

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO
Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

TESI DI LAUREA

**Ruolo chiave del CGRP nella fisiopatologia e profilassi
dell'emicrania - EPTINEZUMAB: primo mAb a
somministrazione endovenosa rimborsabile in Italia.**

RELATORE

RICCARDO MIGGIANO

CANDIDATA

ELISA FRANCESCA GASPARONE

SESSIONE AUTUNNALE A.A. 2023/2024

INTRODUZIONE	<i>pag. 5</i>
CAPITOLO 1: QUADRO CLINICO E FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA	<i>pag.11</i>
1. Descrizione della patologia ed epidemiologia	<i>pag.12</i>
2. Classificazione internazionale delle cefalee (ICHD)	<i>pag.17</i>
2.1. Cefalee primarie	<i>pag.18</i>
2.1.1. Emicrania	<i>pag.18</i>
2.1.2. Cefalea di tipo tensivo (TTH)	<i>pag.20</i>
2.1.3. Cefalee autonomico-trigeminali (TACs)	<i>pag.22</i>
2.1.4. Altre cefalee primarie	<i>pag.23</i>
2.2. Cefalee secondarie	<i>pag.24</i>
2.3. Neuropatie craniche	<i>pag.26</i>
3. Diagnosi	<i>pag.28</i>
3.1. Strumenti diagnostici	<i>pag.29</i>
3.2. Criteri diagnostici ICHD	<i>pag.31</i>
3.3. Diagnosi differenziale	<i>pag.33</i>
4. Fasi dell'attacco emicranico	<i>pag.35</i>
5. Fisiopatologia dell'emicrania	<i>pag.37</i>
5.1. Depressione Corticale a Onde Lente	<i>pag.38</i>
5.2. Attivazione del Sistema Trigemino-vascolare	<i>pag.39</i>
5.3. Sensibilizzazione Periferica e Centrale	<i>pag.42</i>
5.4. Ruolo dei Neurotrasmettitori e Disregolazione del Sistema Serotoninergico	<i>pag.44</i>
5.5. Genetica e Fattori Predisponenti	<i>pag.46</i>

CAPITOLO 2: STRATEGIE DI TRATTAMENTO	<i>pag.48</i>
1. Terapia sintomatica – farmaci aspecifici	<i>pag.49</i>
1.1. Farmaci analgesici e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	<i>pag.51</i>
1.2. Oppioidi	<i>pag.52</i>
1.3. Combinazioni di principi attivi	<i>pag.53</i>
2. Farmaci specifici	<i>pag.54</i>
2.1. Triptani	<i>pag.55</i>
2.2. Ditani	<i>pag.56</i>
2.3. Derivati dell'ergot	<i>pag.57</i>
3. Terapie di profilassi	<i>pag.58</i>
3.1. β -bloccanti	<i>pag.60</i>
3.2. Calcio antagonisti	<i>pag.61</i>
3.3. Antidepressivi triciclici	<i>pag.62</i>
3.4. Anti-convulsionanti	<i>pag.63</i>

CAPITOLO 3: RUOLO CHIAVE DEL CGRP NELLA PATOFISIOLOGIA DELL'EMICRANIA	<i>pag.64</i>
1. Peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP)	<i>pag.65</i>
1.1. Struttura molecolare del peptide α -CGRP e meccanismo d'azione	<i>pag.67</i>
1.2. Recettore del CGRP e legame CGRP-recettore	<i>pag.69</i>
2. CGRP ed emicrania	<i>pag.73</i>
2.1. Rilascio di CGRP durante un attacco emicranico	<i>pag.74</i>
2.2. Inibizione del CGRP come possibile opportunità terapeutica	<i>pag.76</i>
2.3. I Gepanti: primi antagonisti del recettore CGRP	<i>pag.77</i>

CAPITOLO 4: ANTICORPI MONOCLONALI COME NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE	<i>pag.79</i>
1. Gli anticorpi monoclonali	<i>pag.80</i>
1.1. Struttura molecolare	<i>pag.82</i>
1.2. Proprietà farmacodinamiche – farmacocinetiche	<i>pag.83</i>
2. Anticorpi anti CGRP-receptor e anti-CGRP	<i>pag.85</i>
2.1. Anti CGRP-receptor: Erenumab	<i>pag.86</i>
2.2. Anti-CGRP: Fremanezumab, Galcanezumab e Eptinezumab	<i>pag.89</i>
3. Eptinezumab: il primo mAb a somministrazione endovenosa	<i>pag.91</i>
3.1. Struttura molecolare e meccanismo d'azione	<i>pag.92</i>
3.1.1. Blocco del CGRP-receptor	<i>pag.95</i>
3.1.2. Blocco del CGRP	<i>pag.96</i>
3.2. Studi clinici di efficacia e sicurezza	<i>pag.98</i>
3.3. Effetti collaterali e tollerabilità	<i>pag.100</i>
4. Aspetti normativi di Eptinezumab	<i>pag.101</i>
4.1. Criteri di rimborsabilità in Italia	<i>pag.102</i>
4.2. Determina AIFA N 440/2023 per l'anticorpo monoclonale Eptinezumab	<i>pag.103</i>
4.3. Prospettive di utilizzo di Eptinezumab e nuove direzioni terapeutiche	<i>pag.104</i>
CONCLUSIONI	<i>pag.105</i>
BIBLIOGRAFIA	<i>pag.107</i>
SITOGRAFIA	<i>pag.118</i>

INTRODUZIONE

L'emicrania (letteralmente "metà cranio") non è un semplice mal di testa, ma una sindrome neurologica molto complessa, caratterizzata da una forte componente genetica sulla quale si inseriscono altri fattori che colpiscono transitoriamente, ma frequentemente, varie strutture cerebrali causando l'alterazione e l'inibizione di varie funzioni (motorie, cognitive, sensoriali, emotive) in associazione a sintomi notevolmente disabilitanti (nausea, vomito, fotofobia, fonofobia etc). Tale patologia può determinare rilevanti perdite di produttività e può rappresentare un fattore di rischio per altre patologie¹.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), infatti facendo riferimento alle valutazioni del Global Burden Disease, classifica la cefalea al 2° posto fra tutte le malattie che causano disabilità (GBD 2017) e come prima causa di disabilità in soggetti di età inferiore a 30 anni determinando inoltre un notevole impatto socioeconomico e sanitario. In Italia ne soffrono il 12% (circa 7-8 milioni di persone) prevalentemente donne, in rapporto 3:1 agli uomini².

Inizialmente l'emicrania viene sottovalutata e di conseguenza il paziente tende ad assumere grandi quantità di farmaci. Tuttavia, a causa della frequenza e dell'intensità del dolore questi farmaci risultano inefficaci. A tale proposito è di primaria importanza il rapporto personale fra medico e paziente.

Secondo la classificazione internazionale delle cefalee (ICHD) le cefalee si classificano in primarie, secondarie e neuropatie craniche. Fanno parte delle primarie: emicrania, cefalea muscolo tensiva (TTH), cefalee autonomico-trigeminali (TACs) e altri disturbi primari delle cefalee³.

L'emicrania si divide principalmente in:

1. Emicrania senza aura, caratterizzata da mal di testa con specifiche caratteristiche, come dolore pulsante unilaterale, associato a sintomi come nausea, vomito e sensibilità alla luce o al suono. Non presenta sintomi neurologici precedenti (aura)³;
2. Emicrania con aura caratterizzata invece da sintomi neurologici focali transitori (aura) che normalmente precedono il mal di testa. Questi sintomi possono includere disturbi visivi, cambiamenti sensoriali o difficoltà nel parlare³;
3. Neuropatie craniche: disturbi che colpiscono uno o più nervi cranici, alterando le normali funzioni motorie, sensoriali o autonome della testa e del collo. Tra le neuropatie più comuni ci sono la nevralgia del trigemino e la paralisi di Bell¹.

Alcuni pazienti possono sperimentare una fase prodromica (ore o giorni prima del mal di testa) e/o una fase postdromica (dopo la risoluzione del mal di testa), con sintomi come iperattività, affaticamento, depressione, voglie di cibo, rigidità o dolore al collo e sbadigli ripetitivi³.

La TTH è suddivisa in forme episodiche infrequenti, frequenti e croniche. I meccanismi di dolore periferico sono rilevanti per le forme episodiche, mentre quelli a livello centrale sono più importanti per la forma cronica. La sensibilità pericranica è un sintomo chiave in tutti i tipi di cefalea tensiva e viene rilevata tramite palpazione. Distinguere tra cefalea tensiva e forme lievi di emicrania senza aura può essere difficoltoso, ma per migliorare la diagnosi sono stati proposti criteri diagnostici più rigidi, i quali vengono utilizzati principalmente a scopo di ricerca³.

Le TACs si caratterizzano per un mal di testa unilaterale accompagnato da evidenti sintomi autonomi cranici. Studi sperimentali e di imaging funzionale indicano che queste sindromi attivano un normale riflesso trigemino-parasimpatico, con i segni clinici di disfunzione simpatica cranica che risultano essere una conseguenza secondaria. In rari casi, un'aura emicranica tipica può manifestarsi in associazione con le TACs³.

Per quanto riguarda gli altri disturbi primari della cefalea, questi vengono suddivisi in diverse categorie: la cefalea da tosse o sforzo fisico, cefalea trafittiva idiopatica e cefalea ipnica. La causa di questi disturbi è ancora poco conosciuta e i trattamenti si basano su dati limitati. Alcune di queste cefalee possono essere sintomi di altre malattie, richiedendo valutazioni approfondite, spesso tramite neuroimaging³.

Le cefalee secondarie possono essere attribuite a:

- traumi o lesioni alla testa o al collo;
- disturbi vascolari cranici o cervicali;
- disordini intracranici non vascolari;
- sostanza o sospensione di sostanze;
- lesioni dolorose dei nervi cranici o altri dolori facciali.

Per rendere la classificazione più completa sono state create sottocategorie che soddisfano quasi tutti i criteri di specifici disturbi. Tuttavia, alcune cefalee non rientrano in questa classificazione a causa delle informazioni limitate³.

Inizialmente, la fisiopatologia dell'emicrania si basava principalmente su meccanismi neurologici e vascolari, mentre gli aspetti metabolici sono stati presi in considerazione solo di recente. La cefalea è causata da vasodilatazione meningea e infiammazione, derivanti dall'attivazione delle reti vascolari. Il tronco encefalico e i nuclei diencefalici modulano il sistema trigemino-vascolare, causando infiammazione e vasodilatazione delle meningi, che determina l'insorgenza del dolore. Un neurotrasmettitore che svolge un ruolo fondamentale nella fisiopatologia dell'emicrania è la serotonina, che ha la capacità di attivare una cascata intracellulare in grado di inibire o eccitare la neurotrasmissione. I recettori serotoninergici, compresi i circuiti di segnalazione del dolore e i vasi sanguigni cranici, sono il bersaglio di terapie specifiche per l'emicrania. Queste terapie mirano a modulare questi recettori, aumentando il segnale serotoninergico, che allevia il dolore attraverso la vasocostrizione e l'inibizione di peptidi come la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). Per questa ragione la ICHD è uno strumento chiave per identificare cefalee primarie e secondarie⁴.

L'obiettivo principale del trattamento dell'emicrania è ridurre la gravità e la durata dell'attacco, ripristinare le funzionalità del paziente e minimizzare l'uso di farmaci di emergenza in modo tale da favorire una gestione complessiva della patologia. Le terapie attuali per la condizione sintomatica prevedono l'uso di farmaci di tipo aspecifico e specifico come: FANS, antiemetici, oppiacei, derivati dell'ERGOT e triptani che possono essere somministrati in combinazione^{5, 6}.

I pazienti con emicrania cronica necessitano sempre di un trattamento profilattico. I farmaci di profilassi sono nati come farmaci per la cura di patologie diverse dall'emicrania, ma successivamente studi clinici hanno evidenziato l'inefficacia terapeutica poiché gli effetti terapeutici si manifestano tardivamente. Inoltre, la contemporanea assunzione di più farmaci comporta il verificarsi di interazioni farmacologiche ed eventi avversi gravi che portano alla sospensione del trattamento⁷.

Dal 2020 sono stati segnalati gli antagonisti dei recettori CGRP per ridurre la frequenza degli attacchi. Tuttavia, è importante considerare il rischio di uso eccessivo di farmaci sintomatici, i quali possono peggiorare la condizione. Diversi studi hanno dimostrato che il dolore subito durante un attacco emicranico pare essere dato dalla stimolazione dei gangli trigeminali che innervano le meningi e dai nervi sensoriali, che dopo essere stati stimolati rilasciano potenti neuropeptidi vasoattivi come il CGRP portando a dilatazione dei vasi sanguigni cranici, stravasamento di proteine plasmatiche e stimolazione della trasmissione nervosa sensoriale generando complessivamente infiammazione neurogena. Questa evidenza ha portato, prima allo sviluppo di piccole molecole appartenenti alla classe dei gepanti antagonisti del recettore del CGRP e dopo di anticorpi monoclonali selettivi (mAbs) per inibire il CGRP o il suo recettore^{8, 9}.

