie tradizionali

L'emicrania con aura rappresenta una forma clinica che merita un'attenzione specifica, sia per le sue peculiarità neurovascolari sia per il rischio potenzialmente maggiore di eventi cerebrovascolari. In questo contesto, uno dei pochi studi che ha esplorato esplicitamente l'efficacia di un anticorpo monoclonale in pazienti con aura è una analisi post hoc del trial REGAIN, focalizzato su Galcanezumab, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il CGRP.

Lo studio REGAIN (41) era stato originariamente progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza di Galcanezumab nei pazienti con emicrania cronica.

In questa analisi secondaria, i ricercatori hanno distinto due sottogruppi:

- pazienti che riferivano una storia di aura,
- pazienti senza aura

Nel gruppo con aura, Galcanezumab ha dimostrato una riduzione significativa delle giornate mensili con emicrania:

- 4,87 giorni/mese con il dosaggio da 120 mg,
- 4,58 giorni/mese con il dosaggio da 240 mg,
- a fronte di - 2,86 giorni/mese nel gruppo placebo.

Anche il tasso di risposta $\geq 50\%$ (cioè pazienti che hanno ridotto di almeno la metà i propri giorni con emicrania) è stato favorevole:

- 27,5% per 120 mg,
- 27,1% per 240 mg,
- contro 15,8% nel gruppo placebo.

Anche se leggermente inferiori rispetto ai pazienti senza aura (che hanno registrato tassi di risposta attorno al 32-36%), questi risultati indicano che Galcanezumab mantiene un'efficacia significativa anche nei soggetti con aura.

Dal punto di vista della sicurezza, non sono emerse differenze rilevanti tra i pazienti con e senza aura. Gli eventi avversi più frequenti sono stati reazioni locali nel sito d'iniezione e infezioni delle vie aeree superiori, in linea con quanto già noto per la molecola. In particolare, non si sono osservati segnali cardiovascolari preoccupanti, un aspetto importante vista l'associazione tra emicrania con aura e aumentato rischio vascolare.

Uno degli elementi di maggiore interesse di questo studio è la comparazione indiretta tra Galcanezumab e Topiramato, uno dei farmaci storicamente più utilizzati nella prevenzione dell'emicrania, ma gravato da una tollerabilità limitata.

I dati mostrano quanto segue:

- Entrambi i farmaci presentano una efficacia simile in termini di riduzione dei giorni con emicrania: circa 3,5–4,5 giorni/mese.
- Anche il tasso di risposta $\geq 50\%$ è comparabile: tra 26% e 30% per entrambi.

Tuttavia, le differenze emergono in modo netti sul piano della tollerabilità:

- Galcanezumab ha un tasso di interruzione del trattamento $< 5\%$, per lo più per eventi lievi.
- Topiramato può raggiungere un tasso di *drop-out* fino al 30–40%, soprattutto per effetti collaterali come sedazione, disturbi cognitivi, parestesie e perdita di peso.

Inoltre, Galcanezumab ha il vantaggio della somministrazione mensile sottocutanea, che migliora l'aderenza rispetto alla somministrazione quotidiana orale di Topiramato.

Questa analisi rafforza il concetto che gli anticorpi monoclonali anti-CGRP, e in particolare galcanezumab, rappresentano una valida opzione anche per i pazienti con emicrania con aura, una categoria finora meno studiata nei trial registrativi. Pur in assenza di una diagnosi formale secondo i criteri ICHD-3 (essendo l'aura riferita dai pazienti), i risultati sono clinicamente rilevanti.

Rispetto ai farmaci tradizionali come il Topiramato, Galcanezumab si distingue per:

- una efficacia comparabile,

- una tollerabilità nettamente superiore,
- una maggiore probabilità di aderenza nel lungo termine.

Queste caratteristiche lo rendono un trattamento promettente, particolarmente indicato nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici o che desiderano una strategia preventiva efficace e sostenibile (42).

