



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE  
“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO  
Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

TESI DI LAUREA

**STUDIO DELLA PREVALENZA DI COMORBIDITÀ EMICRANIA-  
SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE (IBS) E DEGLI  
EFFETTI DELLA PROFILASSI DELL'EMICRANIA CON  
ANTICORPI ANTI CGRP SUI SINTOMI DI IBS.**

Relatore:

Prof. Fausto Chiazza

Candidato:

Elena Caramella

Correlatore:

Dott. Carlo Lovati

Sessione autunnale A.A. 2023/2024



*Alla mia famiglia*



# Sommario

INTRODUZIONE .....	1
CEFALEA .....	1
<b>Classificazione delle cefalee</b> .....	1
EMICRANIA .....	2
<b>Definizione e quadro clinico della patologia</b> .....	2
<b>Epidemiologia e impatto dell'emicrania</b> .....	4
<b>Eziologia</b> .....	5
<b>Trattamento dell'emicrania</b> .....	7
<b>CGRP ed emicrania</b> .....	11
ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP.....	18
<b>Erenumab</b> .....	21
<b>Galcanezumab</b> .....	22
<b>Fremanezumab</b> .....	23
<b>Eptinezumab</b> .....	23
SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE (IBS).....	25
<b>Definizione e quadro clinico</b> .....	25
<b>Eziologia e fisiopatologia</b> .....	26
<b>Trattamento IBS</b> .....	27
ASSE INTESTINO-CERVELLO .....	27
<b>Microbioma intestinale ed emicrania</b> .....	28
<b>Ruolo dei neuropeptidi in emicrania e IBS</b> .....	29
<b>Associazione tra emicrania, comorbidità GI e CGRP</b> .....	30
SCOPO DEL LAVORO .....	34
PROTOCOLLO .....	37
CRITERI DIAGNOSTICI .....	37
DIAGNOSI DI CEFALEA .....	38
<b>Criteri ICHD-III dell'IHS</b> .....	38
DIAGNOSI DEI SINTOMI DI IBS .....	38
<b>Criteri Roma IV</b> .....	39
<b>Questionari</b> .....	39
ANALISI STATISTICA .....	44
<b>Test Chi2</b> .....	44
<b>Test T-student</b> .....	46

RISULTATI .....	48
DISTURBI GE NEI DIFFERENTI GRUPPI DIAGNOSTICI.....	48
ANALISI QUESTIONARIO RIFERITO AI SINTOMI IBS SU PAZIENTI PRIMA E DOPO LA TERAPIA CON ANTI CGRP .....	50
<b>Presenza di dolori diffusi, gonfiori e crampi addominali ricorrenti</b> .....	50
<b>Consistenza mutevole delle feci</b> .....	54
<b>Sintomi aggravati da situazioni di stress e ingestione di cibo</b> .....	57
<b>Stitichezza abituale</b> .....	60
<b>Dolore addominale almeno una volta alla settimana e associazione con le variazioni dell'alvo</b> .....	64
DISCUSSIONE.....	68
CONCLUSIONI.....	72
PROSPETTIVE FUTURE .....	72
BIBLIOGRAFIA.....	75
RINGRAZIAMENTI .....	85



# LISTA ABBREVIAZIONI

**AIFA** = Agenzia Italiana del Farmaco

**AMY1** = amilina umana 1

**BEE** = barriera ematoencefalica

**cAMP** = adenosina monofosfato ciclico

**CCK** = colecistochinina

**CEF** = volontari cefalalgici

**CGRP** = peptide correlato al gene della calcitonina

**chi<sup>2</sup>** = Test Chi Quadrato

**CLR** = calcitonin receptor-like receptor

**CSD** = cortical spreading depression

**DFGI** = disturbi funzionali gastrointestinali

**EBM** = evidence-based medicine

**EMA** = European Medicines Agency

**ENS** = enteric nervous system

**F** = femmine

**FANS** = farmaci antiinfiammatori non steroidei

**FDA** = Food and Drug Administration

**GABA** = acido gamma-amminobutirrico

**gg** = giorni

**GI** = gastrointestinale

**HC** = volontari non cefalalgici

**HPA** = asse ipotalamo-ipofisi-surrene

**IBD** = malattie infiammatorie intestinali

**IBS** = sindrome dell'intestino irritabile

**IBS-PI** = sindrome dell'intestino irritabile post-infettiva

**ICHD** = Classificazione Internazionale delle Cefalee

**IHS** = International Headache Society

**IL** = interleuchina

**M** = maschi

**mAb** = anticorpi monoclonali

**MAPK** = protein chinasi attivata dai mitogeni

**MOH** = cefalea da abuso di farmaci

**NKCC1** = cotrasportatore Na-K-Cl  
**NMDA** = recettore dell'N-metil-D-aspartato  
**NO** = monossido di azoto  
**nonR** = Non Responder  
**NPY** = neuropeptide Y, indicatore della funzione noradrenergica  
**NR** = Normal Responder  
**PACAP** = polipeptide attivante l'adenilato ciclasi ipofisaria  
**PR** = Partial Responder  
**RAMP1** = receptor activity modifying protein 1  
**RCP** = receptor component protein  
**RVM** = midollo ventrorostromediale  
**RVM** = midollo ventrorostromediale  
**SIF** = Società Italiana di Farmacologia  
**SNC** = sistema nervoso centrale  
**SP** = sostanza P  
**SR** = Super Responder  
**STV** = sistema trigemino vascolare  
**TACs** = cefalee trigemino autonome  
**TCC** = complesso trigemino-cervicale  
**TNC** = nucleo trigeminale caudale  
**TNF** = fattore di necrosi tumorale alfa  
**tot** = totale/i  
**TRP** = Transient Receptor Potential  
**TRPV1** = Transient Receptor Potential Vanilloid 1  
**TTH** = cefalea di tipo tensivo  
**VIP** = peptide intestinale vasoattivo  
**WHO** = World Health Organizatio



# INTRODUZIONE

## CEFALEA

La cefalea, un'esperienza umana quasi universale, è uno dei disturbi più comuni che si incontrano in medicina e neurologia. La valutazione di una cefalea può essere semplice o impegnativa a seconda dei casi e, sebbene spesso benigna, una cefalea può rivelarsi un problema serio<sup>1</sup>. La cefalea, o più semplicemente il mal di testa, è una condizione dolorosa che può essere intermittente o continua, lateralizzata o diffusa, associata ad altri sintomi o presente solo come tale, di intensità variabile. Cefalea non è una diagnosi ma un sintomo. In fase diagnostica per distinguere le numerose forme differenti di cefalea ci si avvale di criteri internazionali in continuo periodico aggiornamento<sup>1</sup>.

In base alle caratteristiche cliniche del mal di testa e dei disturbi associati, è possibile fornire una diagnosi più precisa della patologia di cui quella persona soffre, sulla base della Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD)<sup>2</sup>, la quale distingue due ampie categorie di cefalea: le cefalee primarie o primitive, che sono patologie in quanto tali e le cefalee secondarie, che dipendono da una gran quantità di problematiche endogene o esogene che fra le altre conseguenze possono portare a mal di testa<sup>2</sup>.

Le principali cefalee primarie sono emicrania, cefalea di tipo tensivo e cefalee trigemino autonome (TACs) fra cui la cefalea a grappolo, l'emicrania parossistica e l'emicrania continua. Le cefalee secondarie, invece, sono forme da attribuire ad una causa medica potenzialmente trattabile, come per esempio traumi, patologie intra o extracraniche, infezioni, assunzione di sostanze o loro sospensione, squilibri dell'omeostasi, e altre<sup>1,3</sup>.

Per quanto riguarda le cefalee primarie la classificazione internazionale vigente prevede quattro maxi raggruppamenti: emicrania, cefalea tensiva, cefalee trigemino autonome ed altre cefalee primarie<sup>2</sup>.

### **Classificazione delle cefalee**

La classificazione più recente in uso è la ICHD-III, dell'IHS (*International Headache Society*)<sup>2</sup> nella sua versione definitiva del 2018. Si tratta di una classificazione gerarchica (cinque livelli). Per ottenere una diagnosi specifica di cefalea, il paziente deve aver sperimentato un definito numero di attacchi di quel tipo di mal di testa, che a sua volta

deve avere una serie di requisiti clinici<sup>4</sup>. La classificazione si basa innanzitutto sull'identificazione del macro-gruppo di appartenenza (primo livello), fino a sottogruppi più specifici. I macro-gruppi dell'ICHD-III sono i seguenti:

1. Emicrania
2. Cefalea di tipo tensivo (TTH)
3. Cefalee autonomico-trigeminali (TACs)
4. Altre cefalee primarie
5. Cefalea attribuita a trauma o lesione cranica e/o cervicale
6. Cefalea attribuita a patologia vascolare cranica o cervicale
7. Cefalea attribuita a patologia intracranica non vascolare
8. Cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione
9. Cefalea attribuita ad infezione
10. Cefalea attribuita a disturbo dell'omeostasi
11. Cefalea o dolore faciale attribuiti a disturbi di cranio, collo, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture faciali o cervicali
12. Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico
13. Lesioni dolorose dei nervi cranici e altri dolori faciali
14. Altri disturbi cefalalgici

I primi quattro gruppi rappresentano le cefalee primarie, quelli da 5 a 12 le cefalee secondarie e gli ultimi 2 le neuropatie dolorose craniali.

Si parla di cefalee secondarie quando rispettano le seguenti caratteristiche: esordio recente; una sola causa sospetta; c'è un chiaro legame tra causa e cefalea e se la cefalea scompare dopo rimozione del fattore causale<sup>5</sup>.

Per la visione globale della classificazione vigente si rimanda ai criteri ICHD-III, 2013.<sup>2</sup>

## EMICRANIA

### **Definizione e quadro clinico della patologia**

Secondo la WHO (*World Health Organization*) l'emicrania è “un disturbo primario della cefalea, prevalentemente episodico, che si manifesta nella maggior parte dei casi con attacchi di durata variabili tra le 4 e le 72 ore”<sup>6</sup>. È caratterizzata da una triade

sintomatologica di cui fanno parte dolore, sintomi neurovegetativi e ipersensibilità agli stimoli neurosensoriali<sup>7</sup>.

Il *Global Burden of Disease Study 2010*, ha classificato l'emicrania come la terza malattia più diffusa al mondo e come terza causa di disabilità a livello mondiale sia negli uomini sia nelle donne al di sotto dei 50 anni<sup>4</sup>.

In circa un quinto dei casi l'attacco emicranico può essere preceduto, accompagnato o seguito da sintomi neurologici focali, noti come aura<sup>3</sup>.

Nel 60% dei casi, l'attacco emicranico può essere preceduto da sintomi premonitori, definiti prodromi, che si manifestano da alcune ore fino a quattro giorni prima dell'episodio. I prodromi includono cambiamenti dell'umore (irritabilità, depressione, euforia), alterazioni del comportamento (iperattività, apatia, ossessività), sintomi neurologici (difficoltà di concentrazione, stanchezza, disfagia, sonnolenza, fonofobia, fotofobia) e sintomi sistemici (aumento della diuresi, ritenzione di liquidi, anoressia, dissenteria o costipazione, dolori muscolari). Analoghi sintomi che seguono la fine dell'attacco emicranico vengono definiti postdromi<sup>7</sup>.

#### *Fasi del ciclo emicranico*

1. FASE PRODROMICA = comparsa di sintomatologia non dolorosa che precede l'attacco di emicrania, di durata che varia da alcune ore a diversi giorni. I sintomi presenti durante questa fase possono esaurirsi o perdurare nelle fasi successive del ciclo emicranico.
2. AURA EMICRANICA = caratterizzata dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi, sempre reversibili e di durata compresa tra 5 e 60 minuti: visivi, sensitivi, linguaggio/parola, motori, sintomi del tronco encefalico e retinici.
3. FASE CEFALALGICA = caratterizzata da dolore per un periodo variabile dalle 4 alle 72 ore, che presenta almeno due di queste caratteristiche: unilaterale, pulsante, intensità moderata/grave e aggravata da attività fisica. Il dolore sperimentato in questa fase può essere accompagnato da nausea, vomito, fotofobia e fonofobia.
4. FASE POSTDROMICA = caratterizzata da sintomi non dolorosi che insorgono al termine dell'attacco doloroso o essere già presente nelle fasi precedenti. L'80 % dei pazienti ha descritto questa fase come disabilitante e invalidante nella ripresa delle normali attività, anche per un tempo protratto<sup>8</sup>.

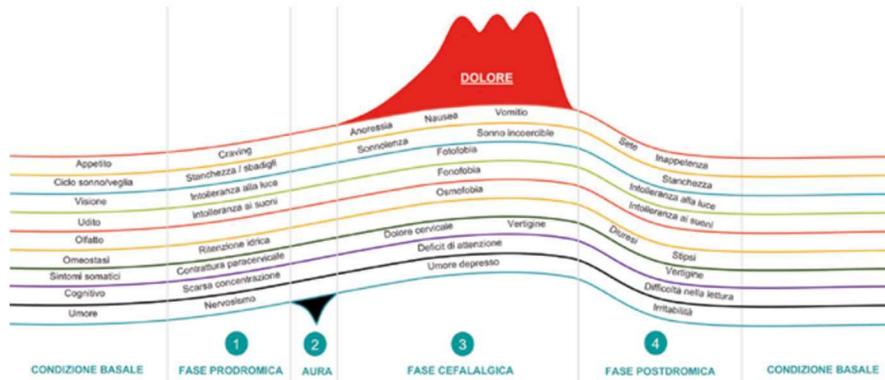


Figura 1: Schematizzazione delle fasi del ciclo emicranico (EMICRANIA - La neurologia italiana, 2020)

Secondo l'ICHD-III<sup>2</sup> l'emicrania può essere classificata in emicrania senza aura, emicrania con aura ed emicrania cronica. L'emicrania senza aura è caratterizzata da attacchi ricorrenti di cefalea, non preceduti da aura, della durata di 4-72 ore, spesso unilaterale, pulsante, severa, accompagnata da nausea, fonofobia e fotofobia. L'emicrania con aura è invece caratterizzata da attacchi di cefalea, emicranica o non emicranica, preceduti da sintomi focali, di 5-60 minuti per sintomo, completamente reversibili (aura). La cefalea compare entro 60 minuti dalla scomparsa dell'aura<sup>9</sup>.

La distinzione tra emicrania episodica e cronica è basata sulla frequenza degli attacchi: episodica se meno di 15 attacchi al mese, cronica se sono previsti 15 o più giorni al mese di mal di testa, di cui almeno 8 di tipo emicranico, con o senza aura<sup>10</sup>.

## Epidemiologia e impatto dell'emicrania

Circa il 10% della popolazione mondiale soffre di emicrania, con una prevalenza stimata tra il 14% e il 19% nelle donne e intorno al 10% negli uomini, per un totale di 1,04 miliardi di persone affette. La frequenza dell'emicrania varia non solo in base al sesso, all'etnia e alla geografia, ma soprattutto in base all'età. Prima della pubertà l'emicrania colpisce circa il 3-5% dei bambini, senza differenze significative tra i sessi, con attacchi più brevi e sintomi prevalentemente addominali. Andando avanti con l'età l'emicrania diventa man mano più comune nelle donne, suggerendo un ruolo significativo degli estrogeni nella sua manifestazione. La prevalenza dell'emicrania aumenta in entrambi i sessi intorno ai 12 anni, infatti nel 50% dei casi il primo attacco si manifesta tra i 10 e i 19 anni; il disturbo aumenta poi fino ai 40 anni per diminuire gradualmente in termini di incidenza, prevalenza e intensità<sup>11-13</sup>.

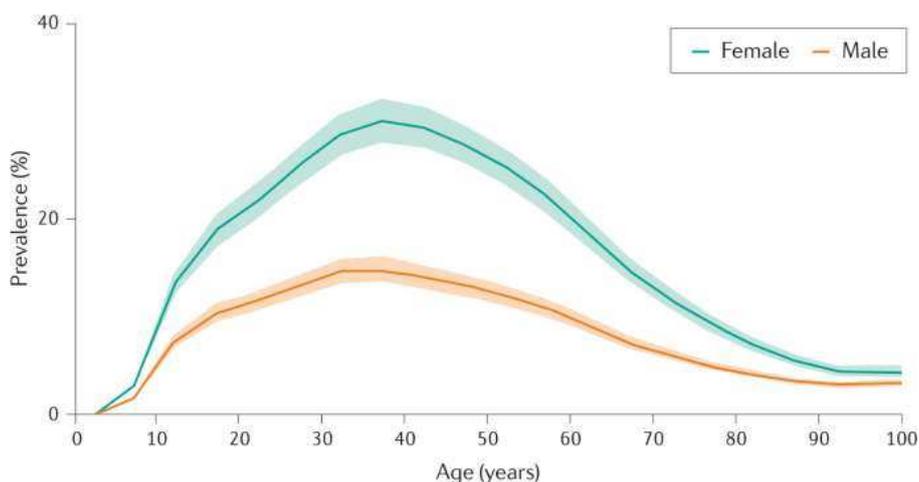


Figura 2: Prevalenza emicrania per sesso ed età - Ferrari, M.D., Goadsby, P.J., Burstein, R. et al. *Migraine. Nat Rev Dis Primers* 8, 2 (2022)

## Eziologia

### *Sistema trigemino-vascolare e dolore emicranico*

La patofisiologia dell'emicrania è complessa e coinvolge l'interazione di diverse componenti del sistema nervoso centrale e del distretto cranico, che insieme costituiscono il STV (sistema trigemino vascolare). Questo sistema comprende i rami nervosi trigeminali che innervano le meningi e i vasi sanguigni intracranici, e si collegano ai neuroni del ganglio trigeminale, situato fuori dalla barriera ematoencefalica<sup>14</sup>.

I prolungamenti centrali dei neuroni del ganglio trigeminale convergono nel nucleo trigeminale spinale, formando il TCC (complesso trigemino-cervicale), il neurone di 2° ordine del STV. Il TCC rappresenta una stazione cruciale del STV, in quanto costituisce l'interfaccia tra la componente periferica e quella centrale del sistema nervoso<sup>15</sup>. Dal TCC il STV si sviluppa con proiezioni ascendenti verso il talamo (neurone di 3° ordine), da cui originano altre diramazioni che prendono contatto con strutture come ipotalamo, la sostanza grigia peri-acqueduttale e i gangli della base<sup>16</sup>.

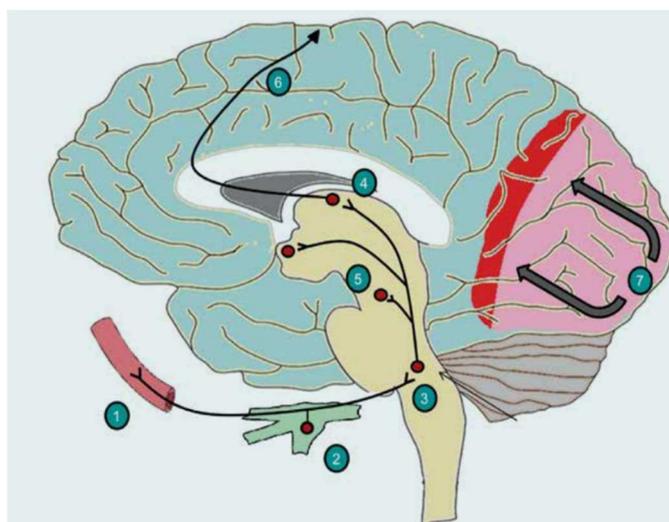
I meccanismi che innescano un attacco emicranico e l'eventuale esistenza di un *migraine generator* sono ancora oggetto di dibattito sebbene negli anni siano emersi prima il concetto della *pain matrix*, il turbamento del cui equilibrio porterebbe all'attacco, e più recentemente si è ipotizzato un globale disequilibrio dell'intero sistema nervoso per scatenare l'attacco. Alcuni studi hanno dimostrato che il nucleo trigeminale spinale

risponde maggiormente alla stimolazione nocicettiva in fase preictale rispetto alla fase interictale<sup>8</sup>.

L'origine del dolore emicranico è stata storicamente associata alla vasodilatazione delle strutture vascolari del distretto cranico, secondo la teoria puramente “vascolare” inizialmente proposta da Wolff<sup>7</sup>. Il ruolo della vasodilatazione è stato ridimensionato nel tempo, visto che non tutti i vasodilatatori scatenano un attacco simil-emicranico<sup>18</sup>. Evidenze successive hanno mostrato che il dolore emicranico deriva dalla stimolazione dei recettori nocicettivi meningei, soprattutto lungo il decorso delle arterie meninge<sup>19</sup>.

### *Meccanismi patofisiologici alla base dell'emicrania*

Le terminazioni periferiche del STV innervano meningi, vasi meningei e intracranici e seni venosi (punto 1 – *Figura 3*); la liberazione di sostanze vasoattive come CGRP, PACAP, VIP, ecc., provoca vasodilatazione e sensitizzazione della parte periferica del STV. A livello del ganglio trigeminale (punto 2) si trova il soma dei neuroni di 1° ordine del STV e i prolungamenti (punto 3) che vanno verso l'interno entrano in contatto con i neuroni di 2° ordine del STV, noti come complesso trigemino-cervicale. Il TCC abbiamo precedentemente detto essere l'interfaccia tra la componente periferica (fuori dalla BEE) e centrale del STV, da cui si sviluppano i neuroni di 3° ordine, proiezioni ascendenti verso il talamo (punto 4) e verso altre stazioni tronco-encefaliche (punto 5), come l'ipotalamo, la sostanza grigia e il locus ceruleus. Il STV si completa dal talamo con proiezioni verso la corteccia cerebrale (punto 6)<sup>8</sup>.



*Figura 3: Schematizzazione dei principali meccanismi patofisiologici alla base dell'emicrania (EMICRANIA - La neurologia italiana, 2020)*

A partire dalla corteccia visiva verso le regioni anteriori, evolve un'onda di depolarizzazione base dell'aura emicranica, nota come *cortical spreading depression* (CSD)<sup>8</sup>. La CSD è un fenomeno elettrico a propagazione lenta seguito dalla soppressione dell'attività cerebrale, che comporta cambiamenti drammatici nella funzione neurale e vascolare<sup>20</sup>, portando ai sintomi tipici dell'aura. La CSD è oggi considerata il substrato fisiopatologico dell'aura emicranica. Si tratta di un evento neuro-vascolare caratterizzato da un'onda di depolarizzazione dei neuroni e delle cellule gliali che si diffonde lungo la corteccia cerebrale, partendo dai lobi occipitali, alla velocità di 3-5 mm al minuto. La CSD è accompagnata da un rapido aumento iniziale del flusso sanguigno cerebrale, seguito da una fase più lunga di ridotta perfusione cerebrale che si propaga insieme all'onda di depolarizzazione. La CSD progredendo, genera le manifestazioni neurologiche focali tipiche dell'aura emicranica con modificazioni progressive nel corso del sintomo. Alcuni studi hanno dimostrato un collegamento tra gli eventi corticali (aura) e l'attivazione delle strutture sensibili al dolore della dura madre (fase dolorosa)<sup>21</sup>.