Lo sviluppo di mAbs ha rappresentato un approccio completamente nuovo per inibire la via del CGRP. L'efficacia è significativa per il trattamento preventivo dell'emicrania e il principale vantaggio nel loro utilizzo è quello di avere una migliore tollerabilità grazie all'elevata specificità e selettività per il recettore del peptide o per il peptide stesso. Inoltre, sotto al punto di vista farmacocinetico, la lunga emivita ha permesso di diradare la frequenza di somministrazioni e ha limitato l'ausilio di personale specializzato grazie alle formulazioni auto-iniettabili^{8, 9}.

Attualmente sono disponibili quattro anticorpi monoclonali (mAb) approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) che agiscono sulla via del CGRP e che possono essere utilizzati per la prevenzione dell'emicrania: uno destinato al recettore del CGRP (Erenumab) e tre destinati al peptide CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab e Galcanezumab). In particolare, l'Eptinezumab approvato il 22 febbraio del 2020 viene somministrato alla dose di 100/300mg ogni 3 mesi per infusione endovenosa, necessitando di strutture e personale specializzato. In seguito alla pubblicazione della Determina AIFA nella Gazzetta Ufficiale n. 151 del 30/06/2023, a partire dal 01/07/2023 è stato possibile utilizzarlo in regime di rimborsabilità da parte del SSN. Oggi, un numero sempre più crescente di prove e testimonianze, mostra che gli approcci terapeutici mirati al CGRP hanno il potenziale per gestire efficacemente tale patologia^{a, b}.

Questo elaborato mette in luce non solo l'impatto negativo che la patologia ha sulla qualità della vita del paziente, ma offre anche a chi ne è poco informato una visione complessiva di una condizione che ancora oggi viene spesso considerata invisibile e banale. Al contempo, si rivolge a chi ne soffre, incoraggiando a rimanere aggiornato sulle nuove possibili strategie terapeutiche. Coniugando conoscenze teoriche, cliniche, mediche ed esperienza personale, l'intento è di trasmettere maggiore comprensione, consapevolezza e solidarietà.

CAPITOLO 1: QUADRO CLINICO E FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA

1. DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

L'emicrania è una patologia neurologica cronica molto complessa, caratterizzata da ricorrenti cefalalgie, da moderate a gravi, spesso in associazione con una serie di disturbi del sistema nervoso autonomo. La parola deriva dal greco hēmikrania ovvero "*dolore su un lato della testa*", a sua volta da ἡμι-, hēmi- ("*metà*") e κρανίον, kraníon ("*teschio*"), poiché la maggior parte delle persone percepisce dolore intenso e pulsante a un lato della testa, accompagnato da sintomi quali nausea, sensibilità alla luce (fotofobia), ai suoni (fonofobia) e talvolta vomito. Tuttavia, anche il dolore bilaterale è comune e si verifica maggiormente nella parte anteriore e posteriore del cranio^{3, 10}.

La frequenza degli attacchi emicranici può variare notevolmente tra gli individui: alcuni sperimentano attacchi quotidiani, altri sporadici. La durata di un attacco può oscillare tra le 4 e le 72 ore, variando in base alla gravità dei sintomi e all'efficacia del trattamento farmacologico¹.

Esistono diverse forme di emicrania, tra cui l'emicrania con aura e senza aura. L'aura è un insieme di sintomi neurologici transitori, che possono precedere o accompagnare l'attacco emicranico. Questi sintomi includono prevalentemente disturbi visivi (come flash luminosi o visione offuscata), parestesie (formicolii) o deficit del linguaggio o motori (Figura 1). Tuttavia, l'emicrania senza aura è la forma più comune, si presenta nel 70-80% dei casi¹¹.

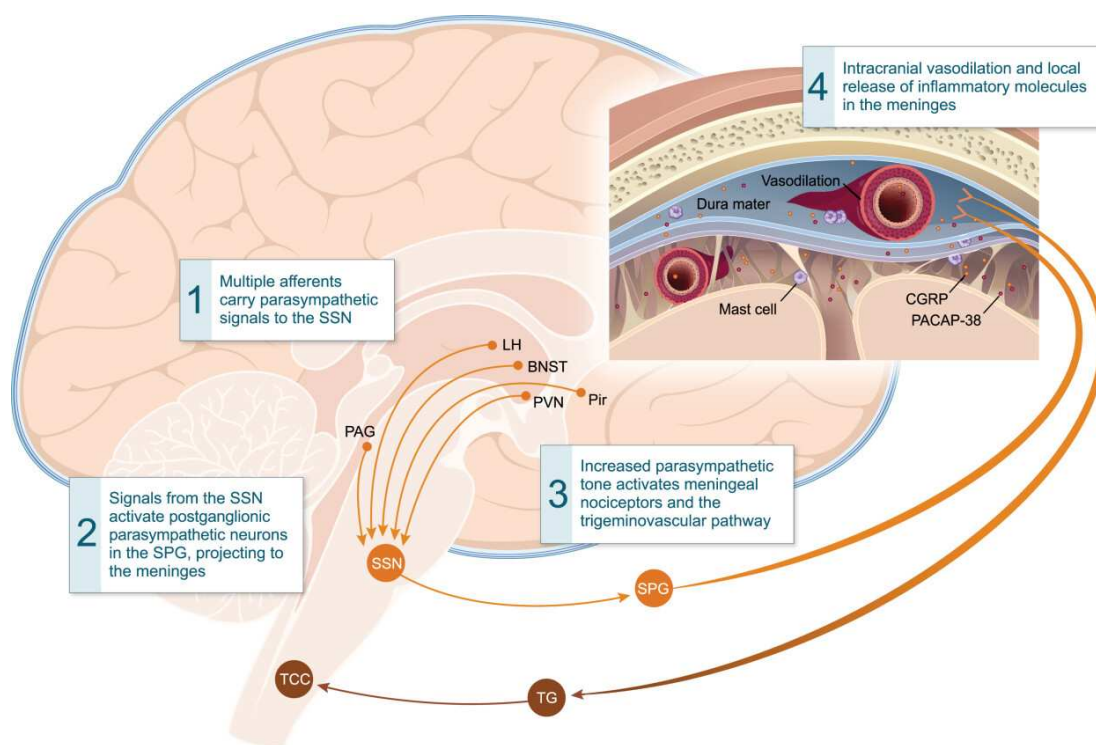


Figura 1. Distribuzione tipica del dolore emicranico e sintomi associati.
(Modificata da Dodick DW, 2018)

I meccanismi fisiopatologici dell'emicrania sono complessi, multifattoriale e ancora per certi aspetti irrisolti. Alla base vi è una predisposizione genetica, combinata con condizioni comportamentali individuali e ambientali che causano un'alterazione dell'elaborazione sensoriale del cervello, con conseguente aumento dell'ipersensibilità. Ciò dimostra il perché i pazienti emicranici percepiscono input sensoriali normali come fastidiosi o dolorosi^{12, 13}.

La ricerca e gli studi di imaging hanno consentito di comprendere meglio ciò che accade a livello biochimico-molecolare in modo tale da concettualizzare la complessità della patologia ed evidenziare, che nonostante il dolore sia il sintomo cardinale del disturbo ci sia alla base qualcosa di più intrinseco e complesso che può essere immaginato dal fatto che l'esordio della crisi emicranica non avviene immediatamente, ma in diversi step: la fase premonitrice (prodromica), dell'aura, del dolore e postdromica^{12, 13}(Figura 2).

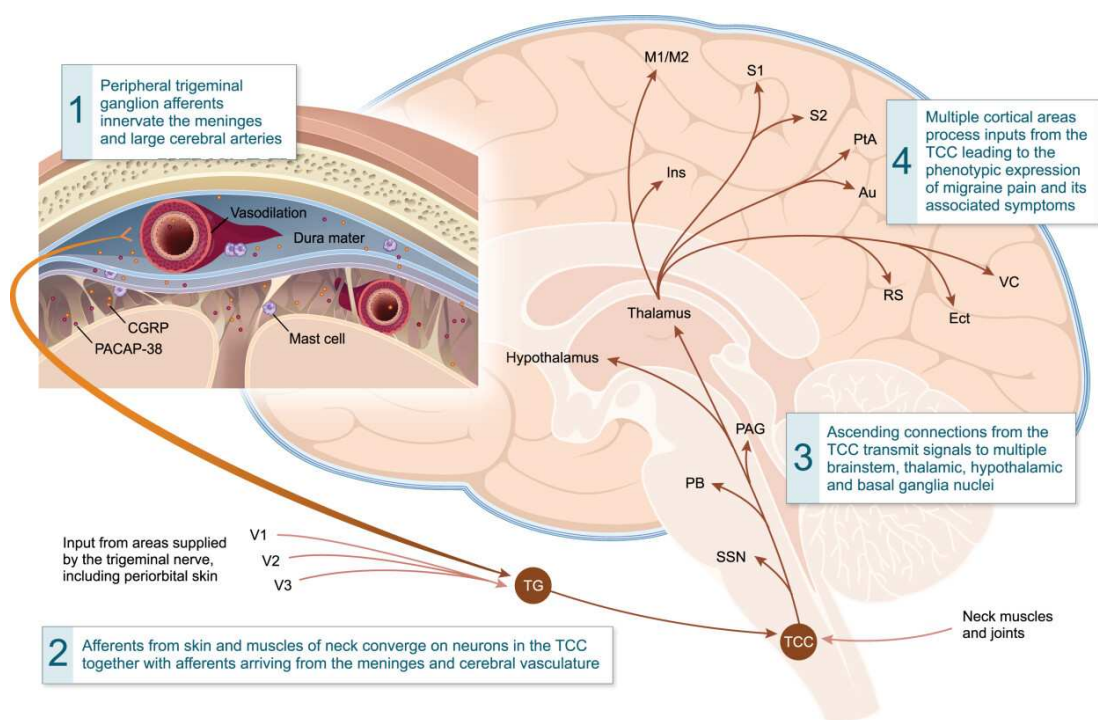


Figura 2. Le fasi dell'attacco emicranico (Modificata da Dodick DW, 2018)

Negli anni è stato scoperto che uno dei principali mediatori implicati nella patogenesi dell'emicrania è il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP, calcitonin gene-related peptide), che agisce come potente vasodilatatore e modulatore della trasmissione del dolore. Questo ha permesso di teorizzare l'emicrania come un disturbo di rete, che coinvolge numerose regioni cerebrali, il sistema vascolare e numerosi neurotrasmettitori e neuropeptidi che sono in grado di generare un'ampia costellazione di segni e sintomatologie ormai note nel paziente emicranico^{12, 13} (Figura 3).

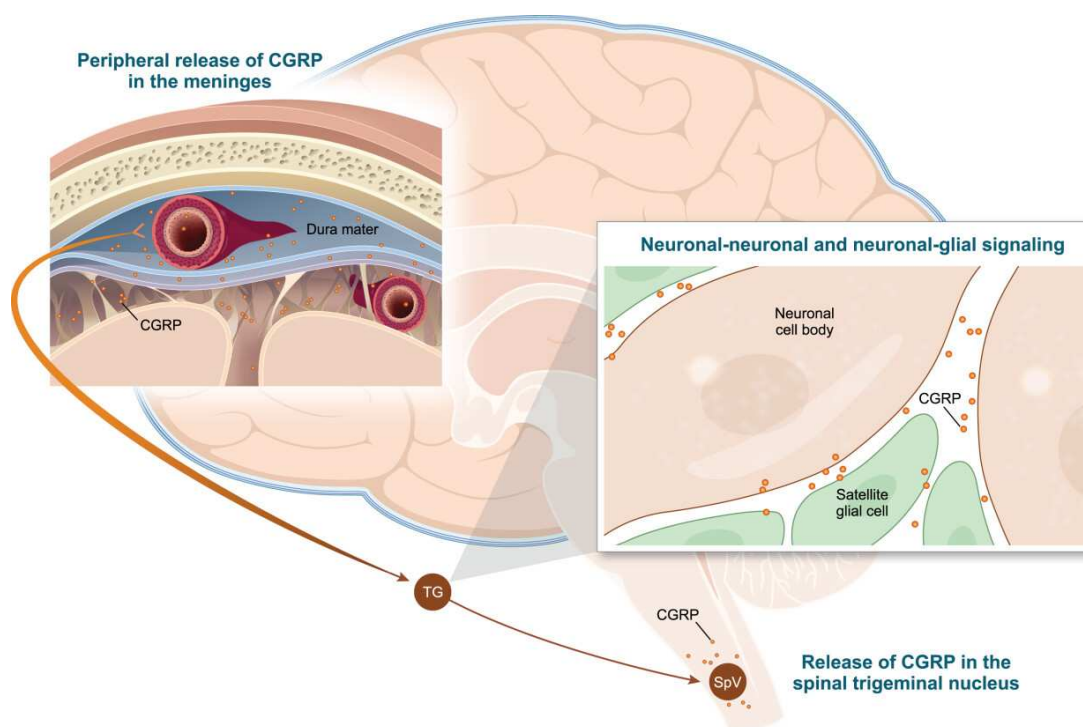


Figura 3. Signaling del CGRP nella patogenesi dell'emicrania (Basata su Dodick DW, 2018).