Capitolo 7 – Impatto sull'aderenza terapeutica e sulla qualità di vita

Lo studio APPRAISE, pubblicato nel 2024, rappresenta il primo trial clinico pragmatico, multicentrico e randomizzato che ha confrontato direttamente Erenumab, un anticorpo monoclonale anti-CGRP somministrato per via sottocutanea, con i trattamenti preventivi orali standard (OMPMs), come β -bloccanti, topiramato e antidepressivi triciclici (43).

La popolazione inclusa nello studio comprendeva pazienti adulti affetti da emicrania episodica che avevano già fallito almeno uno o due trattamenti preventivi. L'approccio dello studio era volutamente realistico, cercando di rispecchiare quanto più possibile la pratica clinica quotidiana, sia nella scelta terapeutica sia nella durata del follow-up, pari a dodici mesi. Tra i 621 pazienti randomizzati, 413 sono stati assegnati a Erenumab e 208 alle terapie orali. L'età media era di 41 anni, con una prevalenza femminile dell'87,8%. Al termine dello studio, la percentuale di pazienti che aveva completato i dodici mesi di trattamento con Erenumab è stata del 91,3%, significativamente superiore rispetto al 70,2% osservato nel gruppo OMPM. Inoltre, l'interruzione volontaria della terapia è stata molto meno frequente tra i soggetti trattati con l'anticorpo monoclonale (3,9%) rispetto a quelli trattati con farmaci orali (19,2%).

Anche il numero di pazienti che ha richiesto modifiche terapeutiche è stato inferiore nel gruppo Erenumab: solo 7 pazienti hanno cambiato trattamento almeno una volta, contro 57 nel gruppo OMPM.

In particolare, 2 pazienti nel gruppo Erenumab hanno effettuato due cambi, mentre nel gruppo OMPM sono stati ben 12.

Questi dati suggeriscono una maggiore stabilità terapeutica associata a Erenumab, probabilmente legata alla sua migliore tollerabilità e semplicità d'uso.

L'efficacia del trattamento è stata valutata in termini di riduzione dei giorni mensili con emicrania (MMDs). Dopo dodici mesi, il 56,2% dei pazienti trattati con Erenumab ha ottenuto una riduzione pari o superiore al 50% dei MMDs, rispetto al solo 16,8% dei pazienti trattati con OMPMs. La riduzione media è stata pari a - 4,32 giorni per Erenumab e - 2,65 giorni per i trattamenti orali.

È emerso chiaramente che la risposta clinica è stata più marcata e stabile tra i pazienti che hanno mantenuto il trattamento con Erenumab senza cambiarlo, rispetto a quelli che hanno effettuato un cambio terapeutico nel corso dello studio.

Il tema dell'aderenza terapeutica ha rappresentato uno degli obiettivi chiave dello studio. Solo il 2,2% dei pazienti trattati con Erenumab ha cambiato trattamento nel corso dell'anno, contro il 34,6% di quelli assegnati ai farmaci orali. Le motivazioni principali alla base di questi cambi sono state, per entrambi i gruppi, la scarsa efficacia percepita e gli effetti collaterali, ma con un'incidenza molto inferiore per Erenumab. Questo suggerisce che il profilo farmacologico dell'anticorpo monoclonale, caratterizzato da somministrazione mensile e assenza di titolazione della dose, contribuisce in modo determinante al mantenimento del trattamento nel tempo.

Anche la qualità di vita percepita dai pazienti è risultata nettamente superiore nel gruppo trattato con Erenumab.

Utilizzando la scala PGIC (*Patient Global Impression of Change*), il 76% dei pazienti ha riferito un miglioramento clinicamente rilevante dopo dodici mesi, contro solo il 18,8% nel gruppo OMPM. Questo risultato conferma non solo la maggiore efficacia, ma anche la maggiore soddisfazione soggettiva nei confronti della terapia con anticorpi monoclonali.