## **Trattamento dell'emicrania**

L'emicrania è uno dei disturbi che maggiormente condiziona la vita quotidiana dei pazienti, causando spesso un variabile grado di disabilità. Per affrontare questa condizione, è necessario utilizzare due tipi di terapia: quella per l'attacco acuto e quella profilattica. La terapia per l'attacco acuto serve a ridurre il dolore e gli altri sintomi durante l'attacco, mentre la terapia profilattica ha l'obiettivo di ridurre la frequenza degli attacchi e la loro severità<sup>22</sup>. Come spiegato nel capitolo precedente, la profilassi non solo migliora la qualità di vita del paziente, ma rallenta anche la progressione verso la cronicizzazione. È consigliata per i pazienti che hanno almeno 6 giorni di emicrania al mese e che, nonostante l'uso di farmaci per gli attacchi acuti, sperimentano un certo grado di disabilità causato dall'emicrania<sup>23</sup>.

### *Terapia per l'attacco acuto*

Sono disponibili vari farmaci per gestire il dolore durante un attacco di emicrania, suddivisi in specifici per l'emicrania e non specifici. I farmaci specifici includono triptani, ergotaminici, gepanti e ditani. I farmaci non specifici, invece, sono efficaci anche su altri tipi di dolore e comprendono FANS, paracetamolo, oppioidi, antiemetici e corticosteroidi. Il farmaco appropriato deve essere assunto alla dose minima efficace e il più presto possibile per garantire massima efficacia<sup>24</sup>.

## TRIPTANI

I triptani sono una classe di farmaci per il trattamento primario per gli episodi acuti di emicrania, con o senza aura. In Italia sono disponibili sei diversi triptani: **sumatriptan**, **zolmitriptan**, **rizatriptan**, **almotriptan**, **frovatriptan** ed **eletriptan**, disponibili in varie formulazioni. Sono farmaci efficaci, se assunti tempestivamente, sia sul dolore, sia sui sintomi associati e sulla disabilità correlata all'attacco<sup>24</sup>. L'efficacia dei triptani deriva dalla loro capacità di agire come agonisti selettivi dei recettori della serotonina 5-HT<sub>1B/1D</sub> (e in parte anche 5-HT<sub>1F</sub>), situati nelle fibre nervose trigeminali che innervano i vasi meningei e nel sistema nervoso centrale. Legandosi a questi recettori, i triptani provocano vasocostrizione e inibiscono il rilascio di CGRP<sup>25</sup>. A causa della loro potenziale azione vasocostrittrice, sono controindicati nei pazienti con anamnesi di cardiopatia ischemica, ictus ed emicrania basilare<sup>24</sup>.

## DITANI E GEPANTI

I ditani sono agonisti selettivi del recettore serotoninergico 5-HT<sub>1F</sub>, che viene parzialmente legato anche dai triptani, ma non è coinvolto nella vasocostrizione. Sono efficaci contro l'attacco emicranico modulando la neuro-infiammazione durale e la trasmissione lungo il sistema trigemino-vascolare<sup>26</sup>. L'unico farmaco di questa classe approvato è il **Lasmiditan** utilizzabile in seconda linea nei pazienti non responsivi ai triptani o che presentano rischio cardiovascolare<sup>27</sup>. La frequente comparsa di importanti effetti indesiderati di tipo vertiginoso ne stanno limitando l'uso. I gepanti sono antagonisti del recettore del CGRP. Solo **Rimegepant** e **Atogepant** sono per ora disponibili in commercio: Atogepant solo per scopi profilattici mentre Rimegepant anche come trattamento dell'attacco acuto. Sono utilizzabili anche in soggetti con rischio cardiovascolare<sup>26</sup>.

## FANS E ANALGESICI

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono validi nel trattamento degli attacchi emicranici, soprattutto se associati a farmaci antiemetici. Le loro proprietà antidolorifiche funzionano in modo simile all'acido acetilsalicilico. Il **paracetamolo** è preferito durante la gravidanza<sup>7</sup>.

## OPPIOIDI

L'uso di oppioidi per il trattamento acuto dell'emicrania è ancora oggetto di dibattito anche a causa del fatto che l'uso frequente di oppioidi porta a sensitizzazione centrale e aumenta il rischio di cefalea da uso eccessivo di farmaci (MOH)<sup>28</sup>.

## CORTICOSTEROIDI

Attualmente non ci sono indicazioni definitive sul ruolo di questi farmaci in questo contesto. Alcuni studi hanno dimostrato che l'uso di **desametasone** può ridurre la ricorrenza del mal di testa dopo la dimissione dal pronto soccorso. I corticosteroidi sono utili nella prevenzione delle ricorrenze in caso di attacchi che durano più di 72 ore (stato emicranico)<sup>29</sup>.

### *Terapia di profilassi*

Pochi farmaci sono stati studiati secondo i criteri della *evidence-based medicine* (EBM) per il trattamento di profilassi dell'emicrania. Di seguito sono riportati i farmaci la cui efficacia è stata valutata in studi controllati condotti verso placebo o altri principi attivi con questa indicazione<sup>23</sup>.

## β-BLOCCANTI

I farmaci β-bloccanti sono considerati uno dei trattamenti di prima linea per l'emicrania, poiché possono ridurre la frequenza degli attacchi di almeno il 50% nel 60-80% dei pazienti, anche se il loro meccanismo d'azione non è completamente chiaro. Si ritiene che la loro efficacia derivi sia dall'azione sui recettori β1 che da un effetto centrale tramite l'interazione con i recettori 5-HT, che modula il sistema serotoninergico. Sono particolarmente utili in caso di copresenza di tachicardia o ipertensione. Le evidenze più forti supportano l'uso del **propranololo** e del **metoprololo**<sup>30</sup>.

## Ca-ANTAGONISTI

La **flunarizina** è il calcio-antagonista più efficace per la profilassi dell'emicrania, anche se il suo uso è stato limitato in passato a causa di effetti collaterali come sonnolenza e aumento di peso e attualmente il suo uso è estremamente limitato. Tuttavia, a dosaggi bassi e con schemi di trattamento meno frequenti, risulta ben tollerata ed efficace<sup>7</sup>.

## ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Gli antidepressivi sono utili per trattare l'emicrania. L'**amitriptilina**, tra gli antidepressivi triciclici, è supportata da evidenze scientifiche e agisce inibendo il reuptake di serotonina e noradrenalina a dosaggi inferiori rispetto a quelli usati per l'ansia o la depressione. È la molecola più utilizzata fra le alternative di profilassi farmacologica di primo livello nel trattamento dell'emicrania<sup>31</sup>.

## ANTIPILETTICI

Il **valproato di sodio**, la lamotrigina e il topiramato sono i farmaci di profilassi dell'emicrania di seconda linea, ma in Italia è approvato solo il **topiramato** ad un dosaggio di 100 mg die. Il topiramato agisce soprattutto bloccando i canali del sodio e del calcio sensibili al voltaggio e potenziando l'attività del GABA, stimolando i recettori GABA-A<sup>22</sup>. La **lamotrigina** è dimostratamente efficace per l'emicrania con aura ad alta frequenza di attacchi ma ancora senza indicazione, almeno in Italia<sup>23</sup>.

## TOSSINA BOTULINICA

La **tossina botulinica di tipo A (BoNT-A)** è dimostrata essere efficace nella profilassi dell'emicrania cronica. La tossina botulinica agisce inibendo la degranolazione delle vescicole presinaptiche interagendo con le SNARE proteins ed inibendo di conseguenza il rilascio di ciò che è contenuto in tali vescicole e quindi di acetilcolina nella giunzione neuromuscolare e di sostanza P e CGRP nelle sinapsi neuronali. La tossina botulinica, come gli anti CGRP, è indicata per i pazienti emicranici refrattari, che non rispondono cioè alle terapie profilattiche orali tradizionali di I e II livello o che non le tollerano<sup>32</sup>.

## ANTICORPI MONOCLONALI anti CGRP e GEPANTI

Gli anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP o il suo recettore sono trattamenti preventivi per l'emicrania cronica e l'emicrania episodica frequente refrattarie<sup>9</sup>. Poiché questo argomento è centrale in questo studio, sarà esaminato nei capitoli successivi. Per quanto riguarda i Gepanti si rimanda quando già descritto nel paragrafo sulle terapie acute.

## CGRP ed emicrania

Le ampie conoscenze sviluppatesi nel settore hanno identificato il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) come possibile attore principale nello scatenamento dell'attacco e come tale come bersaglio specifico per il trattamento dell'emicrania<sup>33</sup>. Il CGRP è un neuropeptide vasodilatatore fortemente presente nei neuroni sensoriali delle meningi, presente ubiquitariamente e dotato di molteplici attività sia recettoriali che non, in plurimi sistemi ed apparati, inclusi quello cardiovascolare, quello digerente e quello respiratorio<sup>34</sup>.

### *Struttura e localizzazione CGRP*

Il CGRP è un neuropeptide composto da 37 aminoacidi e si presenta in due forme:  $\alpha$ CGRP e  $\beta$ CGRP, sintetizzate da geni diversi, CALC I e CALC II, situati sul cromosoma 11. L' $\alpha$ CGRP viene prodotto dal gene CALC A e si trova principalmente nel sistema nervoso centrale e periferico<sup>33</sup>. Il  $\beta$ CGRP, invece, deriva dal gene CALC B ed è prevalentemente presente nel sistema nervoso enterico, dove sembra svolgere un ruolo di mediatore nelle condizioni dolorose croniche come la sindrome dell'intestino irritabile (IBS)<sup>33</sup>.

In generale la struttura del CGRP comprende 4 domini:

1. una porzione N-terminale composta dai primi 7 residui che assumono una struttura simile a quella di un anello, necessario per l'attivazione del recettore e la successiva trasduzione del segnale
2. un' $\alpha$ -elica "anfipatica" che si trova tra residui 8-18, che determinano l'affinità per il recettore
3. un dominio costituito dai residui 19-27, con funzione di regione cerniera e spaziatore
4. un dominio C-terminale che si trova presso i residui 28-37, che permette al peptide di assumere la conformazione adatta all'interazione con il recettore<sup>35</sup>

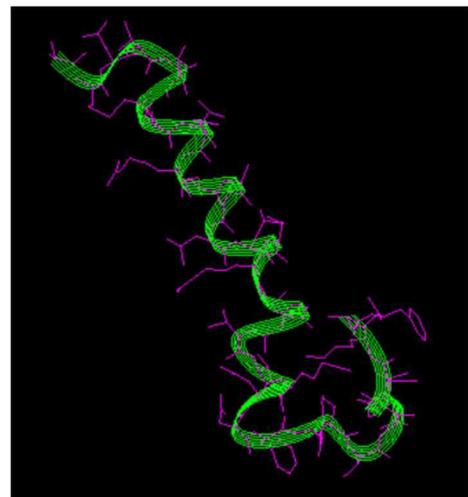


Figura 4: Peptide CGRP - Cambogi, 2011

Il CGRP è distribuito in tutto il sistema nervoso periferico e centrale. In periferia, è altamente concentrato nelle cellule del corno posteriore e spesso insieme alla sostanza P nei gangli sensoriali primari e all'acetilcolina nei motoneuroni<sup>36</sup>.

Nel sistema cardiovascolare, le fibre nervose contenenti CGRP sono più abbondanti intorno alle arterie, principalmente alla giunzione tra avventizia e media. Il miocardio ha meno fibre nervose contenenti CGRP rispetto all'epicardio, all'endocardio e al pericardio<sup>36</sup>.

In periferia, le fibre nervose contenenti CGRP sono associate alla muscolatura liscia in diverse aree, tra cui il tratto gastrointestinale, i polmoni, la tiroide, la vena splenica, i sinusoidi, la cute e la ghiandola pituitaria<sup>37</sup>.

#### *Funzione fisiologica CGRP*

L'ampia distribuzione del CGRP e dei suoi recettori nel corpo suggerisce che svolga importanti ruoli fisiologici. Nel sistema cardiovascolare, il CGRP induce effetti cronotropi e inotropi positivi, aumenta la pressione di perfusione coronarica e il flusso sanguigno, media effetti cardioprotettivi, produce vasodilatazione e regola tono vascolare e angiogenesi. Nel sistema nervoso centrale, invece, il CGRP modula la percezione del dolore e potenzia le azioni eccitatorie che promuovono il rilascio di sostanza P e aminoacidi eccitatori. A livello periferico, infine, il CGRP modula la trasmissione sinaptica sui motoneuroni, inibendo l'espressione della colinesterasi a livello della giunzione neuromuscolare, e induce la degranolazione dei mastociti durali e il rilascio di agenti pro-infiammatori come l'istamina<sup>36</sup>.

Attività più significative nell'ambito del tema oggetto della tesi, sono la capacità di CGRP di causare vasodilatazione cranica e di facilitare la nocicezione, due fattori importanti nella fisiopatologia dell'emicrania<sup>38</sup>. Recenti evidenze indicano che il CGRP regola l'attività dei neuroni e delle cellule gliali satelliti nei gangli del trigemino<sup>39</sup>.

Questi effetti cellulari del CGRP sono realizzati attraverso l'attivazione del suo recettore. Poiché il CGRP regola eventi cellulari cruciali in diversi punti del sistema trigemino vascolare, che si ritiene siano coinvolti nella patofisiologia dell'emicrania, si prevede che antagonisti specifici del recettore CGRP possano essere efficaci nella gestione dell'emicrania<sup>35</sup>.

## Recettore CGRP

Il recettore CGRP è un complesso formato da tre subunità:

1. **CLR** (calcitonin receptor-like receptor) - questo recettore di tipo B è accoppiato a proteine G. Comprende un dominio extracellulare (ECD), un dominio transmembrana a sette eliche e una terminazione carbossilica intracellulare. L'ECD agisce come recettore per il CGRP<sup>40</sup>.
2. **RAMP1** (receptor activity modifying protein 1) - membro della famiglia delle RAMP. RAMP1 è essenziale per la funzione del CLR, poiché lo presenta alla membrana plasmatica come glicoproteina matura, influenzando la glicosilazione del CLR e quindi il fenotipo del recettore<sup>41</sup>. Il recettore primario del CGRP si forma con la combinazione di CLR e RAMP1. RAMP1 può anche funzionare come sito di legame antagonista, anche se il suo ruolo nel legame con il ligando rimane poco chiaro<sup>42</sup>.
3. **RCP** (receptor component protein) è fondamentale per la segnalazione delle proteine G intracellulari<sup>43</sup>.

La co-espressione di RAMP1 con CLR forma un eterodimero che determina il recettore per CGRP.

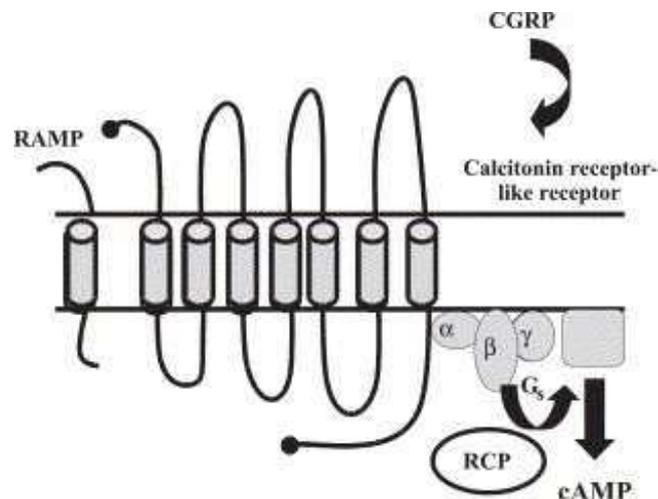


Figura 5: Rappresentazione schematica del complesso recettoriale del CGRP (Kapoor, 2003)

### *Meccanismo con cui CGRP si lega al proprio recettore*

Il meccanismo con cui CGRP si lega al recettore può essere spiegato con il modello dei due domini di Hoare (2005) (figura 6). Secondo questo modello, il C-terminale del ligando peptidico si lega inizialmente con alta affinità alla porzione extracellulare N-terminale del recettore, creando una "trappola di affinità". Nel caso del recettore CGRP, il peptide agonista interagisce prima con le regioni N-terminali di CLR e RAMP1<sup>44</sup>.

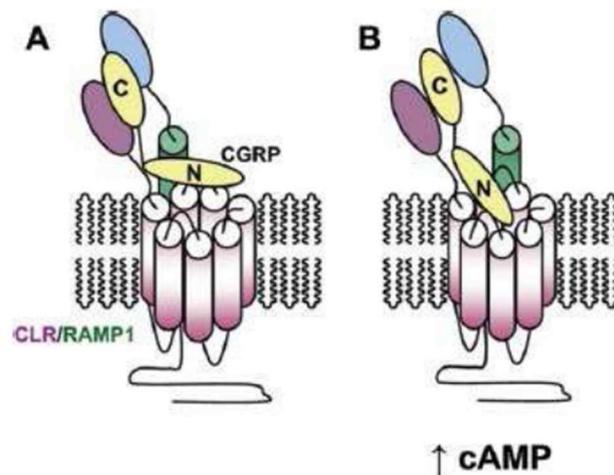


Figura 6: Modello di legame dei due domini applicato al recettore CGRP (Moore e Salvatore, 2012)

Questo legame iniziale ad alta affinità aumenta la concentrazione locale del peptide, permettendo successivamente interazioni a bassa affinità del N-terminale del peptide con la regione juxtamembrana del recettore, portando infine all'attivazione del recettore<sup>44</sup>.

Questo fenomeno è dimostrato dal fatto che il peptide CGRP, privo dei primi sette aminoacidi, può legarsi al recettore ma non attivare la produzione di cAMP, comportandosi quindi come un antagonista funzionale<sup>45</sup>.

L'attivazione dei recettori CGRP avviene attraverso l'interazione con CGRP, che porta all'attivazione di una proteina G, solitamente G $\alpha$ s (proteina G stimolatoria). Questo attiva l'adenilato ciclasi, aumentando i livelli di cAMP e successivamente attivando le proteine chinasi A dipendenti dal cAMP<sup>46</sup>.

### Localizzazione dei recettori per CGRP rilevanti per l'emicrania

Ci sono almeno quattro siti di azione di CGRP che possono essere coinvolti nell'emicrania<sup>47</sup>:

1. **Vasi sanguigni cerebrali ed extracerebrali** in cui l'attivazione dei recettori CGRP provoca risposta vasodilatatoria
2. **Mastociti durali** da cui l'attivazione dei recettori CGRP induce il rilascio di citochine e agenti infiammatori durante *l'infiammazione neurogena*, risposta infiammatoria causata dal rilascio di neuropeptidi (calcitonina, CGRP, sostanza P e neurochinina A) dai terminali dei nervi sensitivi primari in risposta a un danno. Questi neuroni, noti come nocicettori polimodali, sono abbondanti nei tessuti perivascolari e possono essere attivati da stimoli chimici, termici e meccanici<sup>47</sup>.
3. **Neuroni di secondo ordine dei nuclei del trigemino**
4. **Ganglio trigeminale**, dove CGRP aumenta la propria sintesi e stimola il rilascio di NO e di citochine proinfiammatorie<sup>38,47</sup>.

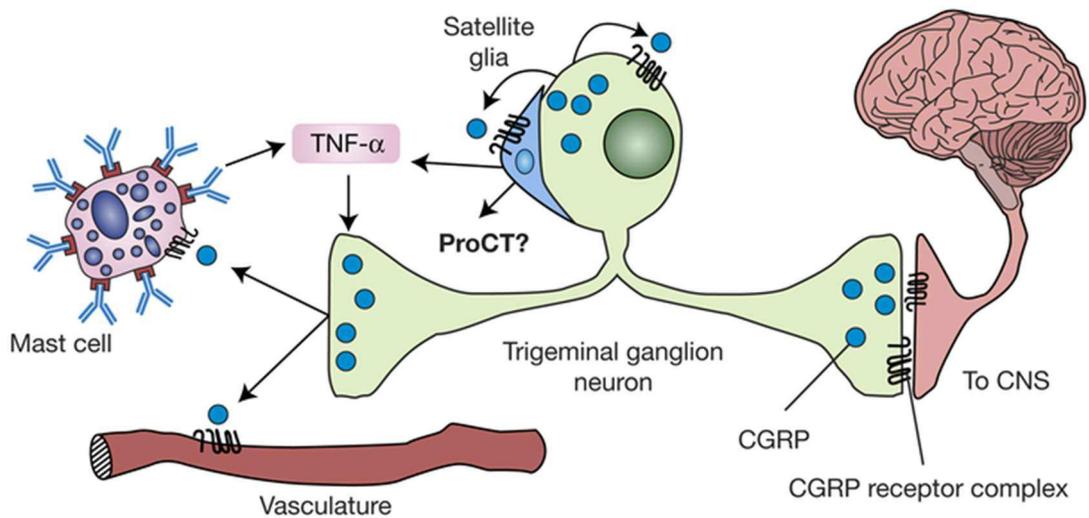


Figura 7: Azione del CGRP - Expert reviews in molecular medicine, 2011

Le proteine CLR e RAMP1, costituenti i recettori CGRP, sono espresse in diversi tessuti, tra cui vascolarizzazione cerebrale umana, dura madre e mastociti durali, ganglio trigeminale e terminazioni nervose presinaptiche nel nucleo spinale del trigemino, neuroni e glia nel sistema nervoso centrale e periferico<sup>35</sup>.

Livelli elevati di RAMP1 nei neuroni potrebbero sensibilizzare i gangli del trigemino alle azioni di CGRP, aumentando la sintesi di CGRP e l'infiammazione neurogena, intensificando l'attività nocicettiva dell'emicrania<sup>36</sup>. Infine, NO è coinvolto nello sviluppo e nel mantenimento dell'infiammazione e del dolore, nella sintesi e rilascio di CGRP dai neuroni dei gangli del trigemino. Livelli elevati di RAMP1 nei neuroni potrebbero aumentare la sensibilità del ganglio trigeminale alle azioni di CGRP, contribuendo all'intensificazione dell'attività nocicettiva nell'emicrania<sup>35</sup>.

#### *CGRP e insorgenza dell'attacco emicranico*

Nell'infiammazione neurogenica, i canali TRP (*Transient Receptor Potential*) svolgono un ruolo cruciale. Questi canali cationici non selettivi possono essere attivati da stimoli esterni come luce, temperatura, stimoli osmotici e carica elettrica, nonché da sostanze endogene e xenobiotiche. L'attivazione di questi canali modifica la permeabilità di membrana e altera il potenziale della cellula. I canali TRP sono ampiamente espressi nelle cellule del sistema nervoso e in altre cellule, come quelle uroteliali, muscolari lisce, cheratinociti, epatociti, polimorfonucleati, cellule  $\beta$  pancreatiche, endoteliali, linfociti e macrofagi<sup>48</sup>.

Nel contesto della patogenesi dell'emicrania, si è dimostrato che i neuroni che esprimono il canale TRPA1 rilasciano sostanza P e CGRP quando entra calcio, il che provoca vasodilatazione arteriosa seguita da infiammazione neurogenica<sup>49</sup>. È stato poi dimostrato che l'uso di capsaicina, che desensitizza TRPV1, ha effetti benefici sull'attacco emicranico, mentre l'umbellulone, somministrato per via intranasale, attiva TRPA1 stimolando il rilascio di CGRP e determinando vasodilatazione delle meningi<sup>50</sup>. Infine, si osserva che i canali TRPA1 e TRPV1 contribuiscono alla nocicezione solo se entrambi sono attivati simultaneamente<sup>51</sup>.

Non esiste ancora un sistema chiaramente identificato per terminare il segnale del CGRP, che viene metabolizzato da diversi enzimi, ma potrebbe esistere un sistema di riassorbimento. Quando il recettore è temporaneamente attivato dal CGRP, viene internalizzato e ri-esposto sulla membrana; tuttavia, una stimolazione prolungata porta alla desensibilizzazione e degradazione lisosomiale del recettore<sup>38</sup>.