Secondo i dati OMS, l'emicrania è una delle patologie neurologiche più comuni e invalidanti, con una prevalenza globale stimata intorno al 12% della popolazione generale e dal 2016 come la seconda causa principale di disabilità. L'incidenza è tre volte più comune nelle donne rispetto agli uomini, e il sottotipo più diffuso è l'emicrania senza aura con prevalenza permanente del 43%. Colpisce le donne dagli anni dell'infanzia prepuberale, fino agli anni post-menopausa, ma si mostra particolarmente evidente durante gli anni riproduttivi, poiché esiste una relazione tra omeostasi ormonale e mal di testa^{14, 15}.

Si ritiene che il calo degli estrogeni durante la fase luteina del ciclo mestruale impatti sui vasi sanguigni rendendoli più permeabili ai mediatori dell'infiammazione come le prostaglandine. Quest'ultima risulta avere valori tre volte superiori alla norma durante la fase luteina e ancora maggiori durante la mestruazione; quindi, anche la prostaglandina svolge un ruolo molto importante durante l'emicrania mestruale¹⁴.

Nonostante l'emicrania e gli altri disturbi da cefalea sono tra i più diffusi a livello globale, solo a partire dal 2000 la patologia oltre a essere impattante a livello individuale, rappresenta un rilevante problema di salute pubblica. È associata a una riduzione significativa della qualità della vita e a un notevole impatto economico, legato sia ai costi diretti, quali visite mediche e farmaci, sia ai costi indiretti, come la perdita di produttività lavorativa¹⁵.

Questo ritardo nell'affermare che l'emicrania è ampiamente debilitante è in parte dato dal fatto che maggiormente si presenta come una patologia non mortale o che parzialmente non comporta disabilità permanenti o oggettive, e in parte dal fatto che la maggior parte delle persone soffre di mal di testa di tanto in tanto, questo ha ostacolato la presa di coscienza del fatto che le condizioni cefalalgiche sono ben diverse dai comuni mal di testa¹⁵.

A tale proposito sono stati di fondamentale importanza gli studi *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors* (GBD) che hanno tra i loro obiettivi principali la valutazione non solo della mortalità, ma anche degli esiti sanitari non fatali. Il GBD offre un metodo per quantificare la perdita di salute in unità di tempo, in condizioni, culture e Paesi differenti. Inoltre, è diventato uno strumento importante per la definizione delle priorità e la pianificazione dei servizi sanitari da parte delle organizzazioni sanitarie internazionali e dei governi. L'emicrania non era inclusa nel GBD del 1990, ma è stata aggiunta dieci anni dopo nel GBD del 2000 insieme alla cefalea di tipo tensivo e successivamente nel 2013 alla cefalea da uso eccessivo di farmaci. Nel GBD 2000, l'emicrania era classificata come diciannovesima causa di disabilità a livello globale per via della mancanza di dati relativi a più della metà della popolazione mondiale. All'arrivo dei nuovi dati dai Paesi come Russia, Cina, India e alcune parti dell'Africa, e tenendo conto anche della cefalea di tipo tensivo e della cefalea da uso eccessivo di farmaci, dal 2015 i disturbi da cefalea sono complessivamente la terza causa di disabilità nelle persone di età inferiore ai 50 anni. Gli studi GBD sono stati fatti prendendo in considerazione esclusivamente le ricerche che diagnosticano il mal di testa secondo la classificazione internazionale dei disturbi del mal di testa (ICHD)

¹⁵.

2. CLASSIFICAZIONE INTERNAZIONALE DELLE CEFALEE (ICHD)

La Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD) è stata creata dalla *International Headache Society (IHS)* con lo scopo di fornire un sistema diagnostico chiaro, affinché i neurologi di tutto il mondo possano diagnosticare correttamente e in maniera omogenea i diversi tipi di cefalee, così da facilitare la ricerca clinica ed epidemiologica, e standardizzare la terapia delle cefalee in ambito clinico¹.

L'ultima edizione dell'ICHD (ICHD-3) è stata pubblicata nel 2018, presenta aggiornamenti significativi rispetto alle versioni precedenti viste le successive scoperte scientifiche e le evoluzioni dei trattamenti farmacologici. Questa edizione include criteri diagnostici dettagliati per oltre 200 tipi di cefalea, che sono stati resi più precisi per garantire una maggiore affidabilità diagnostica e una gestione clinica appropriata per ogni paziente. Le cefalee sono suddivise in tre grandi categorie: cefalee primarie, cefalee secondarie e neuropatie craniche, oltre ad altre forme di dolore facciale e mal di testa¹ (Tabella 1).

The primary headaches	1. Migraine
	2. Tension-type headach
	3. Trigeminal autonomic cephalalgias
	4. Other primary headache disorders
The secondary headaches	5. Headache attributed to trauma or injury to the head and/or neck
	6. Headache attributed to cranial and/or cervical vascular disorder
	7. Headache attributed to non-vascular intracranial disorder
	8. Headache attributed to a substance or its withdrawal
	9. Headache attributed to infection
	10. Headache attributed to disorder of homoeostasis
	11. Headache or facial pain attributed to disorder of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structure
	12. Headache attributed to psychiatric disorder

Tabella 1. Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD)

2.1 CEFALEE PRIMARIE

Le cefalee primarie rappresentano un insieme di disordini in cui il mal di testa non è causato da una condizione medica identificabile a livello sistemico o locale, ma costituisce esso stesso la patologia¹.

Le cefalee primarie sono distinte per caratteristiche cliniche ben definite come: la tipologia del dolore, l'intensità, la durata dell'attacco e i molteplici sintomi associati ad esso. Si dividono principalmente in quattro sottoclassi:

1. Emicrania;
2. Cefalea di tipo tensivo (TTH);
3. Cefalee autonomico-trigeminali (TACs);
4. Altre cefalee primarie meno comuni¹.

2.1.1 Emicrania

L'emicrania è una delle cefalee primarie più comuni e debilitanti, che colpisce circa il 12% della popolazione mondiale. È un disturbo neurologico complesso di origine genetica, caratterizzato da episodi ricorrenti di mal di testa con intensità moderata o grave. Nella maggior parte dei casi il dolore viene percepito dal paziente come acuto o pulsante, concentrandosi nella parte anteriore della testa o unilateralmente.

L'emicrania viene spesso aggravata dall'attività fisica, dalla luce, dall'esposizione a diversi agenti atmosferici, dal rumore o dagli odori intensi e accompagnata nella maggior parte dei casi da sintomi altrettanto invalidanti come nausea, vomito, fotofobia (ipersensibilità alla luce) e fonofobia (ipersensibilità al suono).

Gli attacchi di emicrania essendo degli episodi neurologici molto complessi, ricorrenti e quindi cronici, si possono protrarre da alcune ore a diversi giorni, compromettendo significativamente la qualità della vita del paziente e soprattutto la produttività personale e collettiva. Il tipo più comune, rappresentando circa il 75% dei casi, è l'emicrania senza aura^{1, 16, 17}.

Dal punto di vista fisiopatologico, l'emicrania è associata a una disregolazione del sistema trigemino-vascolare e a un rilascio eccessivo di neuropeptidi come il CGRP, che svolge un ruolo cruciale nell'induzione del dolore¹⁸.

Secondo l'IHS, l'emicrania è suddivisa in vari sottotipi, ciascuno con caratteristiche cliniche differenti:

1. Emicrania senza aura: è la frequente, caratterizzata da attacchi ricorrenti di mal di testa con durata variabile dalle 4 alle 72 ore. Il dolore è solitamente unilaterale, ma in rari casi anche bilaterale, pulsante e di intensità differente, che peggiora con l'attività fisica e si accompagna a sintomi di tipo neurologico e neurosensitivo;
2. Emicrania con aura: definita da attacchi ricorrenti di sintomi neurologici completamente reversibili, che durano pochi minuti fino ad un massimo di 60 e precedono il mal di testa. I sintomi dell'aura possono includere: disturbi visivi come visione di lampi (fotopsia), scotomi scintillanti, emianopsia (oscuramento di metà campo visivo); disturbi sensoriali; disturbi del linguaggio; disturbi motori come parestesie agli arti. Tutti questi sintomi sono tipicamente seguiti dal mal di testa e dagli altri sintomi emicranici. In questo tipo di emicrania è fondamentale che il paziente riconosca tempestivamente i sintomi così da prevenire la crisi emicranica tramite l'uso di farmaci appropriati;
3. Emicrania cronica: presenta tutti i classici segni e sintomi dell'emicrania, ma semplicemente viene diagnosticata quando il mal di testa si manifesta per 15 o più giorni al mese per oltre 3 mesi, per almeno 8 giorni al mese. Quando ciò si verifica, è fondamentale agire con un trattamento di profilassi;
4. Probabile emicrania: si riferisce a episodi di mal di testa con sintomi emicranici che non soddisfano completamente i criteri diagnostici per i sottotipi sopra elencati e non rientrano in altre categorie di cefalea¹⁷.

Inoltre, sono identificate alcune sindromi episodiche spesso associate all'emicrania, quali disturbi gastrointestinali che includono attacchi di dolore addominale, nausea, vomito, dispepsia; vertigine parossistica benigna caratterizzata da episodi brevi e ricorrenti di vertigini e ancora il torcicollo parossistico benigno che presenta episodi ricorrenti di inclinazione della testa senza una causa clinica apparente¹⁷.

L'emicrania può portare a complicazioni importanti: aura persistente senza infarto cioè un'aura che si manifesta in maniera persistente senza evidenza di infarto conclamato; stato emicranico ovvero una crisi emicranica con la durata maggiore di 72 ore; crisi convulsive scatenate dall'aura; uno o più sintomi dell'aura associati a ischemia cerebrale durante un attacco emicranico¹⁷.

2.1.2 Cefalea di tipo tensivo (TTH)

La cefalea di tipo tensivo (*Tension-Type Headache*, TTH) è il tipo di cefalea più comune tra la popolazione generale poiché tra le cause scatenanti troviamo: stress, tensione muscolare, squilibri del sonno etc. È caratterizzata da un dolore di intensità variabile, che può manifestarsi con episodi sporadici o cronici. A differenza dell'emicrania, il dolore nella TTH è bilaterale e viene descritto come un senso di pressione, costrizione o tensione a "fascia" nel cranio. Non si associa tipicamente a nausea, fotofobia o fonofobia, anche se possono essere presenti nei casi più gravi¹⁹.

La fisiopatologia della cefalea di tipo tensivo (TTH) coinvolge un complesso meccanismo di sensibilizzazione dei sistemi nocicettivi periferici e centrali. Quando si parla di sensibilizzazione periferica si fa riferimento ai recettori del dolore presenti nei muscoli e nei tessuti circostanti, che se risultano stimolati costantemente per via di tensioni muscolari protratte nel tempo, si arriva a un'attivazione persistente dei circuiti del dolore, determinando un dolore neuropatico periferico. Nella TTH, i muscoli maggiormente coinvolti sono i pericranici e cervicali poiché si presenta un'aumentata eccitabilità dei nocicettori in queste regioni²⁰.

La sensibilizzazione centrale invece riguarda i cambiamenti a livello del sistema nervoso centrale (SNC), in particolare nel modo in cui il midollo spinale e le strutture cerebrali superiori elaborano i segnali di dolore. Questa ipersensibilità centrale a causa della plasticità neuronale può contribuire alla cronicizzazione del dolore, riducendo la soglia del dolore e amplificando la percezione di stimoli innocui come dolorosi e insopportabili (nocicezione amplificata)²¹.

Diversi studi hanno evidenziato che esistono altri fattori che possono contribuire notevolmente all'insorgenza della TTH, in particolar modo i fattori psicologici, quali stress e depressione che non sono la causa scatenante degli episodi acuti di cefalea, ma contribuiscono anche alla sua cronicizzazione, attraverso meccanismi come l'attivazione prolungata dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e un'alterazione della regolazione del sistema serotoninergico, anch'esso implicato nella fisiopatologia della cefalea. Inoltre, lo stress cronico può aggravare la tensione muscolare, favorendo un circolo vizioso che perpetua la cefalea e altri disturbi periferici associati²².

Esistono due principali sottotipi di cefalea di tipo tensivo:

1. TTH episodica: si manifesta con episodi di mal di testa di breve durata, con una frequenza inferiore a 15 giorni al mese;
2. TTH cronica: è caratterizzata da mal di testa che si presenta per 15 o più giorni al mese per un periodo superiore a 3 mesi. Questa forma è più debilitante e ha un impatto più significativo sulla qualità della vita del paziente¹.

Il trattamento della TTH si basa sull'uso di farmaci analgesici di prima linea, ma nei casi cronici sono indicati approcci preventivi, tra cui la terapia cognitivo-comportamentale e l'utilizzo di antidepressivi triciclici o terapie innovative²¹.

2.1.3 Cefalee autonomico-trigeminali (TACs)

Le cefalee autonomico-trigeminali sono un gruppo di cefalee primarie che si presentano prevalentemente nel sesso maschile e sono caratterizzate da attacchi intensi di dolore ben localizzato nella regione orbitale, temporale o periorbitale. Questi attacchi di cefalea sono accompagnati da sintomi autonomici omolaterali, che coinvolgono il sistema nervoso parasimpatico (lacrimazione eccessiva, congestione nasale, costrizione della pupilla, eccessiva diuresi etc). Gli episodi dolorosi possono essere di breve durata ma estremamente invalidanti²³.