Dal punto di vista della sicurezza, l'incidenza complessiva di eventi avversi è stata simile tra i due gruppi, ma l'incidenza di eventi correlati al trattamento è risultata molto più bassa nel gruppo erenumab (32,1%) rispetto ai trattamenti orali (56,3%).

Gli eventi più comuni associati a Erenumab sono stati la stitichezza (13%), per lo più lieve o moderata, e il dolore nel sito di iniezione. Nei pazienti trattati con OMPMs, invece, sono stati più frequenti la fatica e l'aumento di peso, con un tasso più elevato di eventi che hanno comportato l'interruzione del trattamento (23,3% vs 2,9%).

Lo studio APPRAISE, nella sua concezione e durata, fornisce evidenze solide e clinicamente rilevanti a supporto dell'impiego precoce di Erenumab nella prevenzione dell'emicrania.

I pazienti trattati con questo farmaco non solo hanno mostrato un'efficacia superiore e sostenuta, ma anche una tollerabilità migliore e una maggiore propensione a mantenere il trattamento nel lungo termine, rispetto alle opzioni terapeutiche orali tradizionali. Questi risultati sono coerenti con quanto già osservato nello studio HER-MES e rafforzano l'indicazione contenuta nelle linee guida della European Headache Federation, che propongono l'uso dei CGRP-mAbs come terapia di prima linea nei pazienti che necessitano di prevenzione.

In conclusione, l'elevata aderenza, la bassa incidenza di eventi avversi e l'alto grado di soddisfazione riportati nello studio dimostrano che l'anticorpo monoclonale Erenumab può migliorare significativamente la qualità della vita dei pazienti affetti da emicrania e ridurre la necessità di frequenti cambi terapeutici, rendendolo una soluzione efficace, tollerabile e sostenibile nel tempo.

7.1 Nuove ricerche e approcci combinati

La scoperta del ruolo cruciale del CGRP nella patogenesi dell'emicrania ha portato allo sviluppo di terapie preventive mirate, come gli anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP o il suo recettore (anti-CGRP/R mAbs) e i gepanti. Questi farmaci, pur dimostrando una buona efficacia e tollerabilità, agiscono a livello periferico e non attraversano la barriera ematoencefalica, risultando quindi poco efficaci sui meccanismi centrali della patologia. Inoltre, una quota significativa di pazienti non risponde adeguatamente a tali trattamenti, e anche coloro che mostrano una risposta positiva possono continuare a presentare un numero elevato di giorni mensili con emicrania. In questi casi, l'ipotesi è che i meccanismi centrali siano predominanti rispetto a quelli periferici, rappresentando quindi una finestra interessante per nuove strategie terapeutiche.

Per i pazienti che non possono o non vogliono affidarsi esclusivamente a trattamenti farmacologici, anche a causa di effetti collaterali o controindicazioni, si stanno sviluppando approcci non farmacologici come la neuromodulazione. Tra queste, la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) è una tecnica

non invasiva, indolore e sicura che utilizza correnti a bassa intensità (1-2 mA) applicate sul cuoio capelluto per modulare l'attività neuronale.

L'effetto dipende dalla polarità dello stimolo: la stimolazione anodica aumenta l'eccitabilità corticale, mentre quella catodica ha un effetto inibitorio. Poiché la tDCS agisce prevalentemente su circuiti centrali, il suo impiego in combinazione con gli anticorpi monoclonali anti-CGRP, che agiscono a livello periferico, potrebbe costituire una strategia terapeutica integrata promettente, capace di affrontare simultaneamente entrambe le componenti fisiopatologiche dell'emicrania.

In questo contesto si inserisce lo studio randomizzato, multicentrico e controllato con placebo, condotto presso i centri cefalee dell'Università dell'Aquila e dell'Istituto Neurologico "C. Mondino" di Pavia (44). Lo studio ha incluso pazienti adulti (40–70 anni) con diagnosi di emicrania (con o senza aura) secondo i criteri internazionali, in trattamento stabile da almeno 90 giorni con anticorpi monoclonali anti-CGRP/R (erenumab, galcanezumab o fremanezumab), ma che continuavano a presentare almeno otto giorni mensili con emicrania. I criteri di inclusione seguivano le linee guida della *International Headache Society* per la neuromodulazione.