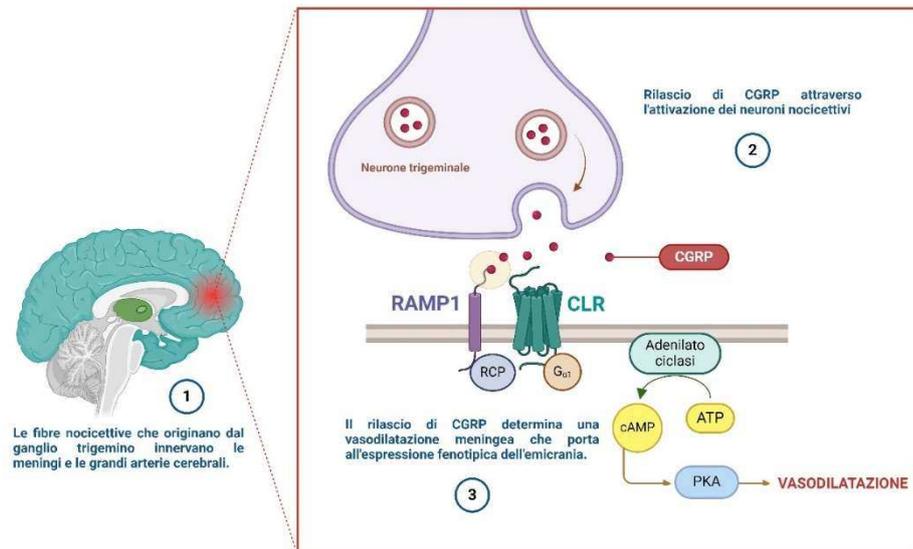


Figura 8: Schematizzazione del meccanismo alla base dell'insorgenza dell'attacco emicranico – adattata da *Neurochemistry in Clinical Practice*, 2022

Anche se non si comprendono ancora completamente i meccanismi esatti e i siti specifici alla base dell'azione del CGRP nell'emicrania, i farmaci che hanno come bersaglio il CGRP e il suo recettore si sono rivelati un successo, passando dalla ricerca alla pratica clinica e aiutando molti pazienti a interrompere e prevenire gli attacchi di emicrania<sup>52</sup>.

Tuttavia, non tutti i pazienti con emicrania rispondono ai trattamenti legati al CGRP, il che solleva domande sul ruolo effettivo del CGRP in tutti gli attacchi di emicrania e in tutti i pazienti<sup>53</sup>. Si ipotizza che esistano attacchi emicranici non CGRP dipendenti ma indotti da altre molecole oppure che i livelli di CGRP in certi individui sia tale da non essere contrastata dalle dosi terapeutiche standard degli anti CGRP. Esistendo poi pazienti che smettono di rispondere tali terapie si è dovuto ipotizzare che si formino anticorpi anti anticorpo neutralizzanti l'azione del monoclonale terapeutico oppure che l'uso dell'anti CGRP possa indurre variazioni dei livelli di CGRP o di modificazioni recettoriali che ne riducano l'efficacia<sup>53</sup>.

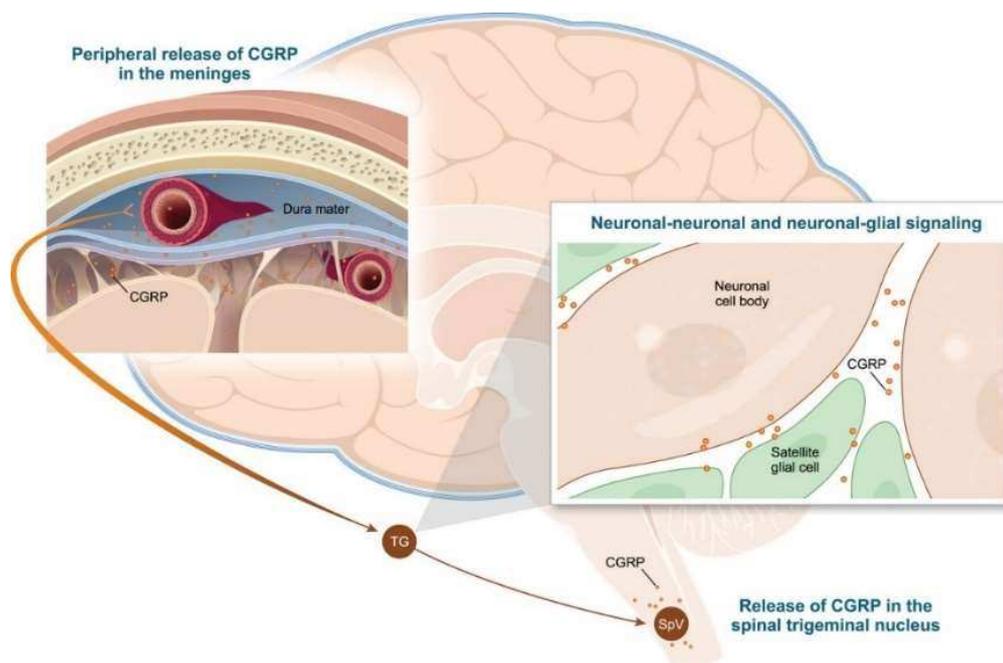
## ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP

Nei capitoli precedenti si è discusso l'impatto dell'emicrania sull'individuo e si sono descritti i principali farmaci utilizzati per la profilassi, che sono essenziali per migliorare la qualità di vita del paziente. Nonostante le numerose opzioni terapeutiche, molti pazienti emicranici non riescono a ottenere un adeguato controllo della malattia con i farmaci di prima e seconda linea, a causa sia di problemi di tollerabilità, effetti collaterali, controindicazioni, sia in relazione ad una bassa risposta ai trattamenti. Pertanto, la ricerca sulle terapie antiemicraniche è continuata e, grazie alle recenti scoperte sulla fisiopatologia dell'attacco, sono stati introdotti nuovi farmaci biologici basati sulla tecnologia degli anticorpi monoclonali umani o umanizzati, mirati al CGRP o al suo recettore, che giocano un ruolo chiave nell'insorgenza dell'emicrania<sup>35,52,54</sup>. Questo capitolo esaminerà il ruolo del CGRP nell'attacco emicranico e presenterà dettagliatamente gli anticorpi monoclonali sviluppati contro il CGRP o il suo recettore. Nonostante le numerose evidenze che il CGRP giochi un ruolo centrale nella fisiopatologia dell'attacco emicranico, il meccanismo esatto con cui esercita tale azione non è ancora del tutto chiarito. Come precedentemente anticipato, si ritiene che il CGRP agisca a livello periferico e centrale<sup>55</sup>.

A **livello periferico**, quando viene rilasciato dalle terminazioni nervose del ganglio trigeminale, provoca vasodilatazione delle arterie meningee e causa neuro-infiammazione sterile con attivazione dei nocicettori, oltre ad aumentare indirettamente l'infiammazione incrementando la sostanza P, che provoca lo stravasamento di plasma e molecole infiammatorie. Oltre alla vasodilatazione, il CGRP è coinvolto nella trasmissione del dolore, partecipando allo sviluppo dell'iperalgia e alla sensitizzazione periferica. Una volta rilasciato, può abbassare la soglia di attivazione dei nocicettori, intensificare la risposta agli stimoli e attivare fibre afferenti adiacenti dello stesso assone (azione riflessa assonale), provocando il rilascio di ulteriori mediatori pro-infiammatori e ampliando il campo recettivo periferico. Si parla anche di riflesso delle radici posteriori, dove potenziali d'azione si propagano dal centro verso la periferia, mantenendo l'attivazione periferica. Questo riflesso si basa sul fatto che le fibre afferenti primarie esprimono co-transportatori NKCC1, che mantengono alti livelli di cloro intracellulare. A seguito di uno stimolo doloroso o di un danno, il rilascio di GABA dai neuroni GABAergici apre i canali del cloro, inducendo una fuoriuscita dello ione e una depolarizzazione centrifuga<sup>38</sup>.

Come anticipato, il CGRP non solo agisce come vasodilatatore e sensibilizzatore periferico ma ha anche azione a **livello centrale** influenzando anche la trasmissione centrale del dolore, contribuendo alla sensitizzazione centrale. Il CGRP è coinvolto nella trasmissione del segnale tra i neuroni di primo ordine del ganglio trigeminale e nella comunicazione tra neuroni e glia, contribuendo alla sensibilizzazione<sup>55</sup>.

Inoltre, ha un effetto sui neuroni di secondo ordine del tronco encefalo (*Figura 9*), dove può facilitare la trasmissione del dolore<sup>10</sup>. Il suo rilascio nei neuroni di secondo ordine, che in parte esprimono il suo recettore, è associato allo sviluppo di iperalgesia secondaria e allodinia, effetti legati a meccanismi di neuroplasticità e all'attivazione di vie facilitanti discendenti. I recettori NMDA, che aumentano il calcio intracellulare, giocano un ruolo chiave in questo processo, con il CGRP che può fosforilare e attivare questi recettori, promuovendo la sensibilizzazione a lungo termine<sup>56</sup>.



*Figura 9: Ruolo del CGRP nel sistema trigemino-vascolare. TG = ganglio trigeminale; SpV = nucleo spinale del trigemino (David W. Dodick, "A Phase-by-Phase Review of Migrain Pathophysiology – Headache, 2018)*

Considerando l'elevata espressione del CGRP nel sistema trigemino-vascolare e il suo ruolo nella patogenesi dell'emicrania, si è ipotizzato di utilizzarlo come bersaglio terapeutico per il trattamento dei pazienti emicranici. Dagli anni '90 sono stati avviati studi sul CGRP, portando allo sviluppo di anticorpi monoclonali mirati contro di esso o il

suo recettore, rivelatisi efficaci come farmaci di profilassi. Nel maggio 2018 il primo anticorpo monoclonale **erenumab** è stato approvato da FDA ed EMA e nel settembre dello stesso anno hanno raggiunto il mercato altri due anticorpi monoclonali, **galcanezumab** e **fremanezumab**<sup>52</sup>. Solo recentemente è stato approvato **Eptinezumab** il cui uso in Italia è iniziato dai primi mesi del 2024<sup>57</sup>.

Prima dell'introduzione degli anticorpi monoclonali, in seguito agli studi sul ruolo del CGRP, sono stati sviluppati i gepanti, piccole molecole che agiscono come antagonisti del recettore del CGRP, come già evidenziato nel sottocapitolo riguardo il trattamento dell'emicrania. A differenza degli anticorpi che vengono utilizzati solo in profilassi, alcuni gepanti sono utilizzati anche per il trattamento degli attacchi acuti. La loro introduzione è stata innovativa poiché, a differenza dei triptani, questi farmaci specifici per l'emicrania non causano vasocostrizione, rendendoli adatti anche per i pazienti con rischio cardiovascolare. Al momento in Italia sono disponibili Rimegepant 75 mg per os sia per l'uso in acuto che per la profilassi con somministrazione di una compressa a giorni alterni, e Atogepant 60 mg, con indicazione solo per la profilassi, con somministrazione orale quotidiana<sup>7,22,24</sup>.

Gli anticorpi monoclonali rappresentano una componente fondamentale nella ricerca farmacologica, offrendo vantaggi significativi rispetto alle *small molecules*, come una maggiore specificità per il target, che riduce la tossicità non mirata, l'assenza di metabolismo epatico o renale e una lunga emivita che consente di allungare gli intervalli tra le dosi. Alla luce di ciò i mAb presentano meno effetti collaterali rispetto ad altri farmaci di profilassi ed una maggior aderenza alla terapia<sup>58</sup>.

Sebbene il CGRP agisca a livello sistemico partecipando alla vasodilatazione (l'infusione endovenosa di  $\alpha$ CGRP riduce la pressione arteriosa media), questi anticorpi agiscono principalmente a livello del sistema nervoso, senza influire significativamente sulla frequenza cardiaca o sulla pressione arteriosa<sup>59</sup>. Ulteriori ragioni per cui gli effetti collaterali dei mAbs sono limitati sono la loro alta affinità per il recettore specifico del CGRP (o per il ligando) e la bassa affinità per altri recettori che condividono subunità con CGRP-R, oltre al fatto che vengono metabolizzati dal sistema reticolo-endoteliale nelle cellule cutanee, muscolari, intestinali ed epatiche, piuttosto che dal citocromo P-450. Di

conseguenza, a differenza dei gepanti, non ci sono evidenze di un aumento degli enzimi epatici o di interazioni farmacologiche<sup>60</sup>.

Gli mAbs sono macromolecole che possono essere somministrate sia per via endovenosa che sottocutanea, con quest'ultima modalità preferita per ragioni pratiche, nonostante offra una biodisponibilità inferiore (40-80%) e un assorbimento più lento. Una volta iniettate sottocute si diffondono per convezione, un processo influenzato dalle dimensioni della molecola, dalle cariche superficiali e dalla clearance tissutale, che catabolizza il farmaco tramite proteolisi e immunofagocitosi. Per questo motivo, può trascorrere circa una settimana prima che raggiungano la concentrazione massima nel circolo sistemico attraverso il sistema linfatico. Tuttavia, una volta nel circolo sistemico, questi mAbs hanno una lunga emivita che va dai 20 ai 45 giorni<sup>60</sup>.

A causa delle loro grandi dimensioni, non possono attraversare la barriera emato-encefalica né quella encefalo-nervosa, per cui agiscono principalmente al di fuori del parenchima cerebrale. Possono comunque agire sul ganglio trigeminale e su altri gangli, dove è presente endotelio fenestrato. Pertanto, la loro azione si concentra a livello meningeo, sui vasi trigeminali, nei gangli neurali e nelle regioni circum-ventricolari, ovvero le aree prive di barriera, con barriera parzialmente interrotta o con endotelio fenestrato<sup>59,60</sup>.

## **Erenumab**

Erenumab (Aimovig <sup>TM</sup>) è un anticorpo monoclonale umano di classe IgG2, prodotto utilizzando cellule ovariche di criceto cinese attraverso la tecnologia del DNA ricombinante. Si lega con alta affinità e specificità al recettore del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). Questo legame è estremamente selettivo, risultando oltre 5000 volte più specifico rispetto ai recettori di altre specie come cani, conigli o ratti e inibisce efficacemente il legame con il CGRP e riduce l'accumulo di cAMP indotto dal CGRP, senza mostrare alcuna attività su altri recettori correlati<sup>61</sup>.

La posologia è di 70 o 140 mg di soluzione iniettabile da somministrare mensilmente, utilizzando una penna o una siringa pre-riempita. L'iniezione deve essere effettuata nell'addome o nella coscia, mentre nella parte esterna del braccio è indicata solo se il farmaco non è auto-somministrato. È importante cambiare il sito di iniezione ogni mese

e evitare aree della pelle che risultano dolorose, presentano lividi, arrossamenti o indurimenti<sup>62</sup>.

La somministrazione mensile di erenumab facilita l'aderenza al trattamento nei pazienti con emicrania, un problema comune con altre terapie preventive. A differenza dei gepanti, erenumab non causa effetti collaterali epatotossici e ha mostrato un profilo di sicurezza simile al placebo in studi clinici di Fase II e III. La sua efficacia nella prevenzione dell'emicrania episodica e cronica è ben documentata, ma i dati sull'uso in pazienti con comorbidità, come la fibromialgia, sono scarsi. Sono necessari studi di Fase IV per valutare la sua efficacia in questi casi e per identificare eventuali effetti collaterali a lungo termine<sup>63</sup>. Alcuni studi di real life cominciano ad essere disponibili in tal senso. Erenumab è indicato per la profilassi dell'emicrania con almeno 4 giorni di emicrania al mese (AIFA impone che l'emicrania sia refrattaria alle profilassi di prima e seconda linea somministrate a dose terapeutica per almeno 3 mesi ciascuna e che i pazienti abbiano almeno 8 giorni di emicrania invalidante al mese per poterlo distribuire come Servizio Sanitario Nazionale)<sup>62</sup>.

## **Galcanezumab**

Galcanezumab (Emgality <sup>TM</sup>) è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG4, creato utilizzando cellule ovariche di criceto cinese. Questo anticorpo si lega con alta affinità e specificità al peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), inibendo in tal modo la sua attività biologica<sup>64</sup>.

È disponibile in una formulazione per iniezione sottocutanea da 120 mg, destinata alla prevenzione dell'emicrania e della cefalea a grappolo. Galcanezumab è da oltre 5 anni approvato sia negli Stati Uniti che in Europa e Italia per la prevenzione dell'emicrania negli adulti con almeno 4 giorni di emicrania al mese (AIFA impone che l'emicrania sia refrattaria alle profilassi di prima e seconda linea somministrate a dose terapeutica per almeno 3 mesi ciascuna e che i pazienti abbiano almeno 8 giorni di emicrania invalidante al mese per poterlo distribuire come Servizio Sanitario Nazionale). La posologia prevede una dose iniziale di 240 mg, somministrata tramite due iniezioni consecutive da 120 mg, seguita da un'iniezione mensile da 120 mg<sup>64</sup>. Il proseguimento nei mesi successivi con una doppia dose non sembra migliorare l'efficacia nei non responders. Galcanezumab riduce la produzione di cAMP, bloccando così la via di segnalazione intracellulare attivata

dal CGRP umano o murino in modo dipendente dalla concentrazione, con un'inibizione completa alle concentrazioni più elevate<sup>65</sup>.

### **Fremanezumab**

Fremanezumab (Ajovi™) è un anticorpo monoclonale umanizzato di classe IgG2Δa/kappa che, come il Galcanezumab, si lega al CGRP e impedisce a entrambe le sue isoforme (α- e β-CGRP) di legarsi ai loro recettori. Questo anticorpo mostra una selettività elevata, essendo specifico solo per il CGRP e non interagendo con altre molecole correlate come l'amilina, la calcitonina, l'intermedina e l'adrenomedullina. È stato sviluppato utilizzando tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese e approvato nel 2018 per la prevenzione dell'emicrania negli adulti che sperimentano almeno quattro giorni di emicrania al mese (anche per Fremanezumab AIFA prevede che l'emicrania sia refrattaria alle profilassi di prima e seconda linea somministrate a dose terapeutica per almeno 3 mesi ciascuna e che i pazienti abbiano almeno 8 giorni di emicrania invalidante al mese per poterlo distribuire come Servizio Sanitario Nazionale)<sup>66</sup>. È indicato anche per casi di emicrania episodica o cronica resistente ai trattamenti precedenti, comprese le comorbidità<sup>67</sup>. Fremanezumab è disponibile come soluzione iniettabile sottocutanea con dosaggi mensili di 225 mg o trimestrali di 675 mg<sup>66</sup>.

### **Eptinezumab**

Eptinezumab (Vyepi™) è l'ultimo mAb anti CGRP arrivato sul mercato ed approvato solo recentemente (e pertanto non utilizzato nel presente studio). È un mAb anti CGRP circolante ad infusione endovenosa. Esiste nelle formulazioni da 100 e 300 mg, entrambe a somministrazione trimestrale. La prima somministrazione è sempre prevista a 100 mg, poi aumentabile dopo i primi 3 mesi in caso di mancata o scarsa risposta clinica. (anche per Eptinezumab come per tutti gli altri mAbs anti CGRP, AIFA prevede che l'emicrania sia refrattaria alle profilassi di prima e seconda linea somministrate a dose terapeutica per almeno 3 mesi ciascuna e che i pazienti abbiano almeno 8 giorni di emicrania invalidante al mese per poterlo distribuire come Servizio Sanitario Nazionale)<sup>57</sup>.

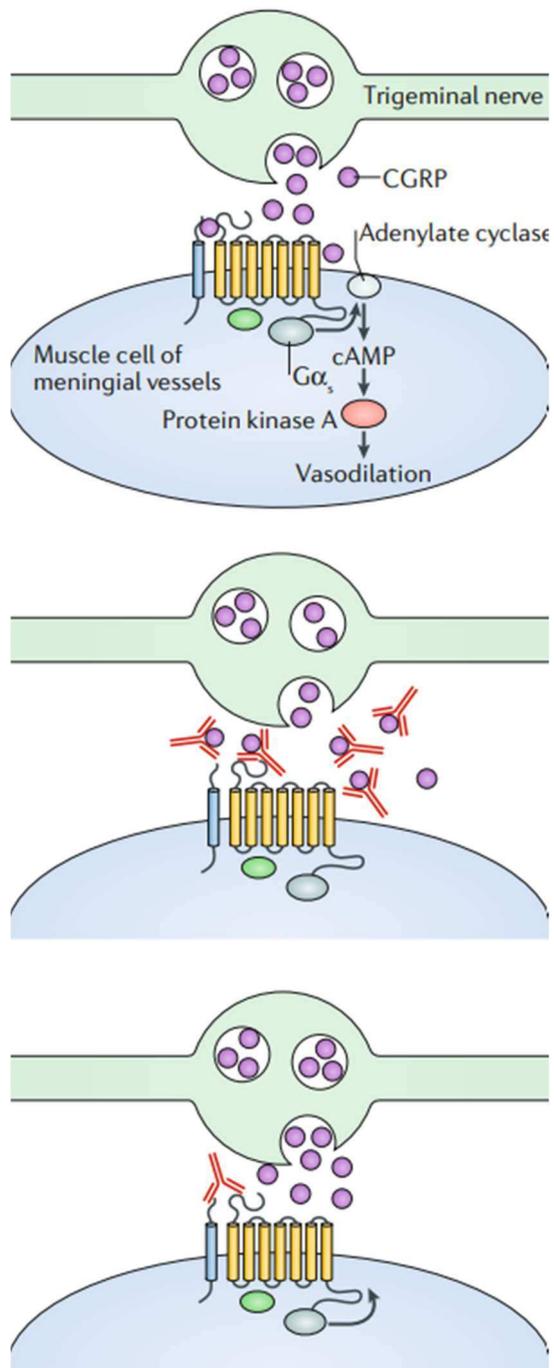


Figura 10: Meccanismo d'azione degli mAb anti-CGRP - Il normale legame del CGRP al suo recettore (in alto) può essere bloccato da anticorpi che hanno come bersaglio il peptide stesso (al centro: galcanezumab e fremanezumab) o che hanno come bersaglio il recettore (erenumab)

Gli anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio il neuropeptide CGRP, come galcanezumab, fremanezumab ed eptinezumab, mirano a disattivare il CGRP rilasciato dalle fibre nervose sensoriali del trigemino. Al contrario, gli anticorpi rivolti al recettore del CGRP, come l'erenumab, impediscono al CGRP di legarsi al suo recettore<sup>52</sup>.

Il CGRP esiste in due isoforme: CGRP $\alpha$ , principalmente coinvolta nella patologia emicranica, e CGRP $\beta$ , meno studiata e presente nel sistema nervoso enterico. Il recettore del CGRP, un complesso recettoriale accoppiato a proteine G composto dal recettore simile alla calcitonina (CLR) e dalla proteina modificatrice dell'attività recettoriale 1 (RAMP1), media la vasodilatazione attraverso vie di segnalazione cAMP-dipendenti. Al momento del legame con il CGRP, il recettore attiva le proteine G e l'adenililciclasi, portando a vasodilatazione. L'attivazione del recettore innesca l'internalizzazione e, a seconda della durata dell'attivazione, il riciclo o la degradazione del recettore<sup>68</sup>.