Dal punto di vista fisiopatologico, le TACs sono legate a una disfunzione nel sistema trigemino-vascolare e nel sistema nervoso autonomico. Grazie ai vari studi, principalmente a quelli di imaging è stato appurato che l'attivazione dell'ipotalamo posteriore gioca un ruolo chiave negli attacchi di cefalea e quindi nella regolazione degli episodi dolorosi²³.

Sono tre i sottotipi principali delle TACs:

1. Cefalea a grappolo (*Cluster Headache*, CH): il sottotipo più comune e debilitante delle TACs. La cefalea a grappolo è caratterizzata da episodi di dolore estremamente intenso e unilaterale, localizzato nell'area orbitale o temporale. Gli attacchi possono durare da 15 a 180 minuti e presentarsi con una frequenza di 1-8 episodi al giorno. Questa cefalea è spesso accompagnata da sintomi autonomici. Le evidenze mostrano un coinvolgimento dell'ipotalamo posteriore e del sistema trigemino-vascolare nell'eziopatogenesi;
2. Cefalea parossistica cronica (*Paroxysmal Hemicrania*): È caratterizzata da attacchi di dolore unilaterale di breve durata che varia dai 2 ai 30 minuti, ma purtroppo sono molto frequenti e possono verificarsi fino a 40 volte al giorno. Come la CH, si associa a sintomi autonomici, ma si distingue per la sua risposta eccellente all'indometacina;

3. SUNCT e SUNA (*Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing*) e (*Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with cranial Autonomic symptoms*): sono disturbi molto rari e difficili da trattare, caratterizzati da attacchi di brevissima durata, che vanno da pochi secondi a 2 minuti. Entrambi condividono caratteristiche comuni, ma differiscono per la presenza o assenza di alcuni sintomi autonomici. La SUNCT è prevalentemente caratterizzata da sintomi autonomici oculari, mentre nella SUNA i sintomi autonomici a volte sono lievi o addirittura assenti^{23, 24, c}.

2.1.4 Altre cefalee primarie

Tra le principali cefalee incluse in questa categoria ci sono:

1. La cefalea da tosse o sforzo fisico: si manifesta con dolore improvviso e intenso in seguito a un atto di tosse o sforzo intenso, che velocemente aumentano la pressione intracranica. Il dolore è di breve durata e il meccanismo fisiopatologico alla base di questa cefalea è probabilmente correlato a cambiamenti transitori della pressione intracranica o al flusso di liquido cerebrospinale;
2. Cefalea trafittiva idiopatica: è caratterizzata da attacchi brevi e improvvisi di dolore acuto e lancinante, spesso descritto come una sensazione di "pugnalata" localizzata nell'area orbitale o temporale. Gli episodi possono durare pochi secondi e verificarsi più volte durante l'arco della giornata. Il meccanismo fisiopatologico non è ancora ben compreso, ma è sicuramente legata a una disfunzione dei nervi cranici;
3. Cefalea ipnica: è una rara forma di cefalea, che colpisce soprattutto le persone anziane durante le ore di sonno svegliando il paziente. Il dolore è bilaterale, di media intensità e può durare da 15 minuti a 3 ore. Si crede che sia legata a una disfunzione nei meccanismi cerebrali che regolano il ritmo circadiano, in particolare nell'ipotalamo²⁵⁻²⁷.

2.2 CEFALÉE SECONDARIE

Le cefalee secondarie, a differenza delle cefalee primarie, si presentano come sintomi e disturbi legati a malattie preesistenti. È fondamentale diagnosticare la malattia primari così da poter trattare in maniera efficace la cefalea¹.

Le cause che possono scatenare le cefalee secondarie sono molteplici. L'”*International Classification of Headache Disorders*” (ICHD-3) le classifica in base alle diverse origini:

1. Cefalee post-traumatiche: possono manifestarsi immediatamente a causa di un trauma cranico (commozione cerebrale) o dopo un determinato periodo di tempo. Spesso associate a vertigini, disturbi del sonno e difficoltà nella concentrazione;
2. Cefalea da disturbi vascolari cranici e/o cervicali: si presentano a causa di patologie come l'ictus, emorragia subaracnoidea, trombosi venosa cerebrale o l'arterite. Queste tipologie di cefalea possono anche essere il sintomo iniziale dell'insorgenza di tali malattie;
3. Cefalee da disturbi non vascolari intracranici: determinata dalla presenza di tumori cerebrali, l'idrocefalo e altre lesioni all'interno della scatola cranica. Queste possono essere associate a sintomi come nausea, vomito, vista offuscata e patologie neurologiche;
4. Cefalee da uso eccessivo o sospensione di farmaci: l'abuso di farmaci analgesici o specifici per l'emigrania può portare all'insorgenza di cefalee da abuso di farmaci, definite come *Medication Overuse Headache* (MOH). Anche una sospensione improvvisa può scatenare queste cefalee;
5. Cefalee da infezioni: come le infezioni del sistema nervoso centrale (meningiti o encefaliti), possono manifestarsi con cefalee intense associate a febbre, rigidità della testa e altri segni neurologici. Anche le infezioni sistemiche (sinusiti o infezioni dentarie) possono essere causa di cefalee;
6. Cefalee da disturbi dell'omeostasi: come le alterazioni metaboliche o endocrine (ipossia, ipoglicemia, ipertensione e ipotiroidismo) possono aumentare il rischio di insorgenza di cefalee. Alcune di queste condizioni richiedono interventi immediati;

7. Cefalee legate a disturbi psichiatrici: ansia e depressione possono portare all'insorgenza di sintomi cefalalgici. In questi casi, la cefalea è spesso accompagnata da altri sintomi psicosomatici¹;

È importante eseguire una corretta diagnosi differenziale, poiché le caratteristiche cliniche possono sovrapporsi a quelle delle cefalee primarie. Tuttavia, ci sono alcuni segnali di allarme, definiti "red flags", che devono far sospettare la presenza di una cefalea secondaria, così da richiedere ulteriori approfondimenti. Tra questi possiamo trovare:

- Insorgenza improvvisa e intensa di cefalea: una cefalea a “rombo di tuono”, può indicare la presenza di un'emorragia subaracnoidea;
- Cambiamenti recenti nel pattern delle cefalee: un paziente che sviluppa in età avanzata un nuovo tipo di cefalea o che nota un cambiamento significativo nelle sue tipiche cefalee dovrebbe essere valutato con attenzione;
- Sintomi neurologici associati: i più tipici sono i disturbi visivi, i deficit motori, la confusione o la perdita di coscienza;
- Cefalea che peggiora con attività fisica o postura: potrebbe indicare la presenza di una lesione o problemi con la pressione intracranica¹.

La prognosi delle cefalee secondarie varia notevolmente e dipende dalla rapidità con cui viene trattata la patologia concomitante. Un approccio diagnostico accurato e una gestione tempestiva delle cefalee secondarie sono essenziali per migliorare gli esiti clinici dei pazienti^{1, 28}.

2.3 NEUROPATIE CRANICHE

Le neuropatie craniche sono patologie che coinvolgono i nervi cranici, causando sintomi neurologici specifici e variabili a seconda del nervo coinvolto. Questi disturbi possono manifestarsi sotto forma di dolore, debolezza muscolare, alterazioni sensoriali e disturbi al sistema nervoso autonomo^{1, 29}.

Le neuropatie craniche più comuni includono:

- Neuropatia del nervo trigemino (V): caratterizzata da episodi di dolore molto intenso localizzato nella distribuzione dei rami del nervo trigemino. Il dolore può essere causato dalla compressione vascolare o da patologie neurodegenerative come la sclerosi multipla. La diagnosi è clinica e può richiedere esami specifici così da escludere altre patologie;
- Neuropatia del nervo facciale (VII): la forma più comune è la paralisi di Bell. Si manifesta sotto forma di debolezza improvvisa dei muscoli facciali, di solito su un lato del volto, e può essere preceduta da sintomi differenti. L'eziologia è spesso virale, con il virus di Epstein-Barr e il virus della Varicella-zoster come cause comuni. La prognosi è generalmente favorevole, con un recupero completo;
- Neuropatia del nervo oculomotore (III): può causare la caduta della palpebra, visioni doppie e anomalie del movimento oculare. È fondamentale una valutazione tempestiva così da evitare eventi gravi;
- Neuropatia del nervo trocleare (IV): questa neuropatia è caratterizzata da diplopia, in particolare quando il paziente guarda verso il basso o di lato. Può derivare da traumi cranici o condizioni sistemiche come il diabete;
- Neuropatia del nervo abducente (VI): provoca una limitazione del movimento del bulbo oculare, causando diplopia orizzontale. Tra i vari fattori possono esserci ischemia o tumori che comprimono il nervo^{1, 30-34}.

Per diagnosticare le neuropatie craniche si studia la storia clinica, si effettuano esami neurologici e si indaga a livello strumentale tramite risonanza magnetica o elettromiografia.

In molti casi, possono risolversi spontaneamente, ma il trattamento può includere farmaci antinfiammatori, analgesici, terapia fisica o intervento chirurgico^{1, 34}.

La gestione tempestiva delle neuropatie craniche è cruciale, visto che un rapido intervento può migliorare significativamente la prognosi e ridurre il rischio di complicazioni a lungo termine^{1, 34}.

3. DIAGNOSI

La diagnosi dell'emicrania si basa principalmente su una valutazione clinica da parte del medico, che ha il compito di raccogliere informazioni precise sulla storia clinica del paziente. Quest'ultimo deve descrivere la sintomatologia, la durata degli attacchi, frequenza, possibili eventi scatenanti etc^{1, 29}.

I criteri diagnostici devono seguire e soddisfare le linee guida dell'ICHD-3. È fondamentale fare una diagnosi differenziale, così da distinguere l'emicrania da altre forme di cefalee o da patologie più gravi che possono determinare sintomi simili^{1,36}.

La diagnosi deve essere più accurata possibile, in modo tale da scegliere i farmaci giusti per prevenire gli attacchi o trattarli in modo efficace, evitando al paziente l'assunzione di farmaci non necessari e aiutandolo a identificare le situazioni da evitare, così da permettergli di avere un maggiore controllo sulla propria condizione^{1, 29}.

3.1 STRUMENTI DIAGNOSTICI

La diagnosi dell'emicrania si basa prevalentemente sulla valutazione clinica, ma in alcune situazioni è necessario l'utilizzo di strumenti diagnostici per confermare la diagnosi, escludere altre patologie e comprendere meglio le condizioni di salute del paziente. Gli strumenti principali possono includere:

- **Diario della cefalea:** è uno strumento che permette al paziente di annotare in maniera dettagliata gli attacchi di emicrania, la frequenza, la durata, l'intensità e possibili cause. Questo serve al medico a identificare possibili modelli ricorrenti e distinguere l'emicrania da altre forme di cefalea. Ai pazienti viene spesso chiesto di documentare anche i farmaci assunti e la loro efficacia;
- **Esame neurologico:** un esame neurologico completo viene eseguito per escludere altre possibili cause di mal di testa, come patologie neurologiche più gravi concomitanti. L'esame include la valutazione dei nervi cranici, della forza muscolare, dei riflessi, della coordinazione e della sensibilità. Il normale esame neurologico è tipico nei pazienti con emicrania primaria, ma in caso di necessità è importante approfondire con ulteriori test;
- **Neuroimmagini:** la risonanza Magnetica (RM) e la tomografia Computerizzata (TC) sono esami di imaging cerebrale utilizzati per escludere altre malattie che potrebbero causare cefalee simili, come tumori cerebrali, emorragie intracraniche o malformazioni artero-venose. In genere, la TC è utilizzata in emergenza essendo un esame rapido, mentre la RM mostra un'immagine più dettagliata della struttura cerebrale;
- **Elettroencefalografia (EEG):** è poco usato nelle diagnosi di emicrania, ma può essere utile nei pazienti con episodi di emicrania e sintomi neurologici che possono sembrare simili a crisi epilettiche. L'EEG aiuta a escludere la presenza di epilessia e a distinguere tra le due condizioni;
- **Test di laboratorio:** gli esami di laboratorio non sono indicati per la diagnosi di emicrania, ma possono essere utili per escludere altre condizioni che potrebbero causare sintomi simili;

- Valutazione della funzione vascolare: in alcuni casi, strumenti come l'ecodoppler transcranico o l'angiografia possono essere utilizzati per esaminare la funzione dei vasi sanguigni cerebrali, soprattutto in quei pazienti di cui si sospettano determinate condizioni vascolari, come malformazioni artero-venose, dissecazione arteriosa o aneurismi. Nonostante questi esami non siano generalmente necessari per la diagnosi di emicrania, possono essere indicati in caso di sospetto di condizioni di cefalea secondaria con origine vascolare^{1, 29, 36, 37}.

L'approccio diagnostico per l'emicrania si concentra quindi sull'anamnesi del paziente e su eventuali esami clinici, con l'utilizzo di strumenti diagnostici, se necessari. L'obiettivo è quello di confermare la diagnosi di emicrania e soprattutto escludere altre condizioni più gravi.