In totale sono stati arruolati 30 pazienti, equamente distribuiti tra i diversi anticorpi monoclonali, e suddivisi in due gruppi: uno ha ricevuto tDCS attivo e l'altro tDCS sham (placebo). Il protocollo di stimolazione prevedeva una stimolazione frontale anodica bilaterale e occipitale catodica bilaterale, mirata a modulare simultaneamente l'eccitabilità corticale in regioni coinvolte nella genesi dell'emicrania.

I risultati dello studio hanno mostrato una riduzione significativa dei giorni mensili con emicrania nel gruppo trattato con tDCS attiva, mentre l'effetto sulla frequenza complessiva dei giorni con cefalea (inclusi episodi di tipo tensivo) non è risultato statisticamente significativo. Questo potrebbe suggerire un'azione selettiva della tDCS sulla componente specificamente emicranica, piuttosto che sul dolore cefalico in generale. Non sono emerse differenze rilevanti in altri endpoint secondari, come l'uso di farmaci sintomatici o i punteggi soggettivi riportati dai pazienti, forse per insufficiente potenza statistica dello studio.

A livello neurofisiologico, mediante EEG ad alta densità, è stata osservata una riduzione dell'attività a bassa frequenza nelle aree frontali (indicativa di un'aumentata eccitabilità corticale) e una diminuzione dell'attività ad alta frequenza nelle aree occipitali (associata a una minore ipereccitabilità visiva).

Tuttavia, non è stata identificata una correlazione significativa tra le modifiche EEG e i benefici clinici, probabilmente a causa della dimensione ridotta del campione. I dati suggeriscono che la combinazione tra anticorpi monoclonali e tDCS potrebbe offrire un effetto sinergico, agendo simultaneamente su vie periferiche e centrali del dolore. Questo approccio integrato potrebbe anche rivelarsi utile per comprendere meglio i meccanismi neurobiologici dell'emicrania in studi futuri di maggiore ampiezza.

Nonostante i risultati incoraggianti, lo studio presenta alcune limitazioni: la breve durata del trattamento (cinque giorni), il follow-up limitato a 28 giorni e l'impossibilità di effettuare analisi di sottogruppo (es. per genere o per pazienti con emicrania cronica o correlata al ciclo mestruale).

Inoltre, la selezione dei partecipanti è stata in parte influenzata da fattori logistici, come la vicinanza ai centri o la disponibilità personale.

In conclusione, questo studio fornisce prime evidenze cliniche sull'efficacia della tDCS come trattamento aggiuntivo agli anticorpi monoclonali anti-CGRP/R, aprendo la strada a nuove strategie combinate nella prevenzione dell'emicrania.

Sono necessari ulteriori studi clinici su campioni più ampi per confermare questi risultati e definire il miglior protocollo di neuromodulazione applicabile nella pratica clinica quotidiana.

CONCLUSIONI

L'emicrania rappresenta una delle principali patologie neurologiche a impatto sociale, economico e individuale. La sua natura complessa e multifattoriale ha richiesto negli anni un approccio terapeutico sempre più mirato, con l'obiettivo non solo di ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi, ma anche di migliorare significativamente la qualità della vita dei pazienti.

In questo contesto, l'introduzione degli anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP o il suo recettore ha segnato un cambiamento radicale nella prevenzione dell'emicrania, offrendo per la prima volta una terapia specifica, ben tollerata e in grado di agire selettivamente sul meccanismo fisiopatologico centrale della malattia. Gli studi analizzati nel corso di questo elaborato dimostrano in modo coerente l'efficacia clinica di questi farmaci, non solo nella riduzione dei giorni mensili con emicrania, ma anche nel miglioramento dell'aderenza terapeutica, nella soddisfazione del paziente e nella diminuzione del carico disabilitante.