Questi anticorpi interrompono la segnalazione indotta dal CGRP attraverso l'accumulo di cAMP e potenzialmente inibiscono l'internalizzazione del recettore. Tuttavia, il significato di questi meccanismi di internalizzazione, compresa l'internalizzazione di erenumab, rimane poco chiaro<sup>54</sup>.

## SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE (IBS)

L'IBS e l'emicrania presentano somiglianze significative: entrambi sono disturbi cronici con attacchi ricorrenti, sono più comuni nelle donne, influiscono gravemente sulla qualità della vita e sono spesso accompagnati da ansia e altri disturbi psicologici. Sia le varie forme di emicrania che quelle di intestino irritabile mostrano ipersensibilizzazione cutanea, viscerale e termica<sup>69</sup>. Esiste una forte associazione tra emicrania e IBS, con studi che mostrano una prevalenza significativamente più alta di emicrania, depressione e fibromialgia nei pazienti con IBS rispetto ai soggetti senza IBS<sup>70</sup>.

### **Definizione e quadro clinico**

La sindrome dell'intestino irritabile è un disturbo gastrointestinale cronico che colpisce il 9% - 23% della popolazione mondiale, con circa il 12% dei pazienti che ricorrono all'assistenza sanitaria specificamente per l'IBS. Ha un impatto significativo sulla qualità

della vita e aumenta il ricorso all'assistenza sanitaria. Nonostante le numerose ricerche condotte, la causa esatta dell'IBS rimane poco chiara<sup>71</sup>.

La IBS solitamente esordisce in adolescenza o tra i 20 e i 30 anni (come l'emicrania), con sintomi che si manifestano a intervalli irregolari. Sebbene meno comunemente, può iniziare anche in età adulta avanzata. Le riacutizzazioni dei sintomi avvengono principalmente durante il giorno e raramente disturbano il sonno. I sintomi principali includono dolore addominale, che può essere alleviato o peggiorato dall'evacuazione, e variazioni nella frequenza o consistenza delle feci. Altri sintomi includono gonfiore addominale, muco nelle feci, e sensazione di svuotamento intestinale incompleto. Possono manifestarsi anche meteorismo, flatulenza, nausea, cefalee, affaticamento eccetera<sup>72</sup>.

### **Eziologia e fisiopatologia**

La fisiopatologia della sindrome dell'intestino irritabile (IBS) è complessa e include anomalie nella motilità intestinale, nella sensazione viscerale, nell'interazione cervello-intestino e nel disagio psicosociale. Sebbene la maggior parte dei pazienti con IBS presenti una o più di queste anomalie, non tutti i sintomi possono essere completamente spiegati in tal senso<sup>73</sup>. Studi recenti hanno evidenziato che l'attivazione immunitaria intestinale e il microbioma dell'intestino e del colon sono collegati all'IBS<sup>74,75</sup>. Tra i fattori ambientali che contribuiscono all'IBS ci sono stress precoce, intolleranze alimentari, uso di antibiotici e infezioni enteriche<sup>73</sup>. I pazienti spesso riferiscono che i sintomi dell'IBS sono immediatamente associati all'assunzione di cibo, anche se i veri allergeni alimentari hanno un ruolo molto limitato nell'IBS<sup>76</sup>.

Ci sono crescenti evidenze sul ruolo dell'attivazione immunitaria nell'eziologia della sindrome dell'intestino irritabile (IBS)<sup>77</sup>. Sebbene nel 90% non ci sia ricordo di una pregressa infezione intestinale che abbia preceduto l'esordio dei sintomi di IBS, circa il 10% dei pazienti con IBS attribuisce l'inizio dei sintomi a una malattia infettiva per cui è ipotizzata l'esistenza di una forma di IBS propriamente post infettiva. Studi prospettici hanno dimostrato che il 3%-36% delle infezioni enteriche può portare a nuovi sintomi persistenti di IBS, con l'enterite batterica e le infezioni da protozoi ed elminti che causano una IBS post-infettiva (IBS-PI) prolungata. I principali fattori di rischio per lo sviluppo della IBS includono la durata della malattia iniziale, la tossicità del ceppo infettante, il

fumo, i marcatori di infiammazione mucosale, il sesso femminile, la depressione, l'ipocondria e eventi avversi nei tre mesi precedenti. I meccanismi della IBS-PI potrebbero includere infiammazione residua o cambiamenti persistenti negli immunociti della mucosa, nei mastociti, nei nervi enterici e nel microbiota gastrointestinale<sup>78</sup>. L'infezione intestinale induce un'infiammazione sistemica e mucosale di basso grado con un'alterazione della popolazione di cellule circolanti e aumento delle citochine<sup>79</sup>. Studi recenti hanno indicato un aumento della risposta immunitaria innata nei pazienti con IBS, suggerendo un ruolo cruciale dell'attivazione immunitaria nella patogenesi della malattia, influenzata anche dallo stress psicologico. Ulteriori studi sono necessari per chiarire i meccanismi dell'attivazione immunitaria e la sua relazione con la IBS non post infettiva<sup>80</sup>.

## **Trattamento IBS**

Secondo la Società Italiana di Farmacologia (SIF), la strategia terapeutica per l'IBS si focalizza per ora sul trattamento dei sintomi piuttosto che sulla cura definitiva, data l'incerta causa scatenante. Non esiste una cura universale per tutti i pazienti, e l'approccio varia in base ai sintomi specifici. Una dieta adeguata è fondamentale: la dieta a basso contenuto di FODMAP (Fermentable Oligo-saccharides, Disaccharides, Mono-saccharides and Polyols). Si tratta di cibi contenenti zuccheri poco assorbibili e dal forte potere fermentativo, che richiamano acqua nell'intestino e sono difficili da digerire. La strategia terapeutica prevede anche corretta idratazione, attività fisica e l'uso di fibre solubili, lassativi o secretagoghi per la stipsi, e probiotici, antibiotici non assorbibili e antidiarroici per la diarrea, come la **loperamide**. Farmaci antispastici possono alleviare dolori e spasmi, mentre antidepressivi e terapia psicologica possono migliorare la sintomatologia complessiva e la qualità della vita<sup>81</sup>.

## **ASSE INTESTINO-CERVELLO**

Il concetto di asse intestino-cervello descrive l'interazione tra il sistema gastrointestinale e il sistema nervoso centrale (SNC), con il cervello che regola e gestisce la funzione gastrointestinale. Questo asse, a sua volta, influisce sul SNC, influenzando aspetti cognitivi e comportamentali e la percezione del dolore<sup>82</sup>.

Questa interrelazione sembra essere influenzata da molteplici fattori come i mediatori infiammatori, il profilo del microbiota intestinale, i neuropeptidi, gli ormoni dello stress e le sostanze nutrizionali<sup>83</sup>.

## **Microbioma intestinale ed emicrania**

Nell'organismo umano vivono innumerevoli microrganismi, la maggior parte dei quali a livello intestinale. Il microbiota umano è l'insieme dei microrganismi simbiotici che convivono con l'organismo umano senza danneggiarlo. Il microbioma è il patrimonio genetico del microbiota. Nell'intestino, le cellule immunitarie e i loro mediatori infiammatori, come le interleuchine (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e IL-18, il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) e l'interferone gamma (IFN- $\gamma$ ), sono stati implicati nella sensibilizzazione delle terminazioni nervose e nel dolore viscerale. Queste citochine pro infiammatorie sono anche aumentate durante gli attacchi di emicrania. Gli studi sui ruoli della microflora intestinale in vari disturbi utilizzano spesso modelli murini privi di microbiota. L'evidenza suggerisce che l'ipernocicezione dovuta a stimoli infiammatori può ridursi in questi modelli privi di germi, evidenziando l'importante ruolo del microbiota intestinale nell'adattamento dell'ospite ai fattori di stress ambientali e nel dolore<sup>84</sup>.

La composizione del microbiota intestinale è cruciale per l'asse intestino-cervello, influenzando la comunicazione attraverso segnali indiretti (neurotrasmettitori, molecole infiammatorie e ormoni) e una connessione diretta con i terminali del nervo vago<sup>85</sup>. Questo meccanismo è bidirezionale: il sistema nervoso centrale può modulare il microbiota intestinale tramite il sistema simpatico e parasimpatico e il rilascio di peptidi neuroendocrini. Lo stress psicologico e fisico può alterare il profilo del microbiota intestinale, aumentando la permeabilità intestinale e portando alla disbiosi. A sua volta, la disbiosi e la permeabilità intestinale aumentata possono attivare l'asse ipotalamo-ipofisi (HPA) e il rilascio di citochine infiammatorie, sebbene la risposta steroidea da stress possa attenuare questo rilascio, aumentando però la suscettibilità a disturbi infiammatori<sup>70</sup>.

Le sostanze come il CGRP, la sostanza P (SP), il peptide intestinale vasoattivo (VIP) e il neuropeptide Y (NPY) hanno un effetto antimicrobico su vari ceppi batterici intestinali, suggerendo un ruolo nella comunicazione bidirezionale tra intestino e cervello<sup>85</sup>.

La concentrazione di SP aumenta in risposta a trattamenti antibiotici e disbiosi, mentre il *Lactobacillus paracasei* può ridurre questo aumento<sup>86</sup>. Studi su animali hanno mostrato che il CGRP inibisce la secrezione acida gastrica e degli enzimi pancreatici, e la sua attività neurotrasmettitoriale potrebbe essere modulata dal microbiota intestinale<sup>87</sup>.

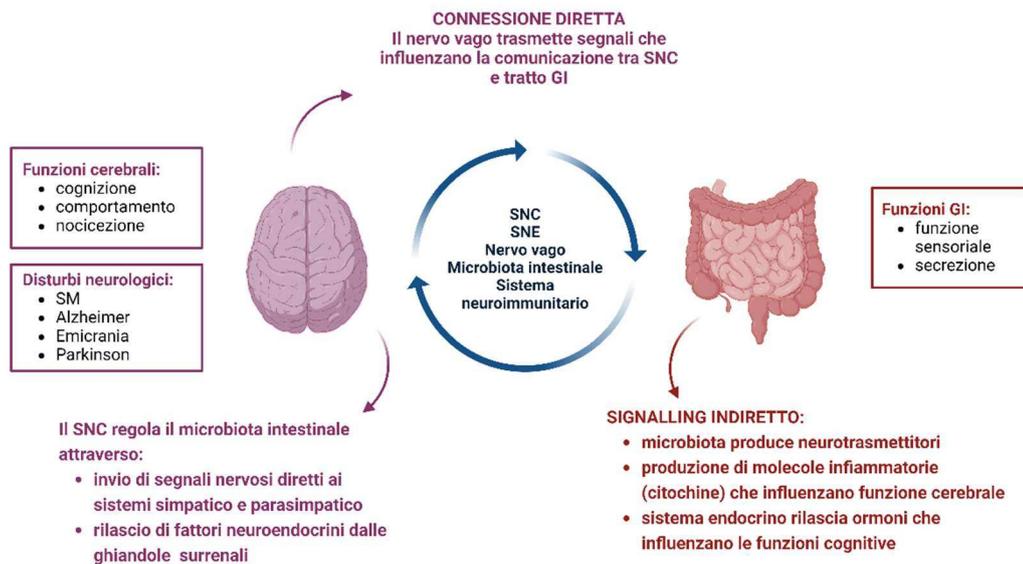


Figura 11: Connessione bidirezionale tra cervello e intestino: segnali diretti e indiretti –  
riadattata da *The Journal of Headache and Pain* 2020

## Ruolo dei neuropeptidi in emicrania e IBS

Tra le varie cause che possono svolgere un ruolo nello sviluppo di IBS, un ruolo fondamentale sembra essere svolto dal sistema nervoso enterico (ENS). È situato nella parete del tratto gastrointestinale e utilizza diverse sostanze attive a livello neuronale, fra cui il CGRP, per regolare le funzioni intestinali<sup>88</sup>. Il CGRP sembra svolgere un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'IBS. Il CGRP è coinvolto nel mantenimento dell'integrità della mucosa, nella modulazione del flusso sanguigno intestinale, nell'attività sensomotora e nell'ossigenazione dei tessuti. Influenza, inoltre, la secrezione di acido gastrico, l'infiammazione, la motilità e la percezione del dolore<sup>89-91</sup>.

Gli studi sugli animali hanno dimostrato che il CGRP influisce sulle difese intestinali contro le infezioni. L'infusione di CGRP nell'uomo può provocare una serie di sintomi gastrointestinali, come nausea, dolore allo stomaco e stimoli alla defecazione, comunemente riscontrati nei pazienti affetti da IBS. Questi risultati suggeriscono che il CGRP è un fattore cruciale nei processi neurogenici e infiammatori alla base dei sintomi dell'IBS. L'azione complessiva del CGRP sul sistema gastroenterico è pro cinetica e pro secretiva<sup>92</sup>.

Anche il glutammato, un neurotrasmettitore eccitatorio, sembrerebbe giocare un ruolo chiave nell'emicrania influenzando la *cortical spreading depression* (CSD), la sensibilizzazione centrale e il sistema trigemino-vascolare. Studi mostrano che i livelli di glutammato sono elevati nel plasma e nel liquor dei pazienti emicranici<sup>93</sup>. Questo neurotrasmettitore è anche importante nel ENS e nell'asse intestino-cervello, dove può influenzare l'infiammazione e lo stress ossidativo gastrointestinale. Disturbi del glutammato sono associati a malattie gastrointestinali come le malattie infiammatorie intestinali (IBD) e l'IBS<sup>94</sup>.

L'NPY, un indicatore della funzione noradrenergica, regola il flusso sanguigno cerebrale e i suoi livelli sono aumentati durante gli attacchi di emicrania<sup>85</sup>. Inoltre come già detto in precedenza, il CGRP, molecola chiave nell'attacco emicranico, può inibire la secrezione acida gastrica e potrebbe essere influenzato dal microbiota intestinale<sup>95</sup>.

La colecistochinina (CCK), prodotta sia nel tratto gastrointestinale che nel cervello, regola lo svuotamento gastrico e la secrezione acida e contribuisce alla sensazione di sazietà. In pazienti con emicrania, i livelli di CCK sono aumentati e la sua produzione è stimolata anche dai fattori dietetici. Inoltre, l'obesità è associata a una maggiore frequenza e gravità degli attacchi di emicrania. Tale correlazione trova una possibile spiegazione nella alla secrezione di CCK in risposta a diete ricche di grassi oltre che all'influenza che l'obesità ha su molteplici sistemi: aumenta l'infiammazione sistemica, altera il metabolismo glucidico, peggiora il respiro notturno, eccetera, tutti fattori favorenti l'emicrania<sup>96,97</sup>.

### **Associazione tra emicrania, comorbidità GI e CGRP**

I disturbi della motilità intestinale, come nausea, vomito, diarrea e costipazione, derivano dalla modulazione regionale del sistema nervoso enterico da parte di stimoli autonomi. Il coinvolgimento del CGRP nella funzione intestinale può in parte spiegare la connessione tra emicrania e vari sintomi gastrointestinali<sup>98</sup>. Gli studi sugli animali indicano che il CGRP contribuisce a mantenere l'integrità della mucosa del tratto gastrointestinale modulando il flusso sanguigno, l'attività sensomotoria e l'ossigenazione dei tessuti. È coinvolto nella secrezione di acido gastrico, nell'infiammazione, nella motilità e nella nocicezione<sup>92</sup>.

Data la comunanza di innervazione e il ruolo del CGRP nella funzione gastrointestinale, è ragionevole ipotizzare che la modulazione terapeutica del CGRP nell'emicrania possa rivelarsi utile nella gestione dei disturbi funzionali e della motilità gastrointestinale; ciò merita ulteriori studi, date le limitate opzioni terapeutiche esistenti<sup>80</sup>.

Studi suggeriscono che entrambe le condizioni, emicrania ed IBS, possano condividere un meccanismo di base comune<sup>99</sup>. Diverse teorie sono state avanzate per spiegare questo collegamento. L'ipotesi del "*leakygut*" suggerisce che l'aumento della permeabilità intestinale permetta ai prodotti di scarto batterici di penetrare nel sangue, potenzialmente innescando un attacco di emicrania<sup>100</sup>. Un'altra teoria è quella dell'asse intestino-cervello, che descrive una relazione bidirezionale tra il sistema gastrointestinale e il sistema nervoso centrale (SNC), dove entrambi i sistemi si influenzano attraverso varie vie, comprese quelle dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)<sup>101</sup>. I pazienti con IBS mostrano anche differenze significative nel microbiota fecale rispetto ai controlli, il che potrebbe influenzare i livelli di neurotrasmettitori come la serotonina e disturbare il sistema nervoso<sup>102</sup>. Le terapie che modulano i recettori della serotonina sono state segnalate come benefiche sia per la sindrome dell'intestino irritabile che per l'emicrania, sostenendo l'idea di trattamenti condivisi<sup>103</sup>.

La premessa per essere emicranici è avere un "cervello emicranico", ma almeno nei soggetti in cui vi è la comorbidità emicrania- IBS, il CGRP potrebbe essere effettivamente l'elemento o un elemento di correlazione fra le due patologie favorendo interazioni biunivoche: i sintomi gastroenterici dell'attacco emicranico potrebbero peggiorare l'IBS del paziente così come la presenza di alterazioni ricorrenti della funzione gastrointestinale possono favorire gli attacchi emicranici aumentandone la frequenza. Se poi si pensa che il CGRP è coinvolto in aspetti psicopatologici quali ansia e umore, che vengono ampiamente condivisi dai pazienti emicranici e con intestino irritabile e che elementi psicologici come lo stress psicofisico possono esacerbare entrambe, la relazione IBS – emicrania mediata da CGRP sembrerebbe descrivere un complesso sistema fisiopatologico<sup>54</sup>.

Nonostante numerose ricerche abbiano identificato una correlazione tra emicrania e IBS<sup>104</sup> i meccanismi fisiopatologici che legano queste due condizioni non sono ancora del tutto chiariti. Entrambe le patologie condividono alcuni fattori comuni, come l'alterazione

dell'asse intestino-cervello e l'inflammation neurogena, ma la comprensione esatta di come interagiscono tra loro resta parziale. In particolare, manca una solida evidenza scientifica che esplori il potenziale terapeutico di farmaci mirati per l'emicrania, come gli anticorpi monoclonali anti-CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina), nel trattamento dei pazienti con comorbidità IBS-emicrania. Le terapie anti-CGRP hanno dimostrato efficacia nel controllo delle emicranie, ma non è ancora stato esplorato a fondo il loro impatto su sintomi gastrointestinali associati all'IBS nei soggetti che soffrono di entrambe le condizioni<sup>105</sup>.

Questo studio si propone di indagare l'efficacia potenziale di tali terapie nei pazienti con comorbidità IBS-emicrania, aprendo così la strada a nuove possibilità terapeutiche integrate.



# SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo di questo studio è esplorare in una coorte di pazienti emicranici il rapporto tra emicrania e sindrome dell'intestino irritabile (IBS), attraverso l'analisi dell'efficacia dei trattamenti basati sugli anticorpi monoclonali anti-CGRP su emicrania e sintomi gastroenterici. Il lavoro si articola su quattro fasi principali:

1. **Confermare l'efficacia antiemicranica della terapia con anti-CGRP valutando la variazione di frequenza degli attacchi di emicrania** – obiettivo: determinare se la riduzione della frequenza degli attacchi di emicrania, monitorata attraverso il diario della cefalea, in seguito alla somministrazione di anticorpi monoclonali anti-CGRP. Tale analisi permetterà di identificare eventuali pattern di risposta alla terapia in pazienti con diverse frequenze di attacchi.
2. **Valutare l'effetto della terapia antiemicranica anti CGRP sui sintomi dell'IBS e la sua correlazione con la risposta emicranica** — obiettivo: valutare se la terapia con anti-CGRP, somministrata per trattare l'emicrania, influisca sui singoli sintomi della sindrome dell'intestino irritabile (come dolore addominale, gonfiore, diarrea/stipsi, sintomi addominali indotti da cibo e stress, etc.). Attraverso un'analisi anamnestica standardizzata per tutti i pazienti, si cercherà di comprendere se la variazione dei sintomi dell'IBS sia direttamente associata all'uso degli anti-CGRP e se il miglioramento dei sintomi dell'IBS sia correlato con la risposta terapeutica in termini di riduzione dell'emicrania o sia indipendente.
3. **Confrontare l'efficacia delle diverse molecole anti-CGRP su emicrania e IBS** – obiettivo: valutare come i sintomi dell'IBS variano in base al farmaco specifico assunto da ciascun paziente, considerando i principali anticorpi monoclonali anti CGRP disponibili (erenumab, galcanezumab e fremanezumab). Lo studio permetterà di valutare sia la riduzione della frequenza degli attacchi di emicrania, sia l'impatto sui sintomi IBS dipendenti, confrontando l'efficacia complessiva tra le diverse molecole. Questo confronto permetterà di identificare eventuali differenze significative tra i farmaci e di individuare, eventualmente, quale molecola possa offrire i migliori benefici per i pazienti che soffrono di entrambe le condizioni.

In sintesi, questa elaborato si propone di fornire una visione integrata dell'efficacia degli anticorpi monoclonali anti-CGRP nel trattamento di pazienti con emicrania e valutare un parallelismo con la sindrome dell'intestino irritabile, contribuendo a una migliore comprensione dell'interazione tra questi due disturbi e delle potenziali implicazioni terapeutiche.

Questo studio è stato svolto presso il centro Regionale per lo studio e il trattamento delle Cefalee dell'Ospedale Luigi Sacco di Milano.



# MATERIALI E METODI

## PROTOCOLLO

I pazienti trattati sono stati suddivisi in 4 sottoclassi in base all'entità della risposta, valutata in termini di riduzione di frequenza degli attacchi: *Super Responders* (SR) riduzione frequenza > 70%; *Normal Responders* (NR) riduzione frequenza 50-70%; *Partial Responders* (PR) riduzione frequenza 30-50%; *Non- Responders* (NonR) riduzione frequenza < 30%. Ai 160 pazienti in cura con mAb anti-CGRP al Centro Cefalee dell'ospedale L. Sacco è stato mandato un questionario ad hoc sui sintomi da FGID e in particolare su quelli da IBS, basato sui criteri Roma IV. Di questi, 152 (24 M e 128 F, Età media  $46,2 \pm 12,8$  anni) hanno risposto al modulo.

## CRITERI DIAGNOSTICI

Nel presente studio, i criteri diagnostici per l'inclusione e la classificazione dei partecipanti sono stati definiti con precisione seguendo protocolli consolidati e linee guida specifiche.

- Per i pazienti in terapia con anticorpi monoclonali anti CGRP, sono stati adottati i criteri diagnostici vigenti dell'International Headache Society (IHS) secondo la terza edizione della International Classification of Headache Disorders (ICHD-III). Questi criteri hanno garantito una diagnosi accurata e standardizzata delle varie forme di cefalea.
- L'inclusione nel trattamento con anticorpi anti-CGRP è stata ulteriormente affinata applicando le limitazioni previste dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la prescrizione di questi farmaci. In particolare, i pazienti sono stati selezionati solo se presentavano una cefalea invalidante per almeno 8 giorni al mese, da almeno 3 mesi, e se avevano fallito le profilassi di primo livello (antidepressivi triciclici e betabloccanti) e secondo livello (topiramato), assunti per un periodo minimo di 3 mesi a dosaggio terapeutico, risultando inefficaci o non tollerati.
- I soggetti di controllo (HC) sono stati identificati come volontari che non soffrivano abitualmente di cefalea. Questo gruppo è stato selezionato in base alle risposte negative alla domanda "Ti capita di soffrire di mal di testa ricorrenti?" e

alla risposta "1" alla domanda "Quanti giorni di mal di testa ti capita mediamente di avere in un mese?" (con "1" corrispondente a un range di 0-3 giorni).