3.2 CRITERI DIAGNOSTICI DELL'INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS (ICHD)

La Classificazione Internazionale delle Cefalee (o *International Classification of Headache Disorders*, ICHD) è una classificazione dettagliata di tutti i disturbi correlati alle cefalee, distinti in ordine gerarchico. L'obiettivo principale dell'ICHD è quello di uniformare la diagnosi, così da permettere ai medici di identificare in maniera rapida e precisa lo stato di salute del paziente e gestirne al meglio il trattamento^{1, 29} (Tabella 2).

Table 1. The International Classification for Headache Disorders (ICHD)-3 Beta Diagnostic Criteria for Chronic Migraine.

Description: Headache occurring on 15 or more days per month for more than 3 months, having the features of migraine headache at least 8 days per month.
Diagnostic criteria:
A. Headache (tension-like or migraine-like on 15 days per month for more than 3 months and fulfilling criteria B and C
B. Occurring in a patient who has had at least five attacks fulfilling criteria B–D for migraine without aura or criteria B and C for migraine with aura
C. On 8 days per month for more than 3 months, fulfilling any of the following three criteria: 1. Criteria C and D for migraine without aura 2. Criteria B and C for migraine with aura 3. Believed by the patient to be migraine at onset and relieved by a triptan or ergot derivative
D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis

Tabella 2. ICHD-3, International Classification of Headache Disorders, Criteri diagnostici per l'emicrania cronica (Fonte ICHD).

I criteri diagnostici per l'emicrania sono suddivisi in due categorie:

- Criteri diagnostici per l'emicrania senz'aura:
 - Attacchi di mal di testa che possono durare dalle 4 alle 72 ore se non trattati o non responsivi ai trattamenti;
 - Il mal di testa presenta almeno due delle seguenti caratteristiche: localizzazione unilaterale, dolore pulsante, intensità moderata o grave, che limita o impedisce le normali attività quotidiane e l'aggravarsi dei sintomi con attività fisica di routine;
 - Durante l'attacco il paziente presenta almeno uno dei seguenti sintomi: nausea e/o vomito o fotofobia e/o fonofobia;
 - I sintomi non combaciano con un'altra diagnosi nell'ICHD-3^{1, 29}.

- Criteri Diagnostici per l'emicrania con aura:
 - Uno o più sintomi dell'aura completamente reversibili, come i sintomi visivi (scintillamenti o visione offuscata), sintomi sensoriali (formicolio o intorpidimento) e disturbi del linguaggio;
 - Almeno due delle seguenti caratteristiche: sintomi visivi e/o sensoriali che si protraggono per oltre 5 minuti, ogni sintomo ha una durata tra i 5 e i 60 minuti, almeno uno dei sintomi è unilaterale (visivo, sensoriale o di linguaggio) e l'aura è seguita, entro i 60 minuti, da un qualsiasi tipo di mal di testa;
 - I sintomi non sono collegabili ad altre patologie^{1, 29}.

L'utilizzo dei criteri ICHD-3 risulta quindi fondamentale per rendere uniforme la diagnosi dell'emicrania e delle altre forme di cefalea in tutto il mondo.

3.3 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale dell'emicrania permette di distinguere questa condizione da altre cefalee (primarie e secondarie) o da disturbi neurologici e sistemici che possono avere sintomi simili. Una diagnosi differenziale corretta permetterebbe di escludere patologie più gravi e di garantire ai pazienti il trattamento più appropriato e soprattutto efficace. Le condizioni più significative da considerare possono essere:

- Altre Cefalee Primarie, tipo:
 - Cefalea di tipo tensivo: è la forma più comune di mal di testa primario ed è caratterizzata da un dolore di tipo costrittivo, bilaterale con intensità lieve-moderata, senza le caratteristiche pulsanti. Rispetto all'emicrania, non peggiora con l'attività fisica e non è associata a grave nausea e vomito. Può esserci una fotofobia o una fonofobia;
 - Cefalea a grappolo: è caratterizzata da episodi di dolore molto intenso e unilaterale, spesso nella zona intorno agli occhi o alle tempie. Gli attacchi sono abbastanza brevi (tra i 15 e gli 180 minuti), ma molto frequenti durante il giorno. Rispetto all'emicrania è associata a sintomi quali la lacrimazione e congestione nasale. Inoltre i pazienti tendono a essere agitati durante gli attacchi^{1, 38}.
- Altre Cefalee Secondarie, tipo:
 - Cefalea da sinusite: è causata da un'inflammatione dei seni paranasali che provocano dolore facciale, pressione nella regione frontale e congestione nasale. A differenza dell'emicrania, il dolore da sinusite è continuo e peggiora se il paziente si china in avanti. Tuttavia, l'emicrania viene spesso confusa con la sinusite a causa della localizzazione del dolore e alla presenza dei sintomi nasali;
 - Cefalea cervicogenica: è una cefalea secondaria a patologie della zona cervicale. Il dolore è unilaterale, parte dal collo e arriva fino alla testa, con conseguente rigidità e limitazione del movimento. Rispetto all'emicrania, il dolore è costante, non pulsante e può essere causato da posizioni sbagliate mantenute nel tempo^{1, 39, 40}.

- Condizioni Neurologiche e Sistemiche
 - Ictus e attacchi ischemici transitori (TIA): possono essere scambiati per emicranie con aura, soprattutto se l'aura è associata a sintomi tipici come debolezza unilaterale o disturbi del linguaggio. Le aure emicraniche hanno comunque un'insorgenza graduale e durano da 5 a 60 minuti, mentre i sintomi di un TIA si manifestano velocemente e possono durare fino a un giorno;
 - Le crisi epilettiche parziali: vengono spesso confuse con l'emicrania, ma queste tendono a durare pochi minuti e si associano a cambiamenti visibili dall'elettroencefalogramma, permettendo quindi di differenziare più facilmente le due condizioni;
 - Neoplasie cerebrali: anche se raro, il mal di testa può essere il sintomo iniziale di una massa a livello cranico. I mal di testa causati da neoplasie cerebrali tendono a essere progressivi, non rispondono ai comuni farmaci e possono essere associati a sintomi tipici. L'utilizzo delle neuroimmagini è essenziale per escludere questa patologia nei pazienti con mal di testa di nuova insorgenza^{1, 29, 37, 41}.

La diagnosi differenziale è quindi una pratica clinica che permette di distinguere una malattia da altre patologie che presentano sintomi simili. Nel caso dell'emicrania è molto importante proprio perché ci sono molte altre condizioni che possono causare mal di testa o determinati sintomi associati. Se queste condizioni non sono identificate correttamente da parte del medico, si rischia che il paziente venga trattato in modo errato o, al contrario, venga ignorata una possibile patologia più grave.

4. FASI DELL'ATTACCO EMICRANICO

L'attacco emicranico è un fenomeno complesso e può essere suddiviso in quattro fasi principali: fase prodromica, fase di aura, fase del mal di testa e fase postdromica. Non tutti i pazienti attraversano ogni fase, e la loro durata e intensità possono variare da persona a persona.

1. Fase Prodromica o fase premonitrice si verifica in un lasso di tempo che può variare da alcune ore fino a due giorni prima dell'insorgenza dell'attacco. Durante questa fase il paziente può sperimentare i tipici sintomi che indicano l'arrivo di un attacco. Questi includono:

- Cambiamenti dell'umore: aumento dell'irritabilità, della depressione, dell'ansia o dell'euforia;
- Sintomi fisici: aumento della stanchezza, della rigidità del collo, del desiderio di fame o di sete, del frequente bisogno di urinare e di disturbi gastrointestinali;
- Alterazioni cognitive: difficoltà a concentrarsi e problemi di memoria.

Questi segnali possono aiutare i pazienti a riconoscere i sintomi e prepararsi all'arrivo dell'attacco, così da assumere farmaci preventivi se necessari^{1, 37}.

2. Fase dell'aura è una fase transitoria che si verifica nel 25% dei pazienti con emicrania. Può durare tra i 5 e i 60 minuti e si manifesta con una serie di sintomi neurologici focali. I sintomi dell'aura possono includere:

- Disturbi visivi: come linee a zig-zag, visione offuscata o addirittura perdita parziale della vista;
- Sintomi sensoriali: formicolio, intorpidimento che possono iniziare dalle mani e propagarsi lungo tutto il corpo;
- Disturbi del linguaggio: difficoltà temporanea nel parlare.

La fase dell'aura è spesso seguita dalla fase mal di testa, ma può anche manifestarsi senza dolore, un fenomeno chiamato "aura senza cefalea"^{1, 37}.

3. Fase del Mal di Testa: è quella più comunemente associata all'emicrania.

Il dolore tipicamente è:

- Unilaterale, ma può diventare bilaterale;
- Pulsante o martellante con un'intensità media-grave;
- Peggiora con l'attività fisica o particolari movimenti della testa;
- Associato a sintomi come nausea, vomito, fotofobia e fonofobia.

Questa fase può durare fino a 72 ore. I sintomi appena descritti possono peggiorare significativamente la qualità della vita del paziente. Farmaci specifici per l'emicrania vengono spesso utilizzati in questa fase per alleviare il dolore^{1, 37}.

4. Fase Postdromica o di Risoluzione si manifesta dopo che il mal di testa è diminuito o scomparso. I pazienti possono sentirsi:

- Esausti e spossati, come se avessero fatto uno sforzo fisico intenso;
- Confusi, con difficoltà a concentrarsi;
- Dolore residuo o sensibilità alla testa e ai capelli;
- Alterazioni dell'umore, dalla depressione all'euforia.

Questa fase può durare da alcune ore fino a un paio di giorni, con sintomi che variano a livello di intensità. Anche se il dolore principale è scomparso, le attività quotidiane dei pazienti possono essere limitate^{1, 37}.

Le quattro fasi dell'attacco emicranico descrivono quindi un processo temporale che coinvolge diverse aree del cervello e diversi meccanismi. Riconoscere queste fasi permette ai pazienti e ai medici di prevedere e gestire più efficacemente gli attacchi, facilitando una pianificazione ottimale del trattamento e soprattutto della prevenzione.

5. FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA

Come descritta in precedenza, l'emicrania è una patologia neurologica complessa, causata da un meccanismo fisiopatologico che implica alterazioni neurovascolari, infiammazione neuronale e disfunzioni nei sistemi di modulazione del dolore. Nonostante sia ancora poco chiara la comprensione di tali meccanismi, numerose evidenze scientifiche indicano che la patologia deriva dall'interazione tra il sistema nervoso centrale e periferico^{1, 37}.

Uno dei primi meccanismi a essere stato studiato è la depressione corticale a onde lente, dove si verifica un'ondata di depolarizzazione neuronale che si diffonde attraverso la corteccia cerebrale. Anche il sistema trigemino-vascolare (STV) rappresenta un elemento chiave nella fisiopatologia dell'emicrania, in quanto la sua attivazione porta alla dilatazione dei vasi sanguigni cranici e al rilascio di alcuni neuropeptidi. Altro meccanismo da non sottovalutare è rappresentato dalla sensibilizzazione periferica e centrale, un fenomeno fisiopatologico che amplifica la percezione del dolore. Inoltre, durante un attacco emicranico, si osservano variazioni dei livelli di serotonina, neurotrasmettitore maggiormente implicato nella fisiopatologia dell'emicrania. Infine, è importante valutare l'aspetto genetico, dato che sono stati identificati vari geni coinvolti nella predisposizione alla patologia, specialmente nell'emicrania con aura.^{1, 37}

Capire questi processi è fondamentale per poter sviluppare terapie più efficaci e mirate. La ricerca attuale si concentra sull'individuazione di nuovi target terapeutici, così da migliorare il trattamento e la gestione dell'emicrania.

5.1 DEPRESSIONE CORTICALE A ONDE LENTE

La depressione corticale a onde lente (*Cortical Spreading Depression* o CSD) è un fenomeno elettro-fisiologico caratterizzato da un'ondata di depolarizzazione a livello dei neuroni e delle glie, che si diffonde lentamente nella corteccia cerebrale. È un processo identificato per la prima volta negli anni 40 e viene considerato uno dei meccanismi principali dell'emicrania, in particolare dell'aura che precede l'attacco emicranico^{37, 42}.

Durante la CSD, i neuroni e le cellule gliali depolarizzano, determinando il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori che generano uno squilibrio ionico, scatenando così una cascata di eventi che porta all'attivazione dei canali ionici, al rilascio di ossido nitrico, di serotonina e di peptidi pro-infiammatori. Questa ondata di depolarizzazione si propaga a bassa velocità, circa 3-5 mm/min, lungo tutta la corteccia cerebrale. Dopo questa fase iniziale, le cellule entreranno in un lungo periodo di inibizione, in cui l'attività elettrica è ridotta e l'attività nervosa è momentaneamente sospesa. Tutti questi cambiamenti portano prima a una vasocostrizione a livello cerebrale e dopo a una vasodilatazione, che può spiegare l'aura di alcuni pazienti. L'aura non è altro che una manifestazione clinica tipica del diffondersi dell'onda di depressione, sia nella corteccia visiva, sia in altre aree sensoriali^{37, 42}.