Particolarmente rilevante è il confronto con trattamenti preventivi tradizionali come il Topiramato, spesso gravati da una scarsa tollerabilità e da alti tassi di abbandono terapeutico.

I dati provenienti dagli studi HER-MES e APPRAISE mostrano come gli anticorpi monoclonali, in particolare l'Erenumab, risultino superiori in termini di efficacia sostenuta, riduzione degli effetti collaterali e persistenza in terapia. Questo vantaggio si traduce in un miglioramento complessivo dell'aderenza, elemento essenziale per garantire continuità terapeutica e controllo a lungo termine della malattia.

L'analisi dell'impatto sulla qualità della vita rafforza ulteriormente il valore aggiunto di questi trattamenti: la riduzione della disabilità legata all'emicrania e il miglioramento del benessere psicologico, del sonno e della funzione sociale confermano il beneficio clinico oltre i meri indicatori numerici di efficacia.

Infine, le nuove prospettive di terapia integrata, come la combinazione tra anticorpi monoclonali e tecniche di neuromodulazione non invasiva (es. tDCS), aprono scenari promettenti per il trattamento personalizzato, soprattutto nei pazienti parzialmente responsivi alla sola terapia farmacologica. Questi approcci sinergici rappresentano una frontiera terapeutica innovativa, ancora da esplorare.

appieno, ma con solide basi fisiopatologiche e prime evidenze cliniche incoraggianti. In conclusione, gli anticorpi monoclonali anti-CGRP rappresentano oggi una delle opzioni più avanzate, efficaci e ben tollerate per la prevenzione dell'emicrania. Il loro impiego precoce, personalizzato e potenzialmente combinato con altri approcci terapeutici, potrà contribuire a migliorare la gestione globale della patologia, promuovendo un reale cambiamento nella vita quotidiana di milioni di pazienti.

Bibliografia e Sitografia

1. *Le cefalee: manuale teorico-pratico*. s.l. Gennaro Bussone, Vincenzo Bonavita, Gerardo Casucci, Fabio Frediani. Springer Italia, 2008.
2. *Le cefalee: manuale teorico-pratico*. Milano : Springer Italia, 2008.
3. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS)*. 2018, The International Classification of Headache Disorders 3rd edition.
4. *Società Italiana di Neurologia*. [Online]
<https://www.neuro.it/web/eventi/NEURO/patologia.cfm?p=cefalee>.
5. *Migraine Headache*. Marco A. Ruschel, Orlando De Jesus. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025.
6. *Migraine with aura*. Lucas, C. 2021, *Revue Neurologique*, p. 779-784.
7. *Current Aura Without Headache* . Divya R. Shah, Sonam Dilwali, Deborah I. Friedman. 2018, Vol. 22.
8. *Managing and Preventing Migraine in the Emergency Department: A review*. Miguel Cortel-LeBlanc, Serena Orr, Maeghan Dunn, Daniel James, Achelle Cortel-LeBlanc. 2023, Vol. 82.
9. *Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects*. Ahmed N Mahmoud, Amgad Mentias, Akram Y Elgendy, Abdul Qazi, Amr F Barakat, Marwan Saad, Ala Mohsen, Ahmed Abuzaid, Hend Mansoor, Mohammad K Mojadidi, Islam Y Elgendy. 2018, Vol. 8.
10. *Episodic Migraine with and without Aura: Key Differences and Implications for Pathophysiology, Management, and Assessing Risks*. Angeliki Vgontzas, Rebecca Burch. 2018, Vol. 22.
11. *The Correlation Between Migraine and Patent Foramen Ovale*. Kaiming Liu, Brian Z Wang, Yishu Hao, Shuijiang Song, Mengxiong Pan. 2020, Vol. 11.
12. Franco Granella, Maria Pia Prudenzeno, Paola Sarchielli. Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC). *Linee guida per la diagnosi e la terapia delle Cefalee primarie* . [Online] 2011. <https://www.sisc.it/upload/Linee-Guida-Cefalee-Parte-1-1421315319650-4221.pdf>.
13. Istituto Superiore di Sanità. Emicrania: malattia di genere. *Impatto socio-economico in Italia*. 2018.
14. *Migraine review for general practice*. Antonio L., Aguilar-Shea, Javier Diaz-de-Teran. 2022, Vol. 54.