- I partecipanti che sono stati classificati come Cefalalgici (CEF) sono quei volontari che hanno risposto "NO" alla domanda "Ti capita di soffrire di mal di testa ricorrenti?", ma che successivamente hanno fornito risposte affermativo alle domande riguardanti i sintomi dell'attacco cefalalgico.
- Infine, per garantire la qualità e l'accuratezza dei dati, i volontari che hanno risposto in modo incongruente alle domande sono stati esclusi dal calcolo statistico (drop-out), in modo da evitare distorsioni nei risultati finali dello studio.

## DIAGNOSI DI CEFALEA

### Criteri ICHD-III dell'IHS

La diagnosi del tipo di cefalea è stata effettuata secondo i criteri ICHD-III dell'IHS, di seguito riportati:

- A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B e D
- B. La cefalea dura da 4 a 72 ore (non trattata o trattata senza successo)
- C. La cefalea presenta due delle seguenti caratteristiche:
  1. Localizzazione unilaterale
  2. Dolore di tipo pulsante
  3. Dolore con intensità media o forte
  4. Aggravata da, o che limiti le attività fisiche di routine (camminare, salire le scale, ecc)
- D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:
  1. Presenza di nausea e/o vomito
  2. Presenza di fotofobia e fonofobia
- E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-III

## DIAGNOSI DEI SINTOMI DI IBS

Per la valutazione dei sintomi di sindrome dell'intestino irritabile è stato utilizzato un Questionario specifico per IBS, basato sui criteri diagnostici Roma IV, inviato a:

- **Volontari**, a cui è stato allegato un questionario circa la presenza di cefalea ricorrente e le caratteristiche della cefalea per poter distinguere controlli sani HC e controlli cefalalgici (CEF)

- **Pazienti** in carico al Centro Cefalee dell'ospedale Universitario L. Sacco di Milano, in corso trattamento con anti CGRP da almeno 6 mesi.

## **Criteri Roma IV**

La Rome Foundation, attiva da alcuni decenni, si occupa di migliorare i criteri di diagnosi e trattamento dei Disturbi Funzionali Gastrointestinali (DFGI). I **criteri di Roma IV** del 2016, basati su conoscenze raccolte dal 2006, offrono una definizione chiara di diagnosi e trattamento per i DFGI, di cui fa parte anche la sindrome dell'intestino irritabile (IBS). Questi criteri seguono un modello bio-psico-sociale, che considera le interazioni tra fattori psicosociali e la fisiologia intestinale alterata.

I criteri di Roma IV richiedono che il paziente abbia avuto dolore addominale almeno una volta alla settimana negli ultimi tre mesi, insieme ad almeno due dei seguenti sintomi:

- a) dolore legato alla defecazione
- b) cambiamenti nella frequenza delle evacuazioni
- c) cambiamenti nella consistenza delle feci.

I criteri di Roma IV consentono inoltre di suddividere l'IBS in quattro categorie: IBS con costipazione (IBS-C), IBS con diarrea (IBS-D), IBS misto (IBS-M) o IBS non classificabile (IBS-U).

## **Questionari**

### *Questionario per indagare disturbi GI ricorrenti nella popolazione generale*

Il seguente questionario è stato sottoposto a volontari per raccogliere dati con fine puramente epidemiologico e sarà utilizzato per un protocollo che confronta i disturbi gastrointestinali fra soggetti emicranici e soggetti che non hanno mai sofferto di mal di testa.

1. Indicare il sesso (M o F)
2. Indicare la propria età attuale (anni compiuti)
3. Ti capita di soffrire di mal di testa ricorrenti?

#### TIPO DI MAL DI TESTA

4. Quanti giorni di mal di testa ti capita mediamente di avere in 1 mese? (1 = da 0 a 5 giorni; 2 = da 6 a 10 giorni; 3 = da 11 a 15 giorni; 4 = da più di 15 giorni)
5. Prima di avere mal di testa, ti capita di vedere luci, lampi, zig-zag, flash...per 5-60 minuti, cui segue mal di testa entro un'ora?
6. Il mal di testa si presenta o inizia da una parte sola del capo (sì) oppure interessa tutta la testa (no)?
7. In scala da 1 (dolore lievissimo) a 10 (dolore fortissimo, il peggiore mai provato), quanto è intenso il dolore durante il mal di testa?
8. Durante il mal di testa, il dolore pulsa (come sentir battere il cuore nella testa)?
  - a. Sì, sempre
  - b. A volte sì, a volte no
  - c. No, mai
9. Se fai degli sforzi durante il mal di testa, il dolore peggiora?
  - a. Sì, sempre
  - b. A volte sì, a volte no
  - c. No, mai
10. Durante il mal di testa, stimoli olfattivi (es. odori, profumi) ti danno particolarmente fastidio?
  - a. Sì, sempre
  - b. A volte sì, a volte no
  - c. No, mai
11. Durante il mal di testa le luci ti danno fastidio?
  - a. Sì, sempre
  - b. A volte sì, a volte no
  - c. No, mai
12. Durante il mal di testa, suoni, rumori e musica a volume piuttosto elevato, ti danno fastidio?
  - a. Sì, sempre
  - b. A volte sì, a volte no
  - c. No, mai
13. Durante il mal di testa avverti nausea e/o vomito?
  - a. Sì, sempre

- b. A volte sì, a volte no
- c. No, mai

#### SINTOMI GASTROINTESTINALI

14. Lamenti ricorrenti disturbi intestinali con dolori diffusi, gonfiori e crampi addominali, che si verificano periodicamente e sono di varia intensità?
15. Ti capita ricorrentemente di avere feci poco formate e di consistenza diversa e mutevole (dalla diarrea alla stitichezza)?
16. Ti capita di avere defecazioni “urgenti”, non rimandabili e ripetitive nella giornata?
17. La defecazione porta sollievo agli eventuali fastidi addominali ricorrenti?
18. Con l’assunzione di cibo o a causa di eventi stressanti i sintomi addominali aumentano?
19. Soffri di abituale o ricorrente stitichezza?
20. Soffri di abituale o ricorrente diarrea?
21. Se hai risposto “Sì” ad entrambe le domande precedenti, alterni stitichezza e diarrea?
22. Capita di avere dolore addominale in media almeno 1 volta alla settimana?
23. Tale dolore si associava (indicare le risposte più pertinenti):
  - a. Alla defecazione
  - b. Ad un cambiamento di consistenza delle feci
  - c. Ad un cambiamento nell’alvo (da stitico a diarroico)
24. Indicare la consistenza/forma delle feci in base alla scala di Bristol riportata nell’immagine.
  - a. Tipo 1: feci dure caprine e scomposte (come noci)
  - b. Tipo 2: feci a forma di salsiccia ma grumose
  - c. Tipo 3: feci simili a una salsiccia ma con solchi sulla superficie
  - d. Tipo 4: feci simili a una salsiccia o a un serpente, lisce e morbide
  - e. Tipo 5: feci a blob morbidi con bordi netti
  - f. Tipo 6: feci molli, divise in pezzi soffici con bordi frastagliati
  - g. Tipo 7: feci acquose senza pezzi solidi (interamente liquide)



25. Soffre di patologie del tratto gastrointestinale o che coinvolgono quest'ultimo?

26. Se sì, indicare quale/i:

- a. Malattia da reflusso gastroesofageo
- b. Dispepsia
- c. Malattia infiammatoria cronica intestinale (Chron, rettocolite ulcerosa)
- d. Celiachia
- e. Disturbo d'ansia
- f. Depressione
- g. Fibromialgia
- h. Ipo/ipertiroidismo
- i. Somatizzazione

*Questionario per indagare la correlazione tra emicrania e IBS in pazienti in terapia*

Essendo emerse evidenze della possibile correlazione fra emicrania e sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e, a sua volta, una eventuale correlazione tra queste e il CGRP, c'è stata la necessità di sottoporre a pazienti in terapia di profilassi con anti CGRP un questionario per indagare la correlazione tra queste due patologie.

Ai pazienti in terapia con anti CGRP sono state poste domande, di seguito riportate, che riguardano la presenza e frequenza di alterazioni dell'alvo (ovvero circa la defecazione e consistenza delle feci), delle sue caratteristiche ed eventuali sintomi e la loro variazione da quando iniziata la terapia.

1. Lamenti ricorrenti disturbi intestinali con dolori diffusi, gonfiori e crampi addominali, che si verificano periodicamente e sono di varia intensità?
2. Se stai facendo una profilassi dell'emicrania con anti CGRP (Aimovig, o Ajovy o Emgality), questi disturbi sono:
  - a. Invariati
  - b. Aumentati
  - c. Diminuiti
3. Ti capita ricorrentemente di avere feci poco formate e di consistenza diversa e mutevole (dalla diarrea alla stitichezza)?
4. Da quando fai terapia con anti CGRP la consistenza delle feci è:
  - a. più regolare e normale
  - b. come prima
5. Ti capita di avere defecazioni "urgenti", non rimandabili e ripetitive nella giornata?
6. La defecazione porta sollievo agli eventuali fastidi addominali ricorrenti?
7. Con l'assunzione di cibo o a causa di eventi stressanti i sintomi addominali aumentano?
8. Tale risposta a cibi ed eventi stressanti è migliorata da quando fai terapia con anti CGRP?
9. Soffri di abituale o ricorrente stitichezza?
10. Soffri di abituale o ricorrente diarrea?
11. Alterni stitichezza a diarrea?
12. Con l'uso di anti CGRP la stitichezza è (indicare la propria opzione che meglio descrive la propria condizione):
  - a. Aumentata
  - b. Ridotta
  - c. Rimasta sostanzialmente uguale
  - d. Non ne ho mai sofferto e non è cominciata

- e. Non ne ho mai sofferto ed è cominciata con l'utilizzo del farmaco anti CGRP
13. Prima della terapia con anti CGRP ti capitava di avere dolore addominale in media una volta alla settimana?
14. Tale dolore si associava a (indicare tutte le opzioni che si ritengono pertinenti):
- a. Alla defecazione
  - b. Al cambiamento dell'alvo (da stitico a diarroico o viceversa)
  - c. Ad un cambiamento della consistenza delle feci

## ANALISI STATISTICA

Confrontare i dati raccolti con il questionario restituito dai pazienti con analoghe informazioni ottenute da un gruppo di soggetti non cefalalgici (HC) confrontabile per genere ed età. Per la comparazione dei valori medi di variabili misurabili è prevista l'applicazione del *test T di student*. Per il confronto della distribuzione di un parametro fra diversi gruppi viene utilizzato il *test Chi2*.

Confrontare nei pazienti in terapia con anti CGRP i disturbi da IBS prima e dopo il trattamento con gli anti CGRP. Per il confronto della distribuzione di ogni parametro fra il gruppo pazienti pre trattamento e gli stessi pazienti con trattamento viene utilizzato il *test Chi2*.

### **Test Chi2**

Il test del “chi quadrato” (chi2) è uno strumento statistico utilizzato per confrontare due prevalenze (o frazioni o percentuali) ottenute in un esperimento/osservazione, allo scopo di verificare se la differenza fra tali prevalenze (o frazioni o percentuali) sia dovuta al caso oppure no. Se si dimostra che la differenza non è dovuta al caso, allora si può affermare che essa è “statisticamente significativa”.

Per eseguire un test chi2 si devono mettere a confronto i valori osservati con i valori attesi, in modo da verificare se ci sia una differenza significativa tra di loro.

I valori **osservati** sono i dati ottenuti durante l'esperimento/osservazione e sono dati raccolti in ogni cella della tabella di contingenza.

I valori **attesi**, invece, vengono calcolati a partire dai valori osservati come segue:

$$Valori\ att. = \frac{\text{somma valori oss. in riga} \times \text{somma valori oss. in colonna}}{\text{numero tot osservazioni}}$$

Questo calcolo va ripetuto per ciascuna della tabella dei valori osservati.

Esempio:

<b>Valori osservati</b>	farmaco	placebo	Totale eventi (si/no)
Evento avverso	70	10	80
Non comparsa di evento avverso	430	490	920
Totale trattati (farmaco e placebo)	500	500	1000
<b>Valori attesi (se la distribuzione fosse dovuta al caso)</b>			
	farmaco	placebo	Totale eventi (si/no)
Evento avverso	40	40	80
Non comparsa di evento avverso	460	460	920
Totale trattati (farmaco e placebo)	500	500	1000

Una volta ottenuti i risultati attesi, a partire dai risultati osservati, si procede con il calcolo del valore chi-quadrato ( $\chi^2$ ) con la seguente formula:

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{valore osservato} - \text{valore atteso})^2}{\text{valore atteso}}$$

Tramite la funzione chi2 di Excel viene calcolare il *p-value*, un numero che informa su quanto è probabile che i risultati osservati siano dovuti al caso. Se questo valore è  $\geq 0,05$  si assume che i risultati siano casuali e quindi non c'è evidenza concreta per dimostrare

che ci sia una differenza o un effetto reale. Al contrario, se il  $p\text{-value} \leq 0,05$  si può concludere che il risultato ottenuto è statisticamente **significativo**, cioè non dovuto al caso.

## Test T-student

Il T test è uno strumento statistico utilizzato per mettere a confronto le medie di due gruppi e per valutare se sono significativamente differenti tra loro oppure se la loro differenza sia casuale. È un test statistico che viene sfruttato quando si ha un campione limitato, come nel nostro caso.

Per effettuare il test prima si calcola la media di ciascun gruppo, poi la deviazione standard e infine si usa la formula del  $t$  test come segue:

$$t = \frac{\text{media gruppo 1} - \text{media gruppo 2}}{\text{deviazione st. combinata} \sqrt{\frac{1}{\text{dimensione gruppo 1}} + \frac{1}{\text{dimensione gruppo 2}}}}$$

Tramite Excel si confronta il valore  $t$  con una distribuzione  $t$  e si ottiene il  $p\text{-value}$ : se è  $\geq 0,05$  si assume che non ci sia evidenza concreta per dimostrare che ci sia una differenza o un effetto reale, se invece il valore  $p \leq 0,05$  si può concludere che il risultato ottenuto è statisticamente **significativo**.

Se il risultato ottenuto dal  $t$  test risulta **significativo** si può concludere che esista una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi; qualora invece non risulti significativa si assume che i due gruppi siano probabilmente simili.



## RISULTATI

Dei 160 pazienti con emicrania refrattaria alle terapie convenzionali, in terapia con anti CGRP, a cui è stato inviato il questionario, hanno risposto alle domande 152 soggetti (24 M e 128 F, età media  $46,2 \pm 12,8$  anni). Di tali 152 pazienti, 69 sono risultati essere in terapia con Galcanezumab, 38 con Fremanezumab e 45 con Erenumab. Il questionario riservato ai pazienti in trattamento con anti CGRP conteneva le medesime domande riferite sia al periodo prima della terapia che dopo l'inizio del trattamento.

Sono stati inclusi nello studio anche 131 volontari quali controlli non cefalalgici (HC) (66M e 65F; età media  $35,4 \pm 15,4$ ) e 61 controlli volontari con cefalea a bassa o media frequenza non in profilassi (CEF) (16M e 45F; età media  $30,4 \pm 13,1$ ).

Il numero totale di chi aveva risposto al questionario per i volontari è di 133 HC e 64 CEF ma alcuni di questi (2 HC e 3 CEF) non sono stati inclusi nello studio poiché affetti da patologie organiche gastrointestinali. Nessun paziente in trattamento con anti CGRP risulta affetto da patologia organica gastroenterologica.

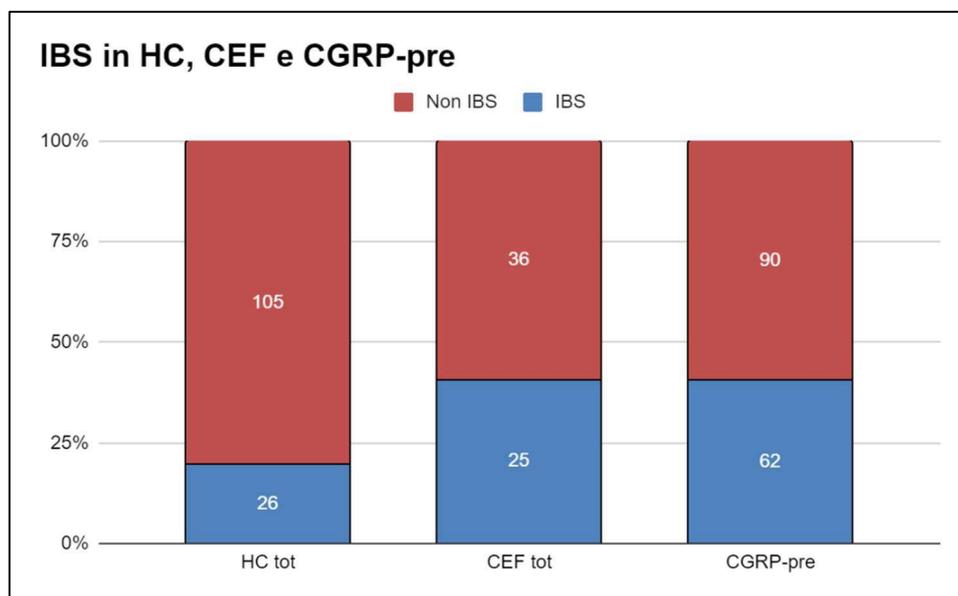
### DISTURBI GE NEI DIFFERENTI GRUPPI DIAGNOSTICI

Sono stati analizzati i dati raccolti con il questionario inoltrato ai controlli volontari e agli emicranici refrattari in trattamento anti CGRP. Nella presente sezione dello studio, i disturbi relativi ai pazienti emicranici refrattari sono temporalmente riferiti, al periodo precedente l'inizio della terapia con anti-CGRP (CGRP-pre).

	IBS	Non IBS
HC tot	26 (19,8%)	105 (80,2%)
CEF tot	25 (41,0%)	36 (59,0%)
CGRP-pre	62 (40,8%)	90 (59,2%)
chi2	0,0003	

*IBS nei differenti gruppi diagnostici (HC, CEF e anti CGRP)*

La diagnosi di possibile IBS è stata attribuita a quei pazienti che hanno risposto affermativamente alle domande riguardanti la “presenza di dolori, gonfiori o crampi addominali ricorrenti”, la “consistenza mutevole delle feci”, la “ricorrente stitichezza o diarrea” e il “sollevio dei disturbi all’atto della defecazione”. Dei 131 volontari sani (HC), 26 (19,8%) rientrano nei criteri diagnostici e rispecchiano la prevalenza trovata in letteratura nella popolazione generale. I volontari cefalalgici non refrattari (CEF) e i pazienti emicranici refrattari in terapia con anti-CGRP (CGRP-pre) mostrano una significativamente maggior prevalenza di IBS di circa il doppio rispetto ai soggetti sani.



**In grafico:** “HC tot” = controlli non cefalalgici; “CEF tot” = controlli cefalalgici; “CGRP-pre” = pazienti in terapia che riferivano disturbi GE prima di iniziare il trattamento con anti CGRP.

In particolare, sono stati osservati 25 su 61 (41%) soggetti cefalalgici e 62 pazienti anti-CGRP su 152 (40,8%) cui può essere fatta una possibile diagnosi di IBS. La frequenza dei sintomi da IBS nelle coorti di soggetti cefalalgici e di emicranici refrattari è statisticamente superiore a quella dei controlli ( $p \leq 0,05$  al test del Chi2).

Sintomo	HC	CEF	CGRP-pre	chi2 (p value)
ricorrenti disturbi intestinali con dolori diffusi, gonfiori e crampi addominali	26%	52,5%	51,3%	<0.05
feci ricorrentemente poco formate e di consistenza diversa e mutevole	45,0%	57,4%	48,7%	NS
defecazioni “urgenti”, non rimandabili e ripetitive nella giornata	25,2%	29,5%	28,3%	NS
abituale o ricorrente stitichezza?	20,6%	27,9%	46,1%	<0.05

## ANALISI QUESTIONARIO RIFERITO AI SINTOMI IBS SU PAZIENTI PRIMA E DOPO LA TERAPIA CON ANTI CGRP

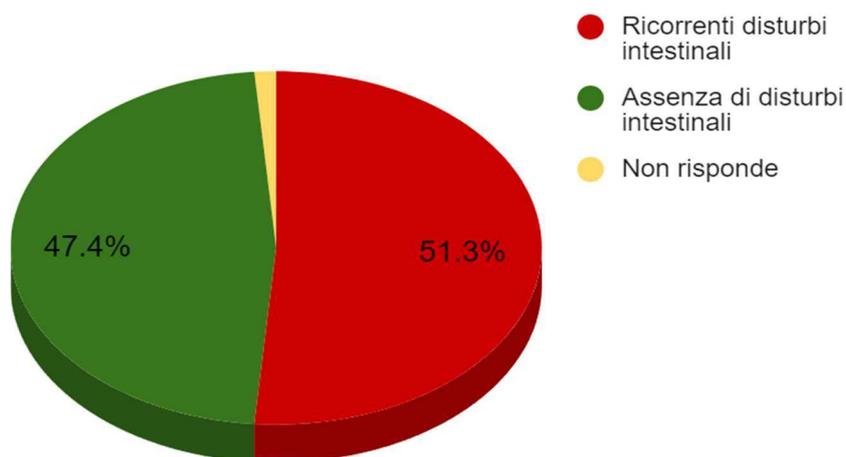
In base alla risposta alla domanda relativa al periodo pre trattamento è stata calcolata la prevalenza di ogni disturbo nella coorte in studio ed è stata confrontata con la prevalenza nei gruppi controllo. Il confronto della distribuzione di ogni disturbo fra pre e post trattamento è stato limitato ai soli pazienti che lamentavano il disturbo prima della terapia. Per ogni disturbo viene riportata la domanda del questionario che lo indagava e la risposta dei pazienti.

Ogni domanda codificata come “pre” si riferisce ai 6 mesi precedenti l’inizio del trattamento con anti CGRP mentre ogni domanda etichettata come “post” si riferisce ai 6 mesi successivi all’inizio della terapia.

### **Presenza di dolori diffusi, gonfiori e crampi addominali ricorrenti**

#### *Domanda pre*

“Lamenti ricorrenti disturbi intestinali con dolori diffusi, gonfiori e crampi addominali, che si verificano periodicamente e sono di varia intensità?”



L'elemento fondamentale per la diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile è la presenza di dolori addominali diffusi, gonfiori e crampi addominali ricorrenti. Nella coorte di 152 pazienti in studio in terapia con anti CGRP tale elemento è presente in 78 pazienti (51,3% dei casi).

*Domanda post*

“Da quando stai facendo la profilassi dell'emicrania con anti CGRP (Aimovig, o Ajovy o Emgality), questi disturbi intestinali sono aumentati, invariati o diminuiti?”