Un altro aspetto importante della CSD è la capacità di attivare l'STV. Durante questo fenomeno vengono rilasciati i neurotrasmettitori, i peptidi vasoattivi come il CGRP e la sostanza P, che stimolano i terminali nervosi del trigemino e inducono la dilatazione dei vasi sanguigni meningei, generando una risposta infiammatoria nervosa. Quest'infiammazione sensibilizza ulteriormente il nervo trigemino, che trasmetterà gli impulsi dolorosi al SNC, che li percepirà come dolore emicranico. Quindi, la CSD è implicata nei sintomi dell'aura, nell'insorgenza dell'attacco emicranico e nella sua azione prolungata^{37, 42}.

Lo studio di questi eventi ha portato allo sviluppo di farmaci preventivi capaci di modulare l'attività neuronale in modo da prevenire la propagazione della CSD e quindi l'insorgenza della crisi emicranica^{37, 42}.

5.2 ATTIVAZIONE DEL SISTEMA TRIGEMINO-VASCOLARE

Il sistema trigemino-vascolare (STV) è costituito da una rete di fibre nervose che provengono dal nervo trigemino e si estendono fino ai vasi sanguigni delle meningi. La sua attivazione può dipendere da numerosi fattori: il fenomeno della depressione corticale a onde lente, il rilascio di determinati neurotrasmettitori e la sensibilizzazione di alcuni recettori. Quando il STV si attiva, le terminazioni nervose del trigemino rilasciano dei neuropeptidi, che sono in grado di indurre sia una risposta infiammatoria sia una risposta vasodilatatoria, che portano all'innescamento della crisi emicranica^{37, 43}.

I principali neuropeptidi rilasciati dall'attivazione del STV sono:

- Peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP): è uno dei principali neuropeptidi legati all'emicrania. Il CGRP ha importanti effetti vasodilatatori, che provocano l'ingrossamento dei vasi aumentandone di conseguenza il flusso sanguigno. Ciò provoca la cosiddetta "sensazione di dolore pulsante" tipica dell'emicrania. Inoltre, il CGRP mantiene le meningi infiammate aumentando la percezione del dolore durante un attacco emicranico;
- Sostanza P: questo neuropeptide favorisce la trasmissione del segnale del dolore e contribuisce alla permeabilità dei vasi sanguigni, facilitando il passaggio di fluidi e cellule immunitarie nei tessuti circostanti. La conseguenza è un aumento dell'infiammazione;
- Neurochinina A: ha un'azione simile alla sostanza P, poiché partecipa alla trasmissione del dolore e al processo infiammatorio. Può inoltre aumentare ulteriormente la sensibilità del sistema nervoso centrale^{37, 43}.

La dilatazione dei vasi sanguigni a livello cranico, indotta da questi neuropeptidi, è uno degli elementi chiave nella manifestazione del dolore emicranico. La vasodilatazione, infatti, genera pressione sui tessuti nervosi circostanti, sensibilizzando le terminazioni nervose e aumentando così la percezione del dolore. Ecco perché durante un attacco emicranico, piccoli stimoli come la luce, i suoni o il tocco possono risultare insopportabili^{37, 43}.

Uno studio di Edvinsson L et al. ha confermato come il CGRP sia un target terapeutico centrale nel trattamento dell'emicrania. Infatti, l'inibizione del CGRP non solo riduce la vasodilatazione, ma riesce anche a limitare la sensibilizzazione del sistema trigemino-vascolare, riducendo così la durata e la gravità dell'attacco. A tale proposito sono stati sviluppati farmaci di profilassi che bloccano l'azione del CGRP o inibiscono il suo rilascio, come gli anticorpi monoclonali con azione antagonista del recettore del CGRP o inibitrice del CGRP. Questi trattamenti hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi emicranici, offrendo una nuova opzione terapeutica per tutti i pazienti non responsivi ai farmaci di profilassi tradizionali.^{37, 43} (Figura 4).

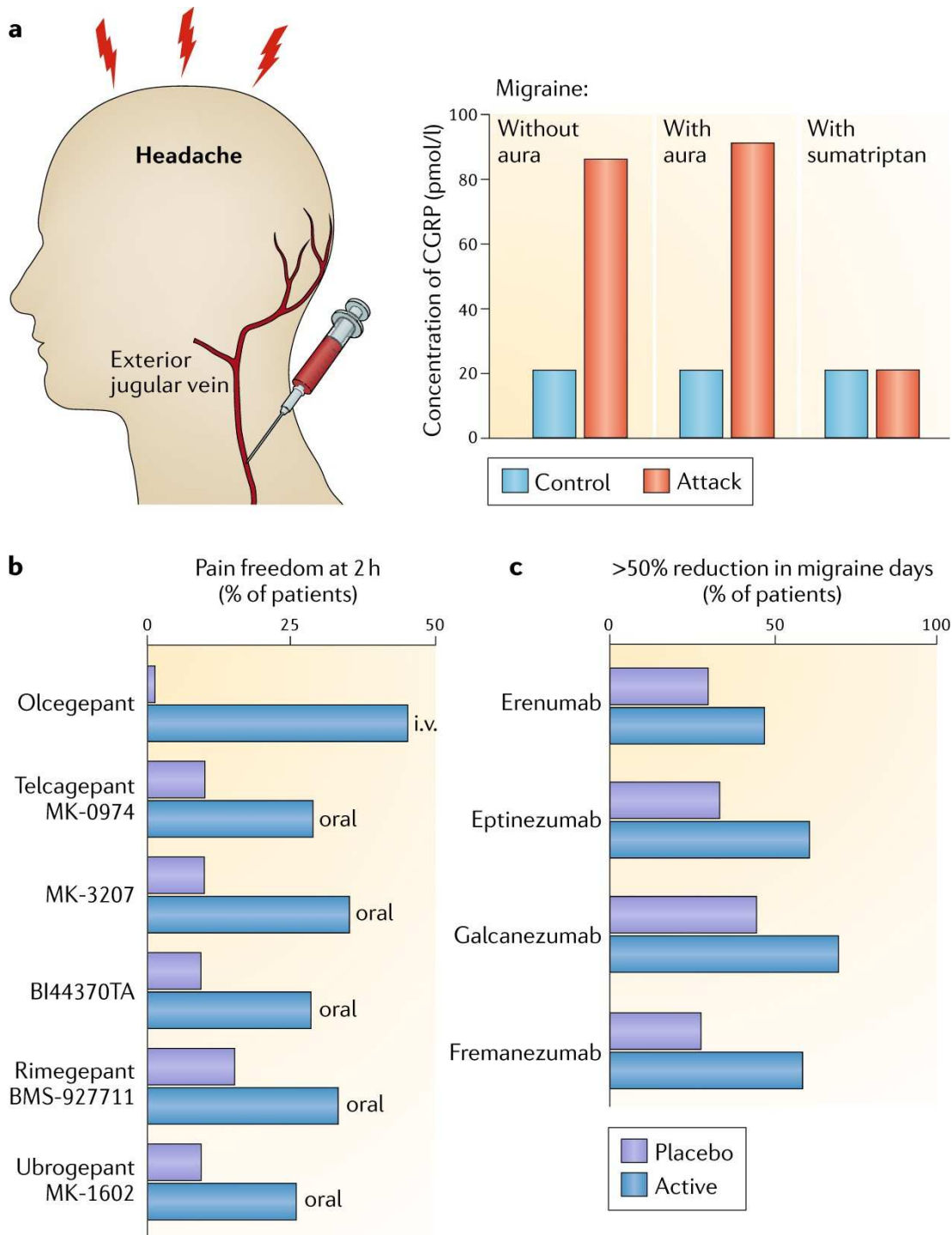


Figura 4. Il CGRP ha un ruolo importante nell'emicrania e nel suo trattamento (Modificata da Edvinsson L et al. 2018).

5.3 SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA E CENTRALE

La sensibilizzazione ha un ruolo importante nella patofisiologia dell'emicrania poiché contribuisce alla persistenza e all'intensità del dolore durante un attacco emicranico. È in grado di amplificare la percezione del dolore tramite alcuni meccanismi che coinvolgono il sistema nervoso centrale e periferico.

La sensibilizzazione periferica si verifica nelle terminazioni nervose a livello delle meningi, specializzate nel rilevare stimoli dolorosi. Durante l'emicrania, queste terminazioni diventano molto più sensibili a causa del rilascio di molecole infiammatorie e neuropeptidi (vedi Paragrafo 5.2). Queste molecole provocano una vasodilatazione a livello delle meningi, attivando così i nocicettori e rendendoli più sensibili a stimoli normalmente non dolorosi. Questa iperreattività è quella che porta alla sensazione di dolore pulsante. Inoltre, stimoli come il movimento della testa o semplici tocchi, possono essere percepiti come dolorosi. La sensibilizzazione periferica è quindi uno dei fattori che contribuisce alla comparsa/mantenimento del dolore durante l'emicrania.

La persistenza della sensibilizzazione periferica può indurre alla sensibilizzazione centrale. Essa coinvolge le vie neurali del tronco encefalico e i nuclei trigeminali, che sono le aree responsabili della trasmissione e della modulazione dei segnali di dolore provenienti dalla testa e dal collo. Una continua stimolazione dei nocicettori periferici porta all'attivazione delle cellule nervose centrali, rendendole più sensibili a input dolorosi. Questo porta a un aumento del segnale di dolore, che può estendersi in altre regioni del cervello, rendendo così il SNC più reattivo. La sensibilizzazione centrale è collegata ad alcuni dei sintomi più debilitanti dell'emicrania come la fotofobia, la fonofobia e l'omofobia. Quindi, i pazienti emicranici diventano particolarmente sensibili agli stimoli ambientali, che possono aggravare ulteriormente il loro malessere durante un attacco^{37, 44}.

La relazione tra sensibilizzazione periferica e centrale è bidirezionale. Quindi la sensibilizzazione periferica può portare alla sensibilizzazione centrale, mentre quest'ultima può far perdurare la periferica, aumentando così l'ipersensibilità.

Una volta che il SNC è sensibilizzato, può amplificare i segnali di dolore dai nocicettori periferici, mantenendo l'attacco emicranico anche in assenza di stimoli nocivi persistenti. Questo spiega perché alcuni pazienti possono sperimentare un'emicrania che dura diversi giorni e perché alcuni attacchi possono diventare cronici con sintomi che persistono nel tempo^{37, 44}.

Comprendere la sensibilizzazione periferica e centrale ha portato a sviluppare trattamenti mirati per l'emicrania. Farmaci inibitori del rilascio di alcuni neuropeptidi sono stati introdotti per ridurre la sensibilizzazione periferica, mentre altre terapie mirano a ridurre la sensibilizzazione centrale, cercando di modulare l'attività dei circuiti nervosi del tronco encefalico e dei nuclei trigeminali. L'obiettivo di queste terapie è interrompere il ciclo di sensibilizzazione e alleviare il dolore, migliorando la qualità della vita dei pazienti^{37, 44}.

La sensibilizzazione periferica e centrale rappresenta quindi un aspetto chiave della fisiopatologia dell'emicrania, che spiega non solo la comparsa del dolore pulsante ma anche la persistenza e la sensibilità a stimoli esterni.

5.4 RUOLO DEI NEUROTRASMETTITORI E DISREGOLAZIONE DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

La serotonina (o 5-HT) è un neurotrasmettitore centrale nella modulazione dell'umore, del sonno e della percezione del dolore. Nell'emicrania, riveste un ruolo importante poiché sembra influenzare sia i meccanismi vascolari sia quelli neurologici³⁷.

Secondo Goadsby PJ et al, durante un attacco emicranico si verifica una disregolazione del sistema serotoninergico. La serotonina nelle fasi iniziali di un attacco può determinare vasocostrizione, ma successivamente una vasodilatazione dei vasi sanguigni cerebrali. I cambiamenti dei livelli di serotonina nel SNC possono essere uno dei fattori scatenanti nell'attivazione del sistema trigemino-vascolare, che quindi porta al rilascio di neuropeptidi, che causano vasodilatazione e infiammazione neurogena³⁷.

La serotonina modula anche l'attività dei nuclei del tronco encefalico, che gestiscono la sensibilità al dolore e la regolazione del tono vascolare. Una riduzione di serotonina potrebbe portare a una maggiore attivazione delle vie del dolore e alla conseguente insorgenza degli attacchi emicranici. Comprendere il ruolo della serotonina nella fisiopatologia dell'emicrania ha quindi portato allo sviluppo di alcuni farmaci in grado di agire sui recettori serotoninergici. Ad esempio, i triptani sono agonisti selettivi dei recettori 5-HT_{1B/1D} e rappresentano una delle classi di farmaci più utilizzate nell'emicrania³⁷.

Questi farmaci agiscono principalmente mediante due meccanismi:

- Vasocostrizione dei vasi sanguigni cerebrali: aiutano a ridurre la vasodilatazione durante l'attacco emicranico, alleviando il dolore;
- Inibizione del rilascio di neuropeptidi: bloccano la trasmissione del dolore nel sistema trigemino-vascolare, riducendo la liberazione di sostanze infiammatorie³⁷.

L'interazione tra serotonina, vasi sanguigni e neuroni dimostra come la disregolazione serotoninergica non è solo un evento isolato durante l'attacco emicranico, ma potrebbe rappresentare una predisposizione. Ciò potrebbe spiegare perché alcuni pazienti possono essere più suscettibili a fattori come stress, variazioni ormonali, dieta e mancanza di sonno, che influenzano proprio i livelli di serotonina nel cervello. Inoltre, anche altre vie neuro-chimiche e neuro-peptidiche interagiscono con il sistema serotoninergico rendendo la fisiopatologia dell'emicrania un processo multifattoriale. Questo ha portato allo sviluppo di nuove classi di farmaci mirati su alcuni meccanismi neurochimici nell'emicrania³⁷.