15. *Neurogenic Inflammation: The Participant in Migraine and Recent Advancements in Translational Research*. Eleonóra Spekker, Masaru Tanaka, Ágnes Szabó, László Vécsei. 2021, Vol. 10.
16. *Real-time non-invasive in vivo visible light detection of cortical spreading depolarizations in mice*. David Y Chung, Kazutaka Sugimoto, Paul Fischer, Maximilian Böhm, Tsubasa Takizawa, Homa Sadeghian, Andreia Morais, Andrea Harriott, Fumiaki Oka, Tao Qin, Nils Henninger, Mohammad A Yaseen, Sava Sakadžić, Cenk Ayata. 2018, Vol. 309.
17. *Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management*. Joshua Lai, Esma Dilli. 2020, Vol. 6.
18. *Calcitonin gene-related peptide (CGRP): Role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting*. Anne-Sophie Wattiez, Levi P. Sowers, Andrew F. Russo. 2020, Vol. 24.
19. *Targeting pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) with monoclonal antibodies in migraine prevention: a brief review*. Cecilia Rustichelli, Flavia Lo Castro, Carlo Baraldi, Anna Ferrari. 2020, Vol. 29.
20. *Neuropeptide Expression in the Human Trigeminal Nucleus Caudalis and in the Cervical Spinal Cord C1 and C2*. R Uddman, J Tajti, M Hou, F Sundler, L Edvinsson. 2002, Vol. 22.
21. *Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting*. Messoud Ashina, Jakob Möller Hansen, Thien Phu Do, Agustin Melo-Carrillo, Rami Burstein, Michael A Moskowitz. 2019, Vol. 18.
22. *Treating status migrainosus in the emergency setting: what is the best strategy?* László Vécsei, Délia Szok, Aliz Nyári, János Tajti.
23. *Indomethacin-responsive headaches—A narrative review*. Maria Dolores Villar-Martínez, David Moreno-Ajona, Calvin Chan, Peter J. Goadsby. 2021, Vol. 61.
24. *Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments*. Farzin Zobdeh, Aziza ben Kraiem, Misty M. Attwood, Vladimir N. Chubarev, Vadim V. Tarasov, Helgi B. Schiöth, Jessica Mwinyi. 2021, Vol. 178.
25. *Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies*. Irene de Boer, Iris Elsa Verhagen, Marcio Nattan Portes Souza, Messoud Ashina. 2023.
26. SISC, Società Italiana per lo Studio delle Cefalee. *Terapia sintomatica dell'emicrania*. [Online]
<https://www.sisc.it/upload/TerapiaSintomaticaEmicrania-1421316037660-4341.pdf>.