Disturbi addominali - osservati	nonR50	R50	Tot
Aumentati	6	10	16
Invariati	20	29	49
Diminuiti	0	<b>13</b>	13
Tot	26	52	78

Disturbi addominali - attesi	nonR50	R50	Tot
Aumentati	5.3	10.7	16
Invariati	16.3	32.7	49
Diminuiti	4.3	8.7	13
Tot	26	52	78

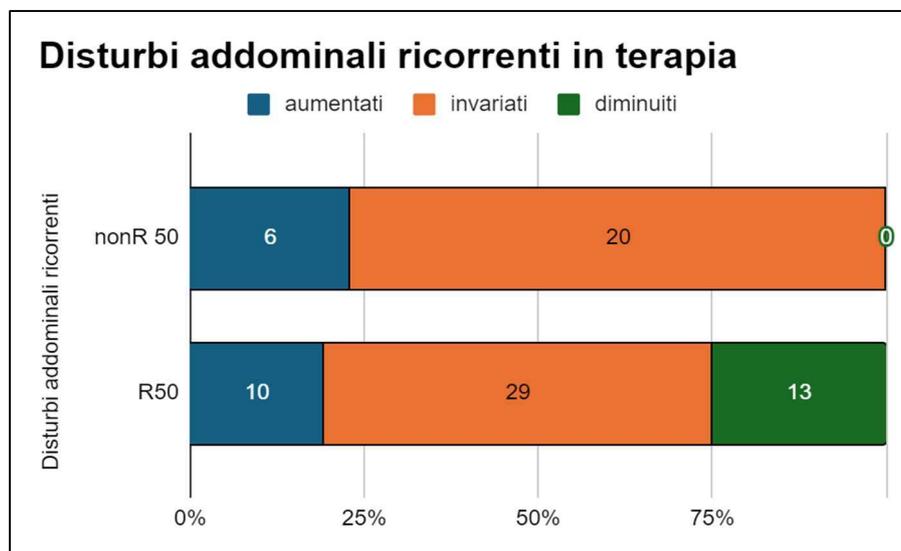
Chi2	0.019
------	-------

In **Tabella**: “nonR50” = non responders 50%, se la terapia non ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%; “R50” = responders 50% se la terapia ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%.

Dei 78 pazienti che lamentavano dolori, crampi e gonfiore addominale diffuso ricorrentemente prima della terapia, 52 (66.7%) sono risultati rispondere alla terapia anti CGRP con una riduzione di almeno il 50% della frequenza di emicrania (R50) mentre i restanti 26 (33,3%) hanno avuto una risposta non soddisfacente alla terapia e comunque riduzione della frequenza di emicrania inferiore al 50% (nonR50).

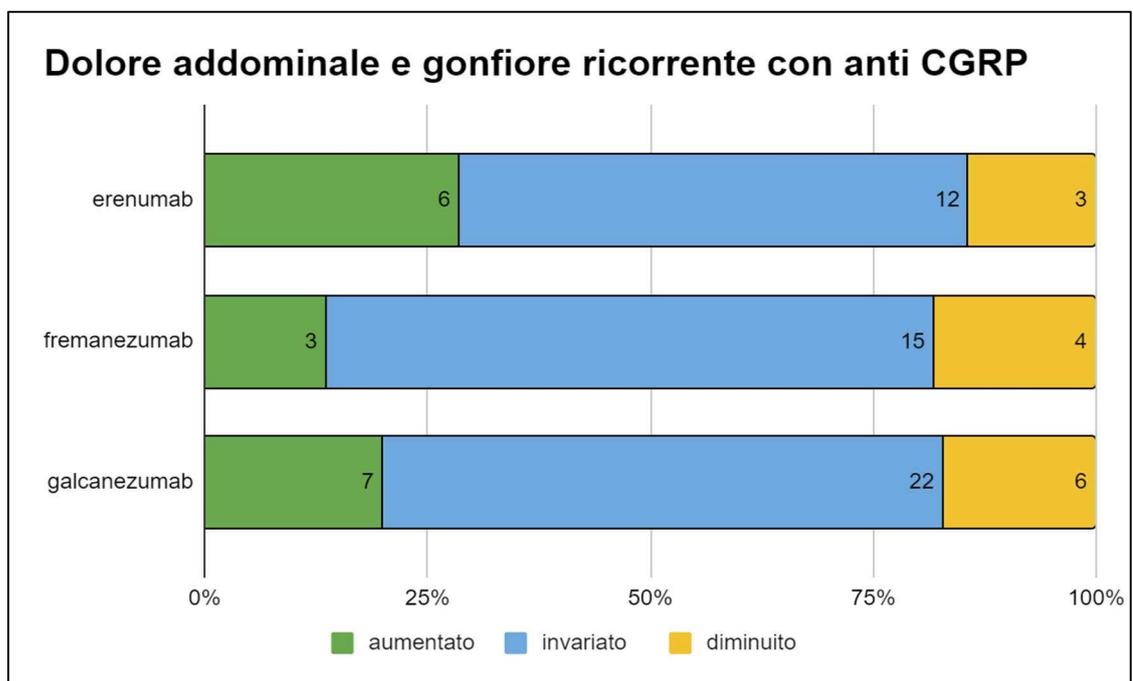
Dei 52 *responders* 13 hanno beneficiato dalla terapia anche in termini di dolori, gonfiori e crampi addominali ricorrenti mentre nel gruppo dei *non responders* (nonR50) nessun paziente ha riportato un miglioramento dei dolori, crampi e gonfiori addominali ricorrenti.

I soggetti R50 hanno un miglioramento della sintomatologia dolorosa e crampiforme addominale statisticamente più frequente dei soggetti in cui non si osserva il miglioramento dell’emicrania ( $p < 0.05$  al test Chi2).



Nel **grafico**: “nonR50” = non responders 50%, se la terapia non ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%; “R50” = responders 50% se la terapia ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%.

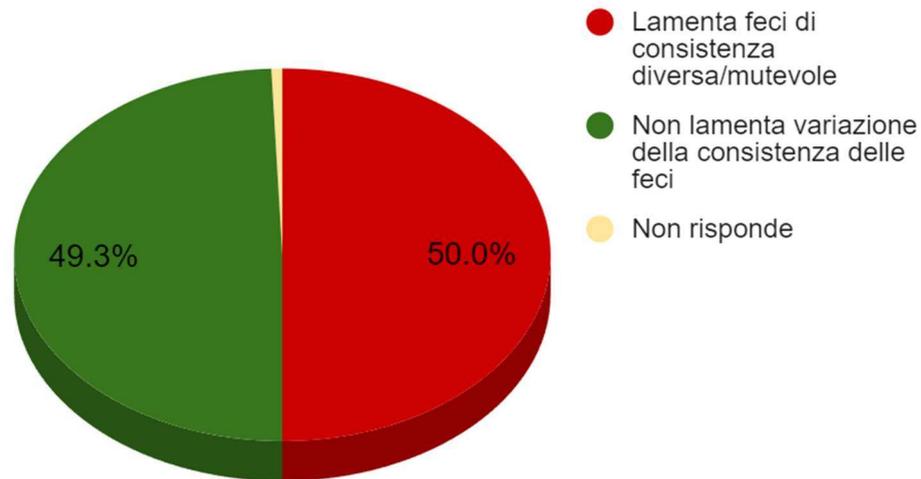
Analizzando tale risposta alla terapia raggruppando i pazienti in base alla molecola in uso, non sono emerse differenze statisticamente significative fra le diverse molecole in termini di variazione della sintomatologia dolori-gonfiori e crampi addominali ( $p=NS$  al test chi quadrato). Anche comparando i pazienti in trattamento con anti recettore (Erenumab) vs anti ligando (Fremanezumab e Galcanezumab) non emergono differenze in termini di beneficio sul sintomo dolori-gonfiori e crampi addominali ricorrenti ( $P=NS$ ).



## Consistenza mutevole delle feci

### Domanda pre

“Ti capita ricorrentemente di avere feci poco formate e di consistenza diversa e mutevole (dalla diarrea alla stitichezza)?”



Il 50% dei pazienti in anti CGRP ha riferito di lamentare, prima dell’inizio della terapia, la presenza ricorrente di feci di consistenza mutevole dalla diarrea a stitichezza.

### Domanda post

“Da quando fai terapia anti CGRP la consistenza delle feci è invariata o più regolare?”

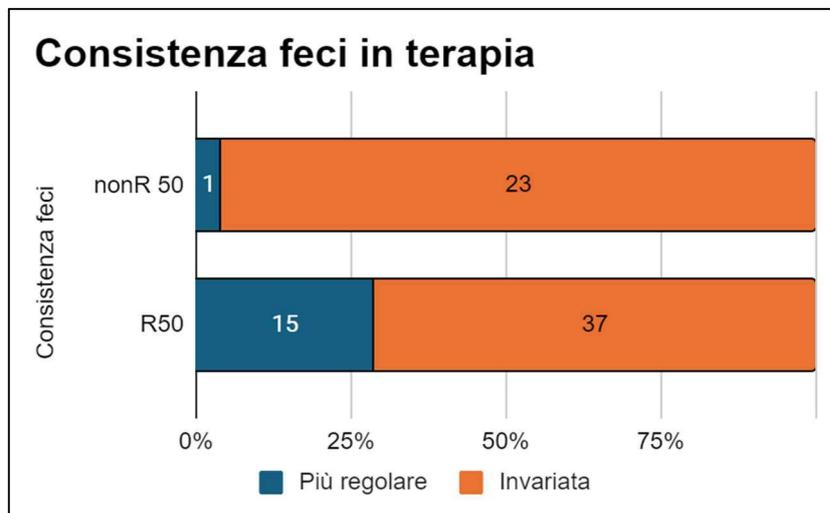
Consistenza feci - osservati	nonR50	R50	Tot
Più regolare	1	<b>15</b>	16
Invariata	23	37	60
Tot	24	52	76

Consistenza feci - attesi	nonR50	R50	Tot
Più regolare	5	11	16
Invariata	19	41	49
Tot	24	52	78

Chi2	0.014
------	-------

In **Tabella**: “nonR50” = non responders 50%, se la terapia non ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%; “R50” = responders 50% se la terapia ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%.

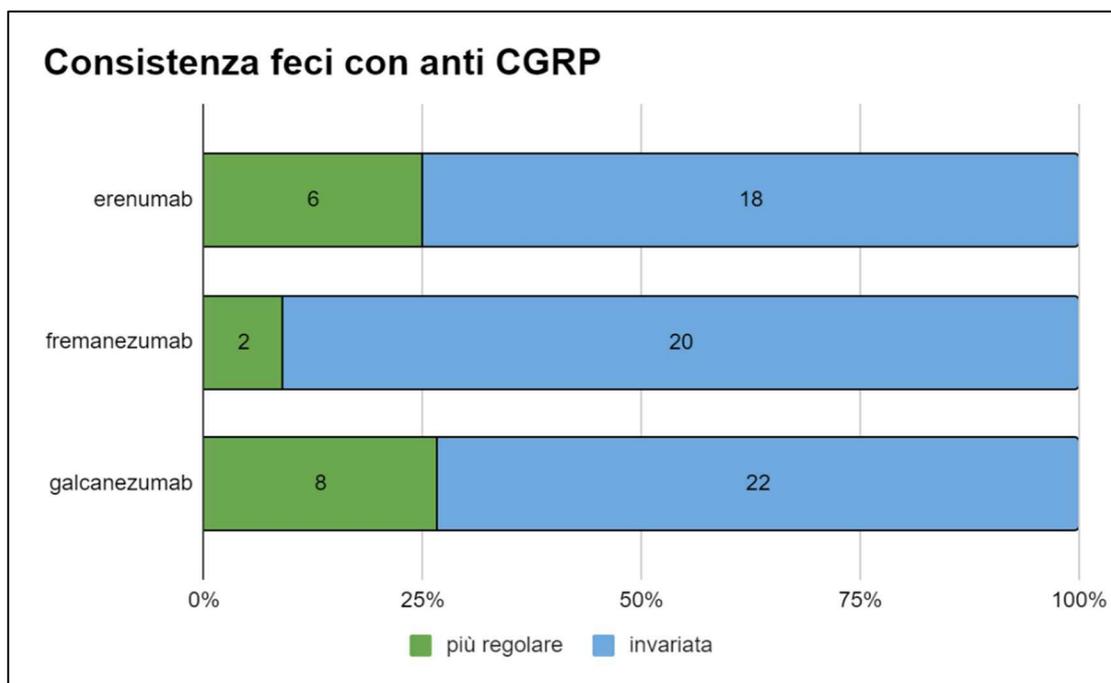
La consistenza delle feci è diventata più regolare in 15 dei 52 pazienti R50 (28,8%) mentre è migliorata in un solo dei 24 (4%) soggetti che non hanno beneficiato della terapia ( $p < 0.05$  al test Chi2).



Nel **grafico**: “nonR50” = non responders 50%, se la terapia non ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%; “R50” = responders 50% se la terapia ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%.

Analizzando tale risposta alla terapia raggruppando i pazienti in base alla molecola in uso, non sono emerse differenze statisticamente significative fra le diverse molecole in termini di variazione della consistenza delle feci ( $p=NS$  al test chi quadrato).

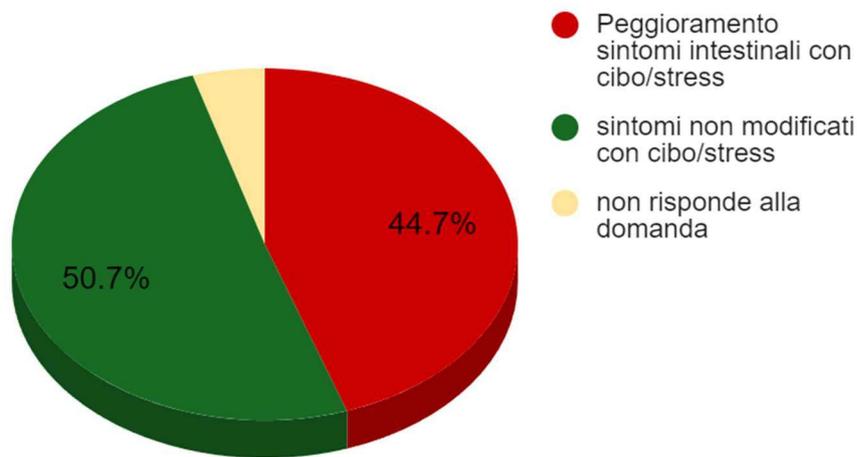
Anche comparando i pazienti in trattamento con anti recettore (Erenumab) vs anti ligando (Galcanezumab e Fremanezumab) non emergono differenze in termini di beneficio sulla consistenza delle feci. La riduzione della proporzione di pazienti che lamentano feci di consistenza mutevole non risulta statisticamente diversa in base alla molecola in uso ( $P=NS$ ).



## Sintomi aggravati da situazioni di stress e ingestione di cibo

### Domanda pre

“Con l'assunzione di cibo o a causa di eventi stressanti i sintomi addominali aumentano?”



Sessantasei dei 152 (44.7%) pazienti emicranici refrattari attualmente in antiCGRP riferivano, prima dell'inizio della terapia, aumento della sintomatologia addominale (dolore, defecazione impellente, diarrea, ...) indotto da situazioni stressanti e ingestione di cibo.

### Domanda post

“Tale risposta a cibi ed eventi stressanti è migliorata da quando fai terapia con anti CGRP?”

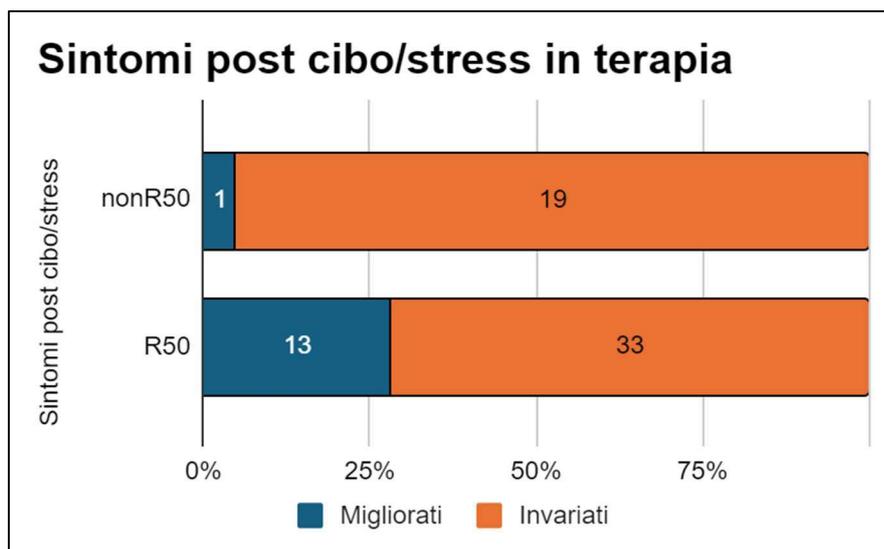
Sintomi post cibo/stress - osservati	nonR50	R50	Tot
Migliorati	1	<b>13</b>	14
Invariati	19	33	52
Tot	20	46	66

Sintomi post cibo/stress - attesi	nonR50	R50	Tot
Migliorati	4	10	14
Invariati	16	36	52
Tot	20	46	66

Chi2	0.014
------	-------

In **Tabella**: “nonR50” = non responders 50%, se la terapia non ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%; “R50” = responders 50% se la terapia ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%.

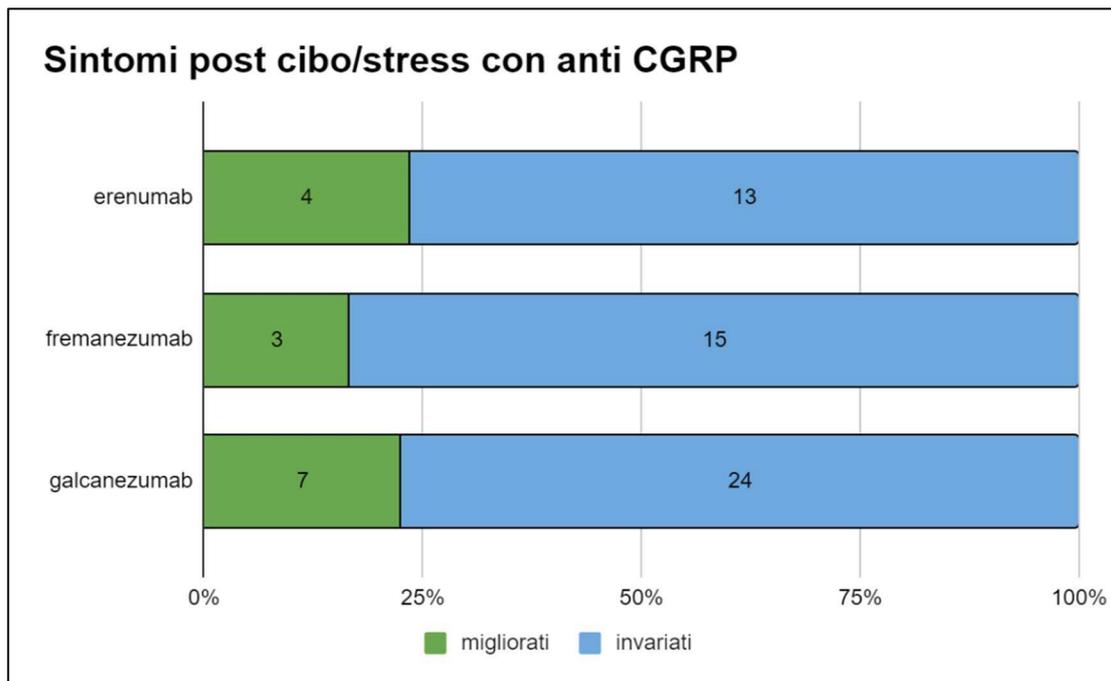
Di questi 66 pazienti 46 (69,7%) hanno avuto una buona risposta alla terapia in termini di riduzione della frequenza di emicrania (R50) mentre 20 sono risultati non responders (nonR50). Dei 46 responders, 13 (28,3%) hanno riportato una riduzione dei sintomi addominali in situazioni di stress e all’ingestione di cibo mentre tale miglioramento si è verificato solo in 1 dei 20 (5%) pazienti la cui emicrania non è significativamente migliorata (nonR50). La frequenza di miglioramento dei sintomi indotti da stress e cibo è risultata significativamente superiore fra i responders R50 ( $p < 0.05$  al test Chi2).



Nel **grafico**: “nonR50” = non responders 50%, se la terapia non ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%; “R50” = responders 50% se la terapia ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%.

Dopo suddivisione dei pazienti in base alla molecola in uso, non si osservano differenze statisticamente significative fra le diverse molecole in termini di variazione del peggioramento della sintomatologia gastroenterica in condizioni di stress e all'assunzione di cibo ( $p=NS$  al test chi quadrato).

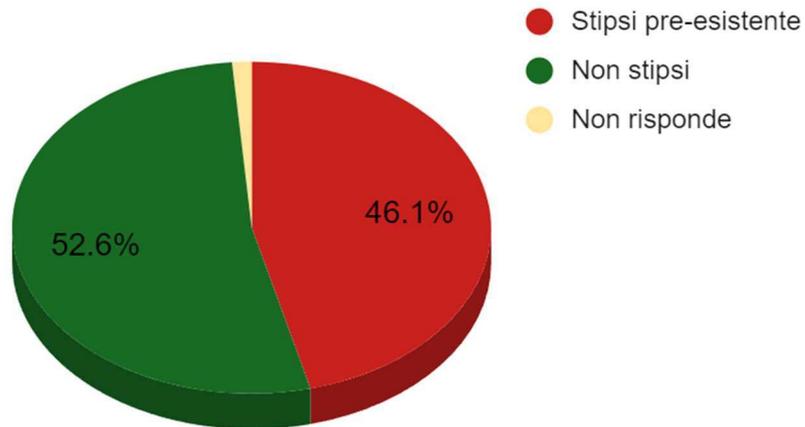
Anche confrontando il gruppo dei soggetti in terapia con anti-recettore (Erenumab) rispetto a quelli in trattamento con un anti-ligando (Galcanzumab e Fremanzumab) non emergono differenze in termini di frequenza di riduzione dell'effetto negativo di stress e cibo sui sintomi addominali. La frazione di pazienti a cui si riduce il peggioramento dei sintomi intestinali da stress e cibo non risulta statisticamente diversa in base alla diversa terapia ( $P=NS$ ).



## Stitichezza abituale

### Domanda pre

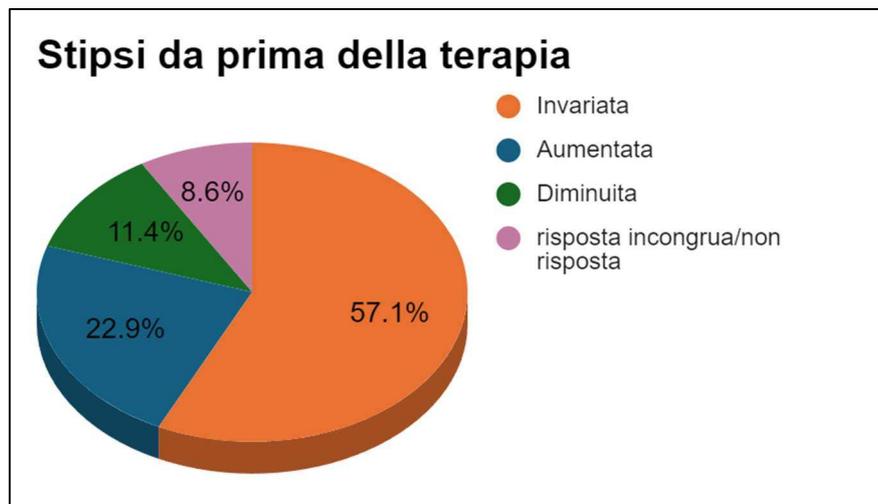
“Prima dell’inizio della terapia con anti CGRP soffrivi di abituale o ricorrente stitichezza?”