Quindi, il ruolo della serotonina nell'emicrania è complesso e può coinvolgere la modulazione del dolore e il controllo del tono vascolare cerebrale. L'evidenza della disregolazione serotoninergica ha portato a trattamenti mirati, come l'utilizzo dei triptani, che hanno dimostrato un'efficacia nel ridurre e gestire gli attacchi emicranici.

5.5 GENETICA E FATTORI PREDISPONENTI

L'emicrania è una condizione multifattoriale con influenza sia genetica che ambientale. La componente genetica è importante, difatti è appurato che la predisposizione è più alta nelle persone che presentano una storia familiare di emicrania. A livello molecolare sono stati individuati diversi geni che sembrano essere associati all'emicrania soprattutto con aura^{37, 45}.

Le mutazioni più importanti riguardano i geni che codificano per le proteine coinvolte nel trasporto di ioni e nella trasmissione sinaptica. Questi geni sono responsabili del funzionamento delle cellule nervose e della regolazione dei segnali elettrici che attraversano il cervello. Se mutati, possono portare a malfunzionamenti nei meccanismi di eccitazione nervosa, rendendo le cellule cerebrali più suscettibili a fenomeni come le onde di depressione corticale (Paragrafo 5.1)^{37, 45}.

Un esempio di mutazione genetica è quello che coinvolge il gene CACNA1A, che codifica per un canale del calcio di tipo P/Q. Una sua mutazione è associata all'emicrania emiplegica familiare (FHM), una rara forma con aura che causa debolezza motoria. Anche mutazioni di geni come ATP1A2 e SCN1A, coinvolti nella funzione delle pompe Na/K e nei canali del sodio, sono collegate a forme di emicrania^{37, 45}.

Le mutazioni genetiche possono anche influenzare la sensibilizzazione centrale (Paragrafo 5.3), un meccanismo che amplifica la percezione del dolore e può cronicizzare l'emicrania. In queste condizioni, i neuroni del SNC diventano iper-reattivi a normali stimoli, portando a dolore amplificato e prolungato. Alterazioni nei meccanismi di trasporto ionico possono contribuire a questo processo, aumentando la possibilità che il cervello sperimenti crisi dolorose^{37, 45}.

Oltre alla genetica, anche i fattori ambientali e lo stile di vita del paziente hanno un ruolo importante nella modulazione della frequenza e della gravità dell'emicrania. Lo stress, l'alimentazione, la qualità del sonno e i cambiamenti a livello ormonale sono tra i principali fattori scatenanti. Per esempio, nei soggetti predisposti, i periodi di stress o i disturbi del ritmo sonno-veglia possono aumentare l'insorgenza degli attacchi. Anche gli alimenti ricchi di tiramina, glutammato monosodico, aspartame, nitriti, nitrati e bevande alcoliche possono essere un trigger e indurre la comparsa di un attacco emicranico^{37, 45}.

Le variazioni ormonali rappresentano un fattore critico nelle donne, che infatti mostrano una prevalenza maggiore rispetto agli uomini. Sbalzi negli estrogeni durante il ciclo mestruale, la gravidanza o la menopausa sono stimoli importanti per la comparsa dell'emicrania. Quindi l'interazione tra fattori genetici e ormonali è molto rilevante nelle donne^{37, 45}.

Comprendere la genetica dell'emicrania e l'interazione con fattori ambientali e/o lo stile di vita è fondamentale per poter sviluppare strategie di prevenzione e trattamenti più efficaci. L'identificazione di specifiche mutazioni potrebbe consentire l'utilizzo di un approccio terapeutico diverso da persona a persona, specialmente nei casi di emicrania dove i trattamenti standard non sono efficaci. Inoltre, una gestione mirata dei fattori ambientali può migliorare significativamente la qualità della vita dei pazienti, riducendo la frequenza e l'intensità degli attacchi.

CAPITOLO 2: STRATEGIE DI TRATTAMENTO

1. TERAPIA SINTOMATICA – FARMACI ASPECIFICI

I trattamenti sintomatici per l'emicrania sono mirati ad alleviare la sintomatologia dolorosa durante un attacco, senza però riuscire a prevenire l'insorgenza di episodi futuri. I farmaci aspecifici sono tra i principali trattamenti utilizzati per tale scopo, nonostante non siano stati sviluppati per il trattamento specifico di questa patologia. Utilizzati quindi per gestire il dolore e l'infiammazione acuta.

Le principali classi di farmaci aspecifici usati includono:

1. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come l'ibuprofene, il naprossene e l'aspirina. Questi riducono sia il dolore, sia l'infiammazione grazie all'azione inibitoria sugli enzimi ciclossigenasi (COX-1 e COX-2) coinvolti nella sintesi delle prostaglandine, sostanze coinvolte nella trasmissione del dolore e nell'infiammazione;
2. Analgesici semplici, come il paracetamolo, mirati a ridurre il dolore. Il paracetamolo ha un meccanismo d'azione non chiaro, ma si ritiene che coinvolga diversi meccanismi a livello centrale e periferico. A livello del SNC, inibisce una variante specifica di COX (COX-3), riducendo la percezione del dolore. Inoltre, ha un'influenza sul sistema serotonergico, implicato nel controllo del dolore e della vasodilatazione associati all'emicrania;
3. Combinazioni di analgesici e FANS, tra cui il paracetamolo, l'acido acetilsalicilico e la caffeina. In particolare, la caffeina riesce a potenziare l'effetto analgesico grazie all'inibizione dell'adenosina, un neurotrasmettitore che contribuisce alla vasodilatazione durante gli attacchi;
4. Gli oppioidi, come la codeina e il tramadolo, vengono utilizzati per il trattamento sintomatico dell'emicrania in casi in cui i pazienti non rispondono ad altri trattamenti, quindi solo come ultima opzione terapeutica. Essi riducono la percezione del dolore a livello del SNC.

Quindi, i farmaci aspecifici sono indicati per attacchi di emicrania lievi o moderati. Tuttavia, è importante utilizzarli con parsimonia in modo da ridurre gli effetti collaterali e il rischio di emicrania da abuso di farmaci, una forma di cefalea cronica che si sviluppa o peggiora a causa dell'uso eccessivo di questi. (Paragrafo 2.2)^{37, 46, 47}.

1.1. FARMACI ANALGESICI E FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

I farmaci analgesici e i farmaci antinfiammatori non steroidei rappresentano una delle principali classi di farmaci per il trattamento dei sintomi dell'emicrania. Sono utilizzati per ridurre il dolore e l'infiammazione durante gli attacchi⁴⁶⁻⁴⁸.

Il meccanismo d'azione dei FANS si basa sull'inibizione degli enzimi ciclossigenasi (COX-1 e COX-2), essenziali per la sintesi delle prostaglandine, molecole che mediano l'infiammazione e la sensibilizzazione dei recettori del dolore^{46,47}. Quindi, la riduzione della produzione di prostaglandine determina di conseguenza la riduzione sia dell'infiammazione, sia della sensazione di dolore. Nonostante ciò, questi farmaci danno notevoli effetti collaterali: disturbi gastrointestinali, ulcerazioni, emorragie e danni renali. È quindi importante che i pazienti seguano le indicazioni mediche e non superino le dosi raccomandate. L'uso eccessivo è riscontrato quando vengono assunti per 15 giorni al mese da oltre 3 mesi^{46, 47}.

Gli analgesici semplici sono un'altra opzione per il trattamento dell'emicrania. Il paracetamolo è utilizzato per il dolore lieve e moderato, ma il suo meccanismo d'azione non è chiaro. Si ritiene che agisca a livello centrale, riducendo la sensibilità al dolore e che possa interagire con il sistema serotoninergico. Nonostante il paracetamolo sia meno efficace rispetto ai FANS, viene maggiormente utilizzato nei pazienti anziani o nei pazienti che preferiscono un'opzione con meno effetti collaterali. Anche in questo caso, l'abuso di analgesici può portare a emicrania da uso eccessivo di farmaci. Quindi, l'uso va monitorato soprattutto nei pazienti che soffrono di attacchi frequenti⁴⁶⁻⁴⁸.

1.2. OPPIOIDI

Gli oppioidi, come la codeina e il tramadolo, sono farmaci che vengono usati per alleviare il dolore durante un attacco di emicrania. Appartengono alla categoria dei farmaci aspecifici per il trattamento sintomatico dell'emicrania e vengono considerati come ultima opzione terapeutica solo quando altre terapie non risultano efficaci o sono controindicate^{37, 49}.

Gli oppioidi si legano principalmente ai recettori oppioidi mu, situati nel sistema nervoso centrale, dove modulano la trasmissione del segnale del dolore riducendone la percezione. Questo meccanismo è efficace nel controllare il dolore, ma non agisce sui meccanismi patofisiologici specifici dell'emicrania, come la vasodilatazione o l'infiammazione neurogenica, entrambi implicati nell'insorgenza degli attacchi. Quindi gli oppioidi non sono in grado di ridurre l'intensità o la frequenza degli attacchi emicranici nel lungo periodo^{37, 49}.

L'utilizzo degli oppioidi è limitato a causa dei numerosi effetti collaterali e rischi associati. Tra i principali problemi risultano:

- Dipendenza e tolleranza: l'uso prolungato può portare a dipendenza fisica, psicologica e tolleranza;
- Effetti sedativi: gli oppioidi possono causare sonnolenza e sedazione, che riducono la qualità della vita e la capacità di svolgere attività quotidiane;
- Emicrania da uso eccessivo di farmaci: un uso prolungato aumenta la frequenza e la gravità degli attacchi, in una condizione chiamata "emicrania da uso eccessivo di farmaci" (Paragrafo 2.2)^{37, 49}.

Per questi motivi, gli oppioidi vengono prescritti solo nei casi in cui il paziente non risponde o non tollera farmaci come i FANS o gli analgesici semplici. Il loro impiego è comunque monitorato e si consiglia di evitare un trattamento a lungo termine per prevenire il rischio di abuso e dipendenza.

1.3. COMBINAZIONE DI PRINCIPI ATTIVI

Nel trattamento sintomatico dell'emicrania le combinazioni di analgesici rappresentano l'opzione terapeutica più comune. Queste combinazioni solitamente includono paracetamolo, aspirina e caffeina. Difatti, questi tre componenti agiscono in sinergia, offrendo un'azione analgesica più potente rispetto ai singoli farmaci. Esistono anche combinazioni tra analgesici e oppioidi, come codeina e paracetamolo, ma sono utilizzate solo in particolari situazioni^{46, 50}.

Nella prima combinazione, il paracetamolo agisce a livello centrale, interferendo con la percezione del dolore, l'aspirina inibisce gli enzimi COX-1 e COX-2 riducendo sia il dolore, sia l'infiammazione e infine, la caffeina svolge un ruolo importante nel potenziare l'efficacia analgesica, agendo bloccando i recettori dell'adenosina e riducendo in questo modo la vasodilatazione dei vasi sanguigni intracranici, offrendo sollievo dal dolore^{46, 50}.

Uno studio di Lipton RB et al. ha dimostrato come l'associazione di questi tre principi attivi è molto efficace nel ridurre il dolore. Nello studio sono state somministrate una combinazione contenente 250 mg di aspirina, 250 mg di paracetamolo e 65 mg di caffeina, che si è dimostrata efficace nel fornire un rapido sollievo dal dolore nei casi di cefalea tensiva rispetto alla somministrazione dei singoli componenti⁵⁰.

Nella seconda combinazione, la codeina che è un oppioide debole viene combinato con il paracetamolo per potenziare l'effetto analgesico. L'effetto sinergico tra codeina e paracetamolo permette di ottenere un sollievo dal dolore superiore rispetto a quello dato dalla somministrazione dei singoli principi attivi. Nonostante ciò, l'efficacia per il dolore emicranico non è sufficiente^{46, 49}.

Anche in questo caso, l'uso esagerato di queste combinazioni può portare alla MOH (Paragrafo 2.2). Per questo motivo, è consigliato limitare l'uso a meno di dieci giorni al mese, per evitare fenomeni di sensibilizzazione e abuso.

2. FARMACI SPECIFICI

L'approccio terapeutico all'emicrania come visto è molto complesso. Oltre ai farmaci aspecifici (Paragrafo 1), esistono farmaci con un'azione specifica sui meccanismi patofisiologici alla base del disturbo, con l'obiettivo di ridurre i sintomi e la frequenza degli attacchi in modo mirato⁵¹.

I triptani sono la classe più utilizzata e sono considerati di prima linea per il trattamento acuto dell'emicrania. Ad esempio, il Sumatriptan, il Rizatriptan e il Zolmitriptan, sono agonisti selettivi dei recettori della serotonina 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} e agiscono determinando costrizione dei vasi sanguigni cranici, bloccando il rilascio di neuropeptidi infiammatori come il CGRP e inibendo la trasmissione del dolore sia centrale che periferico⁵¹.