27. *Migraine Headache Prophylaxis*. Hien Ha, Annika Gonzalez. San Antonio, Texas : s.n., 2019.
28. *From Efficiency to Yield: Exploring Recent Advances in CHO Cell Line Development for Monoclonal Antibodies*. Sarmishta Majumdar, Ranjeet Desai, Aakarsh Hans, Prajakta Dandekar, Ratnesh Jain. 2025, Vol. 67.
29. *European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention*. Simona Sacco, Faisal Mohammad Amin, Messoud Ashina, Lars Bendtsen, Christina I. Deligianni, Raquel Gil-Gouveia, Zaza Katsarava, Antoinette MaassenVanDenBrink, Paolo Martelletti, Dimos-Dimitrios Mitsikostas, Raffaele Ornello, Uwe Reuter. 2022.
30. *Proposta di indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza nel trattamento di profilassi dell'emicrania basati sui flussi amministrativi delle aziende sanitarie locali*. Luca Degli Esposti, Elio Clemente Agostoni, Margherita Andretta, Pasquale Cananzi, Pierangelo Geppetti, Alessandro Ghigi, Elisa Giacomini, Alessia Pisterna, Gioacchino Tedeschi, Ugo Trama, Valentina Perrone. 2020.
31. *Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: An update on their added value in migraine prevention*. J. Schoenen, M. Manise, R. Nonis, P. Gérard, G. Timmermans. 2020.
32. *Migraine Prevention with Erenumab: Focus on Patient Selection, Perspectives and Outcomes*. Eleonora De Matteis, Simona Sacco, Raffaele Ornello. 2022, Vol. 18.
33. *Erenumab efficacy in migraine headache prophylaxis: A systematic review*. Mahsa Bagherzadeh-Farda, Mohammad Amin Yazdanifara, Mona Sadeghalvadb, Nima Rezaei. 2023, Vol. 117.
34. *An Evidence-Based Review of Fremanezumab for the Treatment of Migraine*. Ivan Urits, Gavin Clark, Daniel An, Bredan Wesp, Rebecca Zhou, Ariunzaya Amgalan, Amnon A. Berger, Hisham Kassem, Anh L. Ngo, Alan D. Kay, Rachel J. Kaye, Elyse M. Cornett, Omar Viswanath. 2020.
35. European Medicines Agency. [Online]
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality#product-info>.
36. *Efficacy of galcanezumab in migraine central sensitization*. Daisuke Danno, Noboru Imai, Shigekazu Kitamura, Kumiko Ishizaki, Shoji Kikui, Takao Takeshima. 2024.
37. European Medicines Agency. [Online]
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyepti>.
38. *A Review of Eptinezumab Use in Migraine*. Abhigyan Datta, Shashi Maryala, Rebecca John. 2021.

39. *Efficacy and safety of eptinezumab in patients with migraine and self-reported aura: Post hoc analysis of PROMISE-1 and PROMISE-2.* Messoud Ashina, Peter McAllister, Roger Cady, Joe Hirman, Anders Ettrup. 2022, Vol. 42.
40. *Assessment of prolonged safety and tolerability of erenumab in migraine patients in a long-term open-label study (APOLLON).* Hartmut Göbel, Eugen Schlegel, Kathrin Jaeger, Sonja Ortler, Lea Leist. 2024, Vol. 25.
41. *Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study.* Holland C Detk, Peter J Goadsby, Shufang Wang, Deborah I Friedman, Katherine J Selzler, Sheena K Aurora. 2018, Vol. 91.
42. *Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial.* Uwe Reuter, Marc Ehrlich, Astrid Gendolla, Axel Heinze, Jan Klatt, Shihua Wen⁷, Peggy Hours-Zesiger, Jacqueline Nickisch, Christian Sieder, Christian Hentschke, Monika Maier-Peuschel. 2022.
43. *Early Use of Erenumab vs Nonspecific Oral Migraine Preventives: The APPRAISE Randomized Clinical Trial.* Pozo-Rosich, Patricia, et al. 2024.
44. *Effectiveness of transcranial direct current stimulation and monoclonal antibodies acting on the CGRP as a combined treatment for migraine (TACTIC): Results of a randomized controlled trial.* Raffaele Ornello, Aurora D'Atri, Roberto De Icco, Federico De Santis, Chiara Rosignoli, Agnese Onofri, Gloria Vaghi, Francescantonio Cammarota, Carla Brancaccio, Michele Corrado, Federico Bighiani, Valentina Grillo. 05/2025.
45. *Migraine review for general practice.* Antonio L., Aguilar-Shea, Javier Diaz-de-Teran. 2022, Vol. 54.