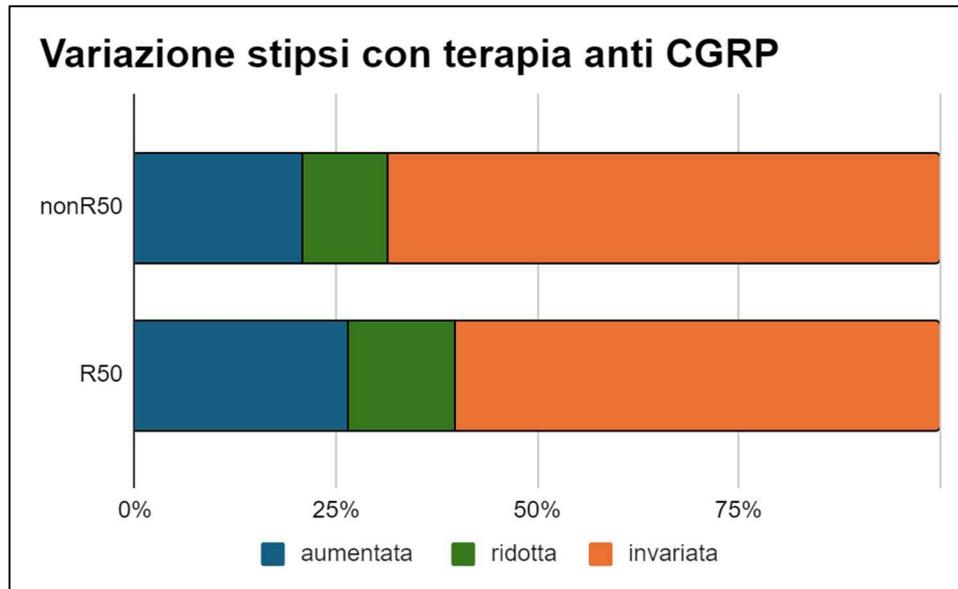
Dei 152 pazienti in studio 70 riferivano stipsi ricorrente (46,1%) prima dell'inizio della terapia, 80 non la riferivano (52,6%) e 2 non hanno risposto (1,3%).

### Domanda post

“Con l’uso degli anti CGRP la stitichezza preesistente è aumentata, diminuita o invariata?”

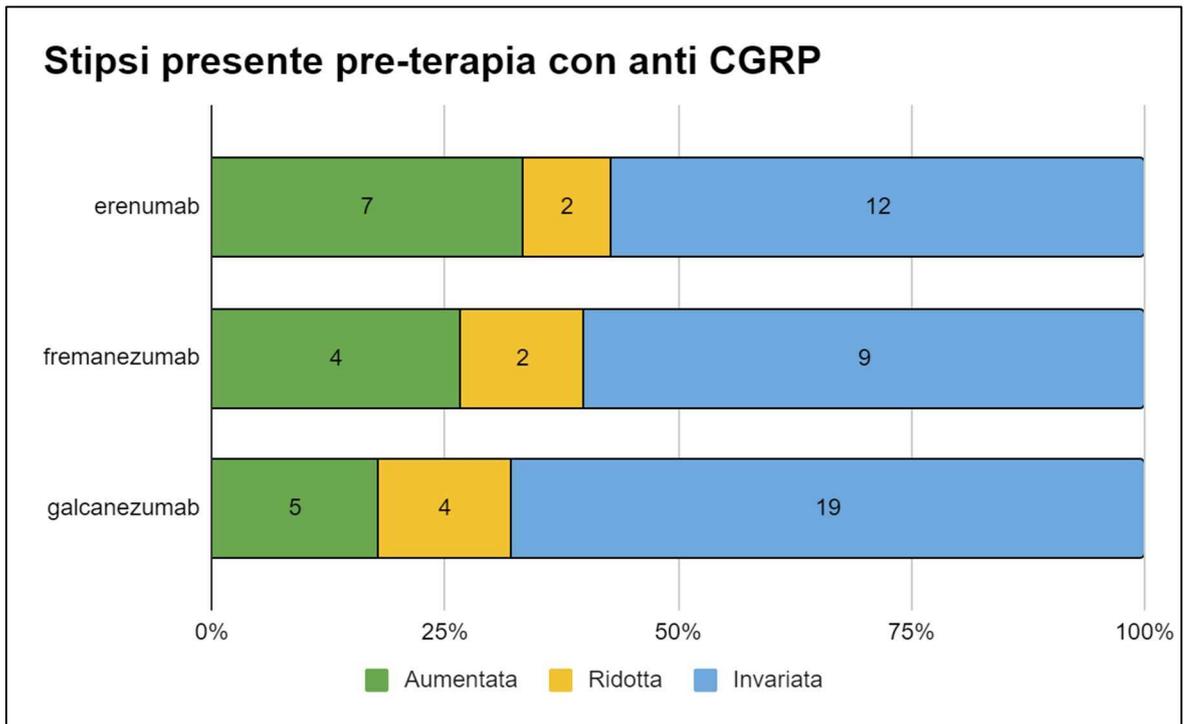


In 40 (57.1%) pazienti con stipsi ricorrente prima dell'inizio della terapia il disturbo è rimasto invariato, in 16 (22,9%) è aumentato, in 8 (11.4%) è diminuito mentre 6 soggetti non hanno risposto alla domanda. Tale variazione della frequenza di comparsa della stipsi non dipende dalla risposta clinica: al confronto R50 vs nonR50,  $p=NS$  al test Chi quadrato).

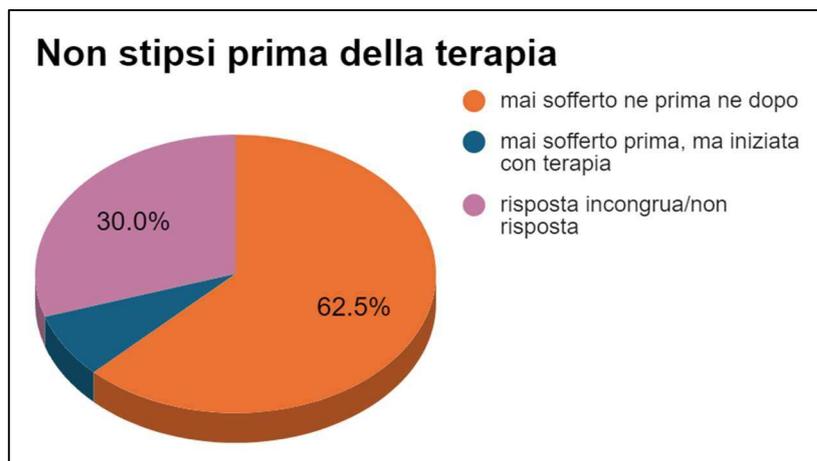


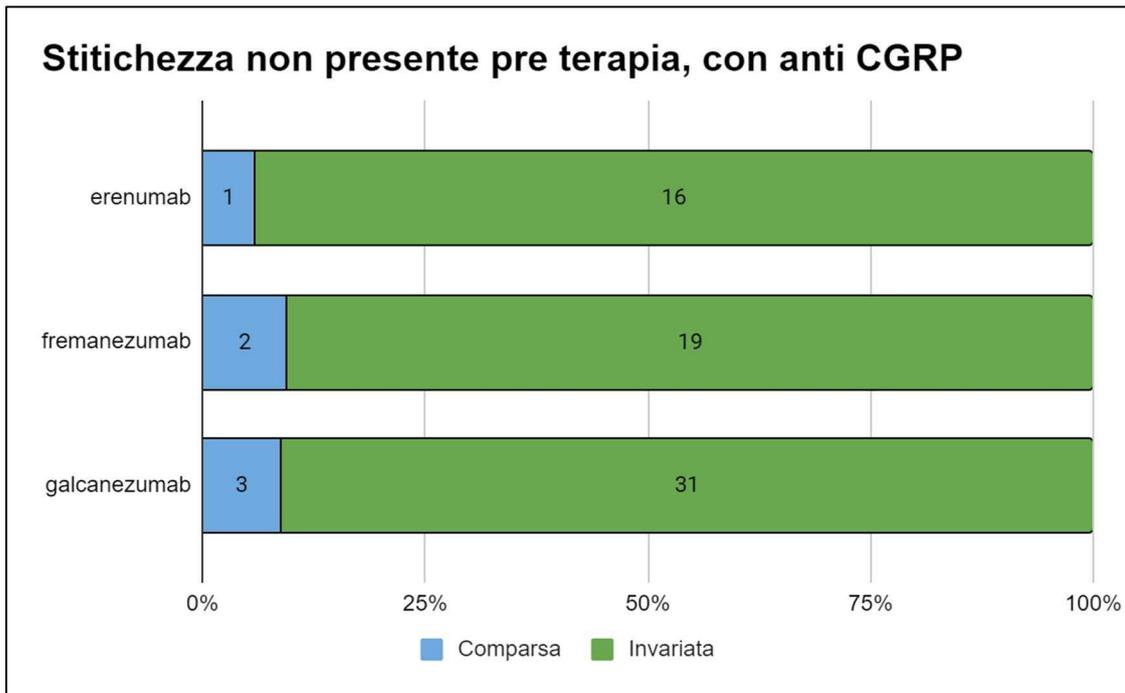
Nel **grafico**: : “nonR50” = non responders 50%, se la terapia non ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%; “R50” = responders 50% se la terapia ha ridotto la frequenza di emicrania di almeno il 50%.

La variazione della stipsi ricorrente è indipendente dalla malocclusione assunta ( $p=NS$  al test chi quadrato comparando le tre molecole).



Per quanto riguarda gli 80 individui che non presentavano stipsi ricorrente prima del trattamento, in 50 non è comparsa anche dopo la terapia (62,5%), in 6 (7,5%) è comparsa con l'inizio della terapia mentre 24 (30%) rispondono in modo incongruo alla domanda (pur avendo indicato di non avere stipsi prima dell'inizio della terapia ne hanno riferito una variazione successivamente).



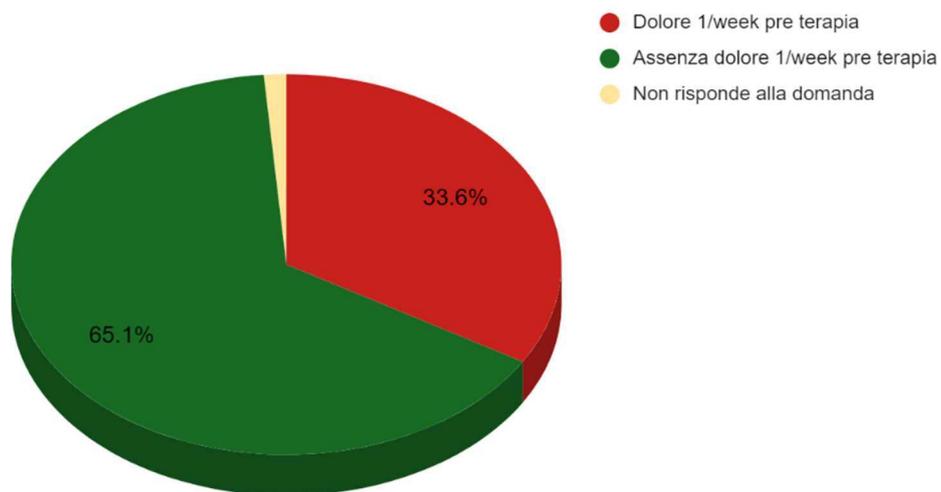


La comparsa di stipsi in chi non la lamentava prima della terapia è indipendente dalla molecola in uso (p=NS al confronto fra le molecole).

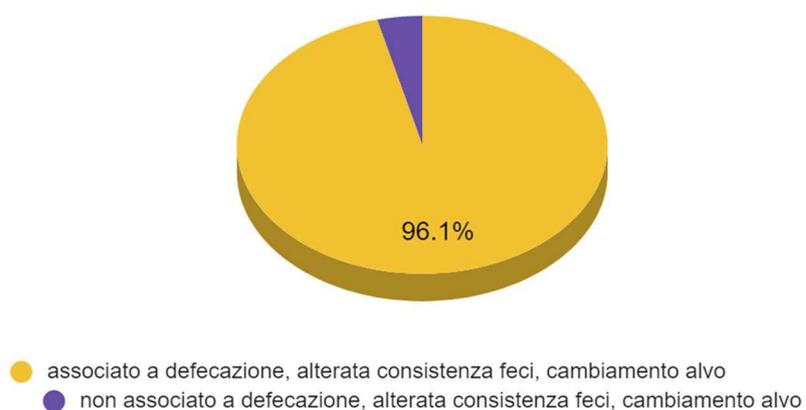
## Dolore addominale almeno una volta alla settimana e associazione con le variazioni dell'alvo

### Domande pre

“Prima della terapia con anti CGRP ti capitava di avere dolore addominale ricorrente una volta alla settimana? Tale dolore si associava a defecazione, alterata consistenza feci o variazioni dell'alvo? “



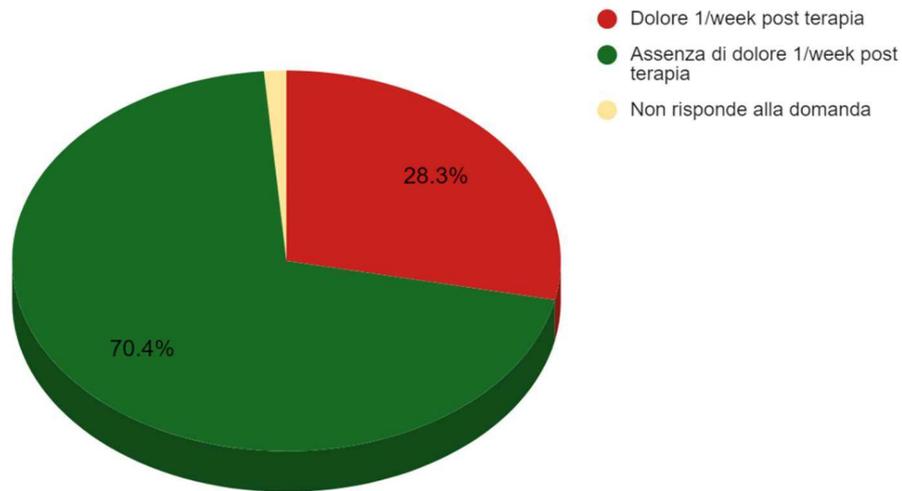
### Dolore 1/week pre terapia



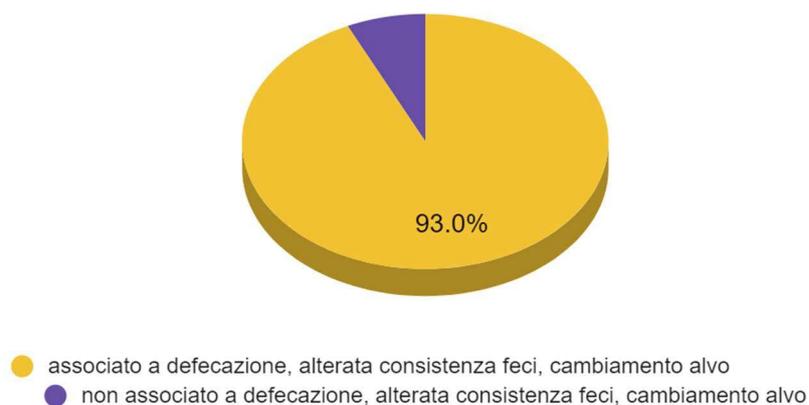
Dei 51 pazienti da cui è riferito, pre trattamento, dolore addominale specificamente almeno una volta alla settimana (33,6%), 49 lo attribuiscono alla defecazione o alla variazione di consistenza delle feci o dell'alvo (96,1%).

### Domande post

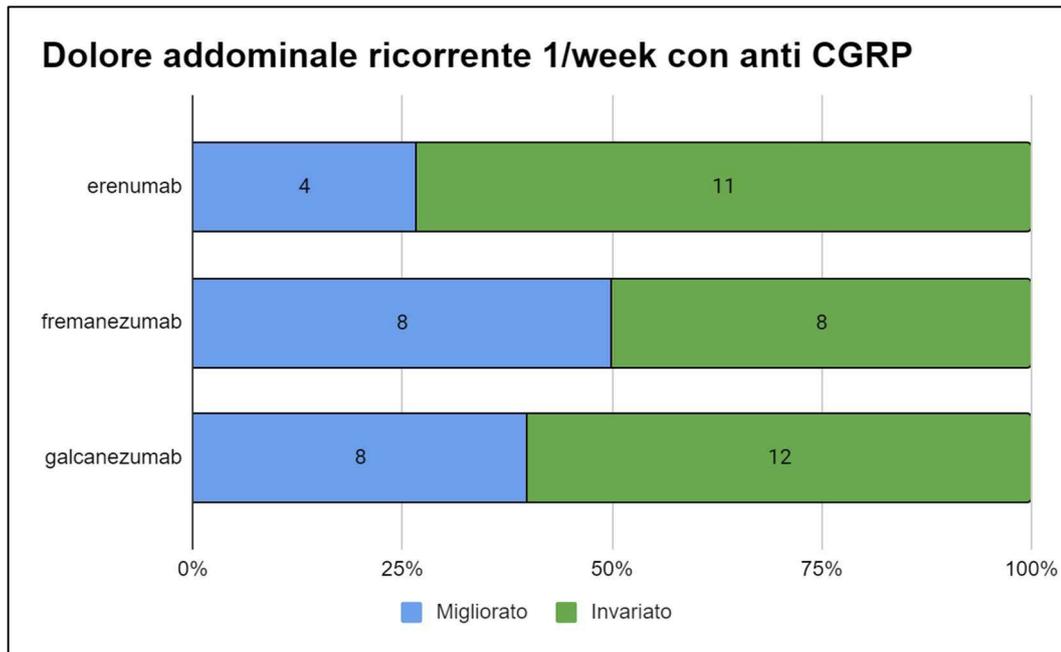
“Da quando fai terapia anti CGRP: ti capita di avere dolore addominale ricorrente in media una volta alla settimana? Tale dolore si associa a defecazione, alterata consistenza feci o variazioni dell'alvo?”



### Dolore 1/week post terapia



Tale proporzione non si modifica significativamente con la terapia anti CGRP: con la terapia il dolore addominale almeno una volta alla settimana è ancora presente in 43 pazienti (28,3%) associato ad alvo e sue variazioni in 40 pazienti (93%).



La comparsa di dolore addominale ricorrente una volta a settimana in chi non la lamentava prima della terapia è indipendente dalla molecola in uso (p=NS al confronto fra le molecole).



## DISCUSSIONE

Come riportato nella introduzione, alcune evidenze in letteratura mostrano una possibile maggior prevalenza di IBS nei pazienti emicranici e valori elevati di CGRP circolante in pazienti con patologie gastroenteriche. Tali evidenze non sembrano ancora definitive ma l'introduzione delle terapie con anti CGRP per l'emicrania stanno promuovendo le indagini in tale settore.

Dall'analisi dei risultati di confronto fra gruppi diagnostici differenti emerge innanzitutto una conferma alle precedenti osservazioni che indicavano un possibile eccesso di copresenza di IBS nei soggetti con emicrania<sup>105-107</sup>.

Anche l'efficacia degli anti CGRP nella prevenzione dell'emicrania sembra confermare i risultati degli studi di efficacia: la terapia con anti CGRP nei pazienti in studio si è confermata infatti efficace nel 70% dei pazienti, in linea con i dati di efficacia disponibili<sup>60,63,67</sup>.

Come descritto nel capitolo Risultati, la presenza negli emicranici di sintomi compatibili con IBS risulta più elevata rispetto all'atteso, essendo presente nel 40% dei pazienti. Tale prima osservazione, infatti, conferma le precedenti evidenze presenti in letteratura che convergono circa una maggior prevalenza di IBS fra gli emicranici<sup>105-108</sup>. In letteratura si parla di una prevalenza di IBS nella popolazione generale variabile fra il 5-25% a livello mondiale<sup>71,73,78</sup>, mentre negli emicranici è riportata fra il 30-40% e la comorbilità emicrania-IBS risulta avere un *odds ratio* di 2-3<sup>106</sup>.

L'analisi dei risultati della variazione dei singoli sintomi di IBS in corso di terapia con anti CGRP mette in evidenza che la maggior parte di tali sintomi possa avere un beneficio dalla terapia con anti CGRP. Inoltre, tale beneficio risulta in genere significativamente più evidente fra coloro che hanno anche un parallelo miglioramento dell'emicrania. Per essere più specifici, i benefici osservati sui dolori addominali ricorrenti con sensazione di gonfiore e crampi addominali, sulla ricorrentemente mutevole consistenza delle feci e sugli effetti di stress e cibo sulla sintomatologia addominale, risultano effettivamente maggiori, se non quasi esclusivi, fra i soggetti *responders* alla terapia. Tale osservazione sembrerebbe deporre per un effetto parallelo ed interdipendente del CGRP sulla

patogenesi sia dell'emicrania che dell'IBS nei soggetti che presentano entrambe le condizioni: se l'effetto dell'anti CGRP sull'IBS fosse stato indipendente dalla risposta dell'emicrania alla terapia, si sarebbe potuto ipotizzare che l'IBS dipenda dal CGRP indipendentemente dalla presenza di emicrania e dalla sua risposta alla terapia. L'aver constatato invece che il miglioramento della sintomatologia dell'intestino irritabile si verifica in chi migliora come emicrania sembra deporre per una eziopatogenesi comune delle due malattie o per un effetto sequenziale.

Tale interdipendenza delle due condizioni potrebbe essere presente solo in quei pazienti in cui sia i sintomi di emicrania che quelli di IBS dipendano dall'elevato livello di CGRP circolante in pazienti predisposti alle due condizioni.

L'esistenza di pazienti *non responders* agli anti CGRP in termini di emicrania apre da tempo a plurimi quesiti: potrebbero esistere forme di emicrania non CGRP dipendenti come pure potrebbero esserci pazienti emicranici i cui livelli di CGRP sono eccessivamente elevati al punto da non risentire della posologia abituale degli anti CGRP, o ancora potrebbero esserci fattori circolanti che impediscano l'azione degli anti CGRP, ad esempio degli anticorpi anti anticorpo.

Analogamente, l'osservazione che in una quota variabile fra l'10 e il 25%, di pazienti emicranici con anche IBS, la sintomatologia intestinale ricorrente migliora con anti CGRP sembrerebbe far pensare ad un ruolo del CGRP nello scatenamento di tali sintomi. D'altra parte il mancato miglioramento dell'IBS in una restante proporzione di pazienti con comorbidity non esclude che il beneficio sulla sintomatologia gastroenterologica non provenga da un effetto diretto della terapia sull'IBS ma da un effetto indiretto mediato dall'emicrania: in altre parole il CGRP potrebbe causare l'emicrania la quale a sua volta, in determinati pazienti, potrebbe indurre sintomatologia intestinale ricorrente compatibile con IBS e quindi, riducendo la frequenza degli attacchi emicranici si ridurrebbe quella dei sintomi IBS derivanti dall'emicrania stessa. La presenza infatti di sintomatologia gastroenterica, più specificamente di nausea e vomito, durante gli attacchi emicranici, potrebbe rendere particolarmente sensibile il tratto gastroenterico dei pazienti con attacchi emicranici frequenti inducendo ricorrentemente una sintomatologia da IBS.

Tali ipotesi sarebbero ovviamente da confermare.

Il fatto che le diverse molecole e anche le diverse classi d'azione (anti recettore e anti ligando) non abbiano mostrato significative differenze in termini di variazione della sintomatologia da IBS potrebbe dipendere da una effettiva equivalenza di efficacia sebbene la piccola dimensione dei sottogruppi potrebbe aver influito negativamente oscurando delle differenze presenti. Anche in termini di effetti indesiderati gastroenterologici, prima di tutti la stipsi, le tre molecole in studio non hanno mostrato significative differenze. In prima ipotesi gli effetti del CGRP su secrezione di acqua e acidi a livello del tratto gastroenterico potrebbero essere per la maggior parte mediati dal recettore per cui sia riducendo la disponibilità di ligando che inibendo i recettori si otterrebbe il medesimo effetto sulle funzioni gastro intestinali. Anche in questo caso l'ampliamento del campione in studio offrirebbe la possibilità di individuare possibili minime differenze.



## CONCLUSIONI

I farmaci anti CGRP sembrano portare beneficio anche all'IBS almeno nei pazienti emicranici riducendo il burden di entrambe le patologie. Inoltre, i risultati ottenuti permettono di affrontare il trattamento dei pazienti con comorbidità con maggior speranza di beneficio su entrambi i problemi e minor preoccupazione di aggravare una sottostante IBS, soprattutto di tipo stitico, in caso di necessità di profilassi dell'emicrania con anti CGRP.

## PROSPETTIVE FUTURE

Le prospettive future relative allo studio della comorbidità tra emicrania e sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e degli effetti della profilassi antiemicranica con anticorpi anti-CGRP sui sintomi di IBS, aprono diverse strade di ricerca che potrebbero contribuire in modo significativo alla comprensione e al trattamento di queste patologie.

Uno sviluppo importante potrebbe derivare dalla misurazione dei livelli circolanti di CGRP nei pazienti con IBS non emicranici durante le diverse fasi della malattia. Questo tipo di studio permetterebbe di valutare con maggiore precisione la presenza e l'entità dell'eccesso di CGRP in questi pazienti, nonché la variazione di tali livelli durante le fasi più attive della malattia. Se si riscontrasse un'elevata concentrazione di CGRP nelle fasi acute dell'IBS, si avvalorerebbe l'ipotesi di un coinvolgimento diretto di questo neuropeptide nella patogenesi della sindrome.

Un'area di indagine promettente riguarda l'applicazione del trattamento con anticorpi anti-CGRP in pazienti affetti da IBS che non soffrono di emicrania: avendo osservato che l'uso degli anti CGRP non provoca effetti indesiderati nei pazienti IBS, tale sperimentazione potrebbe offrire alternative terapeutiche per una categoria di pazienti in cui farmaci specifici non sono sostanzialmente disponibili. Questo studio potrebbe fornire informazioni cruciali per determinare il ruolo diretto del CGRP nell'IBS. Se i pazienti con IBS, privi di emicrania, rispondessero positivamente al trattamento con anti-CGRP, si rafforzerebbe l'ipotesi che il CGRP giochi un ruolo diretto nella patogenesi dell'IBS. Al contrario, una mancata risposta al trattamento in questi pazienti potrebbe suggerire che l'effetto positivo osservato sui sintomi dell'IBS nei pazienti emicranici sia mediato

indirettamente, attraverso il miglioramento dell'emicrania stessa. Tale tipo di studio permetterebbe di valutare l'efficacia degli anti CGRP in eventuali soggetti con ipersensibilità recettoriale e non necessariamente con livelli eccessivi di CGRP e permetterebbe di valutare gli eventuali benefici indiretti, mediati dagli effetti degli anti CGRP su altre condizioni potenzialmente mediate da CGRP e interferenti con la sintomatologia gastroenterica quali ansia e depressione.

Per validare i risultati ottenuti finora e per esplorare eventuali differenze tra le diverse molecole di anticorpi anti-CGRP, sarà cruciale ampliare il campione di studio. Un campione più ampio permetterebbe di condurre analisi statistiche più potenti e, di conseguenza, di rilevare eventuali differenze significative tra le diverse terapie, differenze che attualmente potrebbero non essere emerse a causa delle dimensioni limitate dei sottogruppi analizzati. Inoltre, l'aumento del numero di partecipanti potrebbe aiutare a ridurre l'impatto di variabili come il genere, che, sebbene non abbia mostrato differenze rilevanti nelle analisi suddivise tra maschi e femmine (dati non riportati), potrebbe comunque influenzare i risultati. Tale obiettivo, per permettere studi in tempi ragionevoli, necessiterebbe di studi multicentrici con il vantaggio di un reclutamento più rapido ma con la necessità di un maggior numero di clinici coinvolti nella diagnosi e nella valutazione dell'efficacia rispetto a studi condotti in un solo centro, punto di forza degli studi monocentrici. Il passaggio ad uno studio multicentrico permetterebbe altresì di utilizzare il medesimo questionario all'inizio della terapia e dopo il previsto periodo di follow-up riducendo il recall-bias.

Infine, un altro passo fondamentale per il futuro di questo studio sarà la produzione di questionari più raffinati, che riducano la possibilità di risposte ambigue. Questo miglioramento metodologico potrebbe diminuire significativamente il numero di risposte scartate, incrementando la qualità e l'affidabilità dei dati raccolti. Questionari più precisi consentirebbero non solo di ottenere informazioni più accurate, ma anche di facilitare l'interpretazione dei risultati, migliorando la validità delle conclusioni dello studio.

In sintesi, le prospettive future di questo ambito di ricerca non solo offrono la possibilità di chiarire ulteriormente il ruolo del CGRP nell'IBS, ma potrebbero anche portare allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, migliorando la gestione clinica sia dell'emicrania che della sindrome dell'intestino irritabile.



# BIBLIOGRAFIA

1. Rizzoli, P. & Mullally, W. J. Headache. *Am J Med* 131, 17–24 (2018).
2. Italiana, E., Guidetti, V. & Savi, L. *Classificazione Internazionale Delle Cefalee Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders 3 Rd Edition*. [www.uk.sagepub.com](http://www.uk.sagepub.com) (2013).
3. Alessandro Padovani. Società Italiana di Neurologia (Sin).
4. Olesen, J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* vol. 38 1–211 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0333102417738202> (2018).
5. Wijeratne, T. *et al.* Secondary headaches - red and green flags and their significance for diagnostics. *eNeurologicalSci* 32, 100473 (2023).
6. Michael J. Ryan & Tedros Adhanom Ghebreyesus. World Health Organization. Preprint at (1948).
7. Bussone, G., Casucci, G., Frediani, F., Manzoni, G. C. & Bonavita, V. *Le Cefalee: Manuale Teorico-Pratico*. (Springer Milan, Milano, 2008). doi:10.1007/978-88-470-0754-3.
8. Cristina Tassorelli, Roberto De Icco, Daniele Martinelli & Marta Allena. EMICRANIA - Patogenesi, diagnosi e terapia di una patologia disabilitante, ma curabile. *La Neurologia Italiana* 1–26 (2020).
9. Pescador Ruschel, M. A. & De Jesus, O. *Migraine Headache*. (2024).
10. Dodick, D. W. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 58, 4–16 (2018).
11. Steiner, T. J. *et al.* The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain* 15, 31 (2014).
12. Simmonds, L., Mehta, D., Cheema, S. & Matharu, M. Epidemiology of migraine. in 31–38 (2023). doi:10.1016/B978-0-12-823356-6.00017-2.
13. Ferrari, M. D. *et al.* Migraine. *Nat Rev Dis Primers* 8, 2 (2022).
14. Ashina, M. *et al.* Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *Lancet Neurol* 18, 795–804 (2019).

15. Nosedá, R. & Burstein, R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 154, S44–S53 (2013).
16. Burstein, R., Nosedá, R. & Borsook, D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *The Journal of Neuroscience* 35, 6619–6629 (2015).
17. Tunis, M. M. & Wolff, H. G. ANALYSIS OF CRANIAL ARTERY PULSE WAVES IN PATIENTS WITH VASCULAR HEADACHE OF THE MIGRAINE TYPE. *Am J Med Sci* 224, 565–568 (1952).
18. Ashina, M., Hansen, J. M., á Dunga, B. O. & Olesen, J. Human models of migraine — short-term pain for long-term gain. *Nat Rev Neurol* 13, 713–724 (2017).
19. Buzzi, M. G. & Moskowitz, M. A. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 99, 202–206 (1990).
20. Charles, A. C. & Baca, S. M. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol* 9, 637–644 (2013).
21. Bolay, H. *et al.* Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 8, 136–142 (2002).
22. Nappi G. & Manzoni G.C. *Manuale Delle Cefalee*. vol. Vol 1. III. (2005).
23. Società Italiana per lo Studio delle Cefalee. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DI PREVENZIONE DELL'EMICRANIA. 1–23.
24. Franco Ganella, Maria Pia Prudenzano & Paola Sarchielli. *Linee Guida per La Terapia Delle Cefalee Primarie - SISC*. (Perugia, 2011).
25. Lambru, G., Andreou, A. P., Guglielmetti, M. & Martelletti, P. Emerging drugs for migraine treatment: an update. *Expert Opin Emerg Drugs* 23, 301–318 (2018).
26. Do, T. P., Guo, S. & Ashina, M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain* 20, 37 (2019).
27. Mecklenburg, J., Raffaelli, B., Neeb, L., Sanchez del Rio, M. & Reuter, U. The potential of lasmiditan in migraine. *Ther Adv Neurol Disord* 13, 175628642096784 (2020).
28. Bigal, M. E. & Lipton, R. B. Excessive opioid use and the development of chronic migraine. *Pain* 142, 179–182 (2009).

29. Ong, J. J. Y. & De Felice, M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics* 15, 274–290 (2018).
30. Goldberg, M. R. *et al.* Influence of  $\beta$ -adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of rizatriptan, a 5-HT 1B/1D agonist: differential effects of propranolol, nadolol and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 52, 69–76 (2001).
31. Xu, X., Liu, Y., Dong, M., Zou, D. & Wei, Y. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine* 96, e6989 (2017).
32. Lacković, Z., Filipović, B., Matak, I. & Helyes, Z. Activity of botulinum toxin type A in cranial dura: implications for treatment of migraine and other headaches. *Br J Pharmacol* 173, 279–291 (2016).
33. Iyengar, S., Johnson, K. W., Ossipov, M. H. & Aurora, S. K. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 59, 659–681 (2019).
34. Melo-Carrillo, A. *et al.* Fremanezumab—A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody—Inhibits Thinly Myelinated (A $\delta$ ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. *The Journal of Neuroscience* 37, 10587–10596 (2017).
35. Villalón, C. M. & Olesen, J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 124, 309–323 (2009).
36. Wimalawansa, S. J. Blood Pressure and Cardiovascular Tone: Role of CGRP Family of Peptides. *The Scientific World JOURNAL* 1, 32–32 (2001).
37. Arulmani, U., MaassenVanDenBrink, A., Villalón, C. M. & Saxena, P. R. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol* 500, 315–330 (2004).
38. Russell, F. A., King, R., Smillie, S.-J., Kodji, X. & Brain, S. D. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 94, 1099–1142 (2014).
39. Charbit, A. R., Akerman, S., Holland, P. R. & Goadsby, P. J. Neurons of the Dopaminergic/Calcitonin Gene-Related Peptide A11 Cell Group Modulate Neuronal Firing in the Trigeminal Complex: An Electrophysiological and Immunohistochemical Study. *The Journal of Neuroscience* 29, 12532–12541 (2009).

40. Negro, A., Lionetto, L., Simmaco, M. & Martelletti, P. CGRP receptor antagonists: an expanding drug class for acute migraine? *Expert Opin Investig Drugs* 21, 807–818 (2012).
41. McLatchie, L. M. *et al.* RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 393, 333–339 (1998).
42. Foord, S. RAMPs: accessory proteins for seven transmembrane domain receptors. *Trends Pharmacol Sci* 20, 184–187 (1999).
43. Kee, Z., Kodji, X. & Brain, S. D. The Role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in Neurogenic Vasodilation and Its Cardioprotective Effects. *Front Physiol* 9, (2018).
44. HOARE, S. Mechanisms of peptide and nonpeptide ligand binding to Class B G-protein-coupled receptors. *Drug Discov Today* 10, 417–427 (2005).
45. Moore, E. L. & Salvatore, C. A. Targeting a family B GPCR/RAMP receptor complex: CGRP receptor antagonists and migraine. *Br J Pharmacol* 166, 66–78 (2012).
46. Walker, C. S., Conner, A. C., Poyner, D. R. & Hay, D. L. Regulation of signal transduction by calcitonin gene-related peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci* 31, 476–483 (2010).
47. Smillie, S.-J. & Brain, S. D. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its role in hypertension. *Neuropeptides* 45, 93–104 (2011).
48. Lovati, C. & Giani, L. Action mechanisms of Onabotulinum toxin-A: hints for selection of eligible patients. *Neurological Sciences* 38, 131–140 (2017).
49. Geppetti, P., Nassini, R., Materazzi, S. & Benemei, S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int* 101, 2–6 (2008).
50. Fusco, B. M., Barzoi, G. & Agrò, F. Repeated intranasal capsaicin applications to treat chronic migraine. *Br J Anaesth* 90, 812 (2003).
51. Denner, A. C., Vogler, B., Messlinger, K. & De Col, R. Role of transient receptor potential ankyrin 1 receptors in rodent models of meningeal nociception – Experiments *in vitro*. *European Journal of Pain* 21, 843–854 (2017).
52. Edvinsson, L. CGRP Antibodies as Prophylaxis in Migraine. *Cell* 175, 1719 (2018).
53. Levy, D. CGRP signalling in migraine: time to look downstream? *Brain* 146, 4796–4798 (2023).

54. Labastida-Ramírez, A. *et al.* Mode and site of action of therapies targeting CGRP signaling. *J Headache Pain* 24, 125 (2023).
55. Giulia Cambogi. RUOLO DEL PEPTIDE CGRP NELLA FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA E ANTAGONISTI DEL RECETTORE CGRP COME FARMACI ANTIEMICRANICI. (Università degli Studi di Pisa, 2011).
56. Iyengar, S., Ossipov, M. H. & Johnson, K. W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain* 158, 543–559 (2017).
57. AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). *Allegato I - Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto (Vyepsti)*. (2024).
58. Silberstein, S., Lenz, R. & Xu, C. Therapeutic Monoclonal Antibodies: What Headache Specialists Need to Know. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 55, 1171–1182 (2015).
59. Zeller, J. *et al.* CGRP function-blocking antibodies inhibit neurogenic vasodilatation without affecting heart rate or arterial blood pressure in the rat. *Br J Pharmacol* 155, 1093–1103 (2008).
60. Yuan, H., Lauritsen, C. G., Kaiser, E. A. & Silberstein, S. D. CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine: Rationale and Progress. *BioDrugs* 31, 487–501 (2017).
61. Shi, L. *et al.* Pharmacologic Characterization of AMG 334, a Potent and Selective Human Monoclonal Antibody against the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 356, 223–231 (2015).
62. AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). *Allegato I - Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto (Aimovig)*. (2021).
63. Jain, S., Yuan, H., Spare, N. & Silberstein, S. D. Erenumab in the Treatment of Migraine. *Pain Manag* 8, 415–426 (2018).
64. AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco. *Allegato I: Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto, Emgality*. (2018).
65. Benschop, R. J. *et al.* Development of a novel antibody to calcitonin gene-related peptide for the treatment of osteoarthritis-related pain. *Osteoarthritis Cartilage* 22, 578–585 (2014).
66. AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco. *Allegato I - Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto (Ajovi)*. (2021).

67. Friedman, D. I. & Cohen, J. M. Fremanezumab: a disease-specific option for the preventive treatment of migraine, including difficult-to-treat migraine. *Emerg Top Life Sci* 4, 179–190 (2020).
68. Manoukian, R. *et al.* Effects of monoclonal antagonist antibodies on calcitonin gene-related peptide receptor function and trafficking. *J Headache Pain* 20, 44 (2019).
69. Chang, F.-Y. & Lu, C.-L. Irritable Bowel Syndrome and Migraine: Bystanders or Partners? *J Neurogastroenterol Motil* 19, 301–311 (2013).
70. Cámara-Lemarroy, C. R., Rodriguez-Gutierrez, R., Monreal-Robles, R. & Marfil-Rivera, A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 22, 8149 (2016).
71. Saha, L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 20, 6759 (2014).
72. Stephanie M. Moleski. Sindrome dell'intestino irritabile (SII). *MSD* (2022).
73. Chey, W. D., Kurlander, J. & Eswaran, S. Irritable Bowel Syndrome. *JAMA* 313, 949 (2015).
74. Simrén, M. *et al.* Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 62, 159–176 (2013).
75. DuPont, H. L. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 39, 1033–1042 (2014).
76. Park, M. & Camilleri, M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. *Neurogastroenterology & Motility* 18, 595–607 (2006).
77. Matricon, J. *et al.* Review article: associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 36, 1009–1031 (2012).
78. Spiller, R. & Garsed, K. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 136, 1979–1988 (2009).
79. Belmonte, L. *et al.* Role of Toll Like Receptors in Irritable Bowel Syndrome: Differential Mucosal Immune Activation According to the Disease Subtype. *PLoS One* 7, e42777 (2012).

80. Ishihara, S. *et al.* Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome - Review Regarding Associated Infection and Immune Activation. *Digestion* 87, 204–211 (2013).
81. Società Italiana di Farmacologia (SIF).
82. Mayer, E. A., Nance, K. & Chen, S. The Gut–Brain Axis. *Annu Rev Med* 73, 439–453 (2022).
83. Arzani, M. *et al.* Gut-brain Axis and migraine headache: A comprehensive review. *Journal of Headache and Pain* vol. 21 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1078-9> (2020).
84. Cavaillon, J. M. Pro- versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 47, 695–702 (2001).
85. Holzer, P. & Farzi, A. Neuropeptides and the Microbiota-Gut-Brain Axis. in 195–219 (2014). doi:10.1007/978-1-4939-0897-4\_9.
86. Verdu, E. F. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 55, 182–190 (2006).
87. Lenz, H. J., Mortrud, M. T., Rivier, J. E. & Brown, M. R. Calcitonin gene related peptide inhibits basal, pentagastrin, histamine, and bethanecol stimulated gastric acid secretion. *Gut* 26, 550–555 (1985).
88. Makowska, K. & Gonkowski, S. The Influence of Inflammation and Nerve Damage on the Neurochemical Characterization of Calcitonin Gene-Related Peptide—Like Immunoreactive (CGRP-LI) Neurons in the Enteric Nervous System of the Porcine Descending Colon. *Int J Mol Sci* 19, 548 (2018).
89. Martami, F. *et al.* Comorbidity of gastrointestinal disorders, migraine, and tension-type headache: a cross-sectional study in Iran. *Neurological Sciences* 39, 63–70 (2018).
90. Buse, D. C. *et al.* Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain* 21, 23 (2020).
91. Láinez, M., García Casado, A. & Gascón, C. Optimal management of severe nausea and vomiting in migraine: improving patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas* 61 (2013) doi:10.2147/PROM.S31392.
92. Ailani, J. *et al.* Role of Calcitonin Gene-Related Peptide on the Gastrointestinal Symptoms of Migraine—Clinical Considerations. *Neurology* 99, 841–853 (2022).

93. Nosedá, R., Borsook, D. & Burstein, R. Neuropeptides and Neurotransmitters That Modulate Thalamo-Cortical Pathways Relevant to Migraine Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 57, 97–111 (2017).
94. Filpa, V. *et al.* Role of glutamatergic neurotransmission in the enteric nervous system and brain-gut axis in health and disease. *Neuropharmacology* 111, 14–33 (2016).
95. Fischer, J. A. & Born, W. Novel peptides from the calcitonin gene: Expression, receptors and biological function. *Peptides (N.Y.)* 6, 265–271 (1985).
96. Raybould, H. E. Mechanisms of CCK signaling from gut to brain. *Curr Opin Pharmacol* 7, 570–574 (2007).
97. Ballaz, S. The unappreciated roles of the cholecystokinin receptor CCK(1) in brain functioning. *Rev Neurosci* 28, 573–585 (2017).
98. Evangelista, S. Capsaicin Receptor as Target of Calcitonin Gene-Related Peptide in the Gut. in *Capsaicin as a Therapeutic Molecule* 259–276 (Springer Basel, Basel, 2014). doi:10.1007/978-3-0348-0828-6\_10.
99. Chen, J. *et al.* Irritable bowel syndrome and migraine: evidence from Mendelian randomization analysis in the UK Biobank. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 15, 1233–1239 (2021).
100. Quigley, E. M. M. Leaky gut – concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol* 32, 74–79 (2016).
101. Mayer, E. A., Tillisch, K. & Gupta, A. Gut/brain axis and the microbiota. *Journal of Clinical Investigation* 125, 926–938 (2015).
102. Mayer, E. A. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nat Rev Neurosci* 12, 453–466 (2011).
103. CAMILLERI, M. Review article: new receptor targets for medical therapy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 31, 35–46 (2010).
104. Bonakdar, R. A., Sweeney, M. M., Garvey, C., White, A. A. & VanNoord, M. U. Case Report: Initial Successful Treatment of Migraine and Irritable Bowel Syndrome With a Low-FODMAP Diet. *Journal of the American Nutrition Association* 43, 339–344 (2024).
105. Cole, J. A., Rothman, K. J., Cabral, H. J., Zhang, Y. & Farraye, F. A. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol* 6, 26 (2006).

106. Bin Abdulrahman, K. A., Alenazi, N. S., Albishri, S. B. & Alshehri, F. F. Association of Migraine and Irritable Bowel Syndrome in Saudi Arabia: A Nationwide Survey. *Biomed Res Int* 2022, 1–8 (2022).
107. Todor, T. S. & Fukudo, S. Systematic review and meta-analysis of calculating degree of comorbidity of irritable bowel syndrome with migraine. *Biopsychosoc Med* 17, 22 (2023).
108. Li, C. *et al.* Clinical features and risk factors for irritable bowel syndrome in Migraine patients. *Pak J Med Sci* 33, (2017).



# RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento speciale va al Dottor Lovati, che in pochi mesi mi ha insegnato moltissimo, grazie alla sua passione per il lavoro e al tempo che riesce a dedicare agli studenti che varcano la soglia del suo ufficio. Ho visto in lui un grande esempio di professionista che non solo offre tutto se stesso ai suoi pazienti, ma trasmette anche la volontà di non arrendersi mai di fronte a una terapia che non funziona, insegnandomi l'importanza di andare sempre a fondo delle cose.

Il suo approccio, fatto di dedizione e continuo approfondimento, mi ha permesso di comprendere in modo nuovo e profondo una condizione che mi accompagna da tanti anni, l'emicrania, insegnandomi ad esplorare con maggiore determinazione questa complessa patologia. Sono immensamente grata per il tempo, l'attenzione e la passione che ha condiviso con me in questo percorso.

Un sentito grazie al Professor Chiazza, che è stato una guida fondamentale lungo questo percorso. Nonostante la stesura dell'elaborato sia avvenuta al di fuori del suo ufficio, la sua disponibilità e presenza non sono mai venute meno.

Grazie al suo supporto sono riuscita a non demoralizzarmi nei momenti di difficoltà e a perseverare nella ricerca dell'argomento perfetto per concludere il mio percorso di studi. Lo ringrazio profondamente per avermi accompagnata fino alla fine di questo cammino accademico e per aver creduto in me.