I ditani, come il Lasmiditan, agiscono selettivamente sui recettori serotoninergici 5-HT_{1F}, ma la loro azione vasocostrittiva è minore rispetto ai triptani. Sono una valida alternativa per i pazienti affetti da emicrania e patologie cardiovascolari, poiché il loro meccanismo d'azione è centrato sulla modulazione della trasmissione del dolore, senza determinare effetti diretti sul tono vascolare. Uno studio di Mecklenburg J et al. ha dimostrato che il Lasmiditan riduce significativamente l'intensità del dolore e migliora i sintomi associati all'emicrania, come nausea e fotofobia, rispetto al placebo^{51, 52}.

I derivati dell'Ergot, come l'ergotamina e la diidro-ergotamina, sono farmaci utilizzati principalmente in passato, poiché la loro efficacia è limitata a causa degli effetti collaterali, soprattutto a livello vascolare. Agiscono su diversi sottotipi di recettori della serotonina (5-HT₁), ma anche su altri recettori, come gli adrenergici e i dopaminergici, producendo un effetto vasocostrittore prolungato. Purtroppo, la loro bassa selettività porta a un alto rischio di effetti indesiderati, come nausea, vomito e effetti vasospastici. Ad oggi vengono prescritti solo nei casi in cui i triptani risultino inefficaci⁵³.

2.1. TRIPTANI

I triptani sono la classe di farmaci specifici più utilizzata per il trattamento acuto dell'emicrania. Di questi fanno parte Sumatriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan, Almotriptan, Naratriptan, Eletriptan e Frovatriptan, che agiscono come agonisti selettivi per i recettori della serotonina 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}. Il loro meccanismo d'azione si basa sulla capacità di ridurre la vasodilatazione delle arterie craniche e inibire il rilascio di neuropeptidi infiammatori come il CGRP, che svolge un ruolo importante nella trasmissione del dolore emicranico^{51, 54}.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dei triptani, nei quali è stato osservato un rapido sollievo dal dolore emicranico, associato a una significativa riduzione dei sintomi come nausea, fotofobia e fonofobia. Il Sumatriptan è il primo triptano sviluppato ed è disponibile in diverse forme di somministrazione. Ha dimostrato avere elevata rapidità d'azione, risultando efficace anche nell'emicrania grave^{51, 54}.

Ogni triptano ha delle caratteristiche farmacocinetiche distintive che ne determinano l'efficacia in base al paziente. Ad esempio, il Rizatriptan o lo Zolmitriptan hanno azione rapida e sono utilizzati nel trattamento di attacchi emicranici intensi e con rapida insorgenza. Mentre, il Frovatriptan e il Naratriptan, hanno una durata d'azione più lunga ma un'insorgenza più lenta, risultano efficaci per emicranie di durata prolungata o ricorrenti^{51, 54}.

Esistono comunque delle limitazioni nell'utilizzo dei triptani, infatti la principale controindicazione riguarda i pazienti con patologie cardiovascolari, dato che l'effetto vasocostrittore del farmaco può aggravare malattie preesistenti. Inoltre, l'abuso di triptani può portare alla cefalea da uso eccessivo di farmaci, una condizione che richiede attenzione clinica e un monitoraggio continuo del paziente^{51, 54}.

2.2. DITANI

I ditani sono una classe di farmaci per il trattamento acuto dell'emicrania, utilizzati come alternativa ai triptani, specialmente nei pazienti con patologie cardiovascolari. Il primo approvato è stato il Lasmiditan, un agonista selettivo dei recettori della serotonina 5-HT_{1F}, che rispetto ai triptani non determina un effetto vasocostrittore sui vasi sanguigni e ciò lo rende adatto ai pazienti con un elevato rischio cardiovascolare o con preesistenti condizioni cardiache^{51, 52}.

La FDA statunitense ha approvato nel 2019 il Lasmiditan per il trattamento acuto dell'emicrania negli adulti, sulla base dei risultati che hanno mostrato una percentuale di pazienti che hanno raggiunto la totale libertà dall'emicrania entro 2 ore dal trattamento. Il tasso di sollievo dal dolore è risultato significativamente più alto rispetto al placebo. Inoltre, molti pazienti hanno riscontrato una riduzione o la completa eliminazione dei sintomi dell'emicrania con un miglioramento della qualità di vita^{51, 52}.

Il meccanismo d'azione del Lasmiditan si basa sulla modulazione della trasmissione del dolore neuronale senza coinvolgere il tono vascolare. Agisce sul sistema nervoso centrale, riducendo l'attività neuronale legata al dolore e migliorando i sintomi associati come nausea, fonofobia e fotofobia. Tuttavia, agendo a livello centrale, sono associati effetti collaterali quali sedazione, capogiri e alterazioni cognitive che possono limitare l'uso di questi farmaci in alcuni pazienti^{51, 52}.

Complessivamente i ditani rappresentano un'importante aggiunta alle terapie contro l'emicrania, con un profilo di sicurezza che li rende un'opzione vantaggiosa per i pazienti con limitazioni all'uso di farmaci vasocostrittori^{51, 52}.

2.3. DERIVANTI DELL'ERGOT

I derivati dell'ergot, in particolare l'ergotamina e la diidro-ergotamina, sono una classe storica di farmaci utilizzati per il trattamento dell'emicrania. Derivano dall'alcaloide dell'ergot, una sostanza prodotta dal *Claviceps purpurea*, un fungo che infetta i cereali. L'ergotamina è stata uno dei primi trattamenti farmacologici specifici per l'emicrania, soprattutto contro le crisi acute⁵³.

I derivati dell'ergot sono agonisti parziali dei recettori della serotonina, degli adrenergici e dei dopaminergici. La loro azione primaria si verifica sui recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} e ciò causa una vasocostrizione a livello dei vasi cranici, riducendo il dolore pulsante tipico dell'emicrania. A questa si aggiunge una riduzione del rilascio di neuropeptidi infiammatori, come la sostanza P e il CGRP, mediatori della sensibilità e dell'infiammazione a livello delle vie trigeminali⁵³.

L'ergotamina è disponibile sia in forma orale, sia rettale, mentre la diidro-ergotamina, che è meno potente ma più tollerata, è disponibile per via intranasale, intramuscolare, sottocutanea ed endovenosa. Questi farmaci sono indicati nell'emicrania a lungo termine e negli attacchi prolungati, ma il loro uso è limitato dalla potenziale tossicità, che può portare a nausea, vomito e parestesia, e dal rischio di effetti collaterali vascolari, come ischemia periferica e vasospasmo. Non vanno somministrati in pazienti con malattie cardiovascolari, ipertensione e insufficienza renale. In uno studio di Avihingsanon A et al., l'assunzione con alcuni farmaci, come gli inibitori del CYP3A4, è sconsigliata per il rischio di ergotismo, una condizione grave che può causare vasocostrizione severa con rischio di necrosi tissutale^{53, 55}.

Con l'introduzione dei triptani e dei ditani, l'uso dei derivati dell'ergot è stato ridotto. Tuttavia, rimangono un'opzione terapeutica per i pazienti che non rispondono ad altri trattamenti o in cui è sconsigliato l'uso dei triptani. Il loro ruolo nel trattamento dell'emicrania cronica è stato quindi superato dai nuovi approcci terapeutici, ma rimangono utilizzati in contesti particolari⁵³.

3. TERAPIE DI PROFILASSI

La profilassi per l'emicrania è indicata per tutti quei pazienti che hanno attacchi frequenti o debilitanti. Lo scopo è quello di ridurre la frequenza, l'intensità e la durata degli episodi. Tra i principali farmaci troviamo i β -bloccanti, i calcio-antagonisti, gli antidepressivi triciclici e gli anticonvulsivanti, ognuno con meccanismi d'azione specifici che modulano diverse vie neurologiche⁵⁶.

I β -bloccanti tipici nella profilassi dell'emicrania sono il propranololo e il metoprololo, specialmente utilizzati nei pazienti con ipertensione. Inibiscono i recettori β -adrenergici, riducendo così l'eccitabilità neuronale e stabilizzando le problematiche vascolari nel SNC. Questi farmaci vanno considerati nei pazienti con malattie cardiovascolari concomitanti. Gli effetti collaterali sono affaticamento, nausea, vertigini, riduzione della tolleranza all'esercizio fisico e depressione⁵⁶.

I calcio-antagonisti bloccano i canali del calcio di tipo L, riducendo l'ingresso di ioni calcio nelle cellule muscolari lisce vascolari per diminuire la frequenza degli episodi emicranici. Il farmaco più usato in questa categoria è la flunarizina. L'efficacia dei calcio-antagonisti nel trattamento preventivo è comunque scarsa e sono opzioni farmacologiche di seconda linea per la profilassi dell'emicrania⁵⁶.

Gli antidepressivi triciclici, come l'amitriptilina, sono utilizzati nella profilassi dell'emicrania, grazie alla capacità di modulare i neurotrasmettitori coinvolti nella percezione del dolore. Sono efficaci nel ridurre la frequenza degli attacchi emicranici, specialmente in pazienti con sintomi depressivi associati⁵⁶.

Gli anticonvulsivanti come il topiramato e il valproato sono efficaci nel trattamento profilattico dell'emicrania grazie alla loro azione stabilizzante sulle membrane neuronali e alla modulazione della trasmissione del GABA. Sono utili per le emicranie prolungate e atipiche, ma sono controindicati nei pazienti con gravi malattie epatiche e pancreatiche⁵⁶.

Oltre ai farmaci citati, esistono altre opzioni per la profilassi dell'emicrania, come il botox (ovvero l'onabotulinumtoxinA), che agisce bloccando il rilascio di neurotrasmettitori come l'acetilcolina nei nervi periferici, riducendo la trasmissione del dolore⁵⁶.

Recentemente sono stati introdotti gli anticorpi monoclonali anti-CGRP, come Fremanezumab, Galcanezumab e Eptinezumab, che hanno mostrato risultati importantissimi nella profilassi dell'emicrania episodica e cronica. Questi farmaci agiscono bloccando il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), che ha un ruolo chiave nella patofisiologia dell'emicrania (Capitolo 3)⁸.

3.1. β -BLOCCANTI

I β -bloccanti sono ampiamente utilizzati nella profilassi dell'emicrania. Questi farmaci agiscono bloccando i recettori β -adrenergici (principalmente β_1 e β_2), che si trovano nel cuore, nei vasi sanguigni e nel SNC. L'inibizione di questi recettori riduce la frequenza cardiaca e stabilizza i disturbi a livello vascolare, migliorando la regolazione del flusso sanguigno a livello cerebrale, elemento importante per la gestione degli attacchi emicranici^{56, 57}.

L'emicrania e i β -bloccanti sembrano avere meccanismi d'azione in comune, con un ruolo importante nella:

- Stabilizzazione vascolare: riducono l'ipereccitabilità vascolare cerebrale, prevenendo così la costrizione/dilatazione anomala dei vasi sanguigni tipiche dell'emicrania;
- Inibizione dell'eccitabilità neuronale: questi farmaci riducono l'attività in eccesso dei circuiti neuronali che sono i responsabili del dolore emicranico, così da modulare l'attività del sistema nervoso simpatico;
- Modulazione della trasmissione nervosa: alcuni β -bloccanti, come il propranololo, influenzano i livelli della serotonina, neurotrasmettitore che regola la vasodilatazione e di conseguenza il dolore emicranico^{56, 57}.

I principali β -bloccanti usati nell'emicrania sono il propranololo e il metoprololo. Il propranololo agisce bloccando i recettori β_1 e β_2 . Riduce sensibilmente la frequenza degli attacchi nei pazienti trattati regolarmente. Il metoprololo agisce prevalentemente sui β_1 , e viene prescritto nei pazienti che non tollerano il propranololo^{56, 57}.

Secondo Ha H et al., esistono circa 60 studi che confermano l'efficacia del propranololo, considerato sicuro anche in gravidanza. Anche il metoprololo è risultato efficace, con quattro studi che hanno valutato una differenza media in pool di mal di testa al mese inferiore rispetto al placebo^{56, 57}.

3.2. CALCIO-ANTAGONISTI

I calcio-antagonisti sono una classe di farmaci impiegati nella profilassi dell'emicrania in quei pazienti che non rispondono o non tollerano altri farmaci come i beta-bloccanti. La flunarizina è calcio-antagonista più utilizzato, agisce come un antagonista selettivo dei canali del calcio di tipo L, riducendo l'afflusso di ioni nelle cellule muscolari lisce e nelle cellule neuronali^{56, 58}.

La flunarizina regola l'attività neuronale in modo da ridurre l'eccitabilità, portando quindi a:

- Blocco dei canali del calcio di tipo L: riduce l'afflusso di ioni calcio nelle cellule neuronali. Bloccando questi canali, l'attività neuronale si stabilizza, riducendo la dilatazione/contrazione dei vasi sanguigni cerebrali tipiche dell'insorgenza di un attacco emicranico;
- Inibizione della depressione corticale: riduce la propagazione dell'onda di depressione corticale, un evento che può innescare il dolore emicranico. La riduzione dell'attività dei canali del calcio limita quest'onda di depressione, abbassando la frequenza degli attacchi.
- Proprietà neuroprotettive: che permettono una maggiore stabilità neuronale e vascolare, fornendo un effetto preventivo nell'emicrania cronica^{56, 58}.

Una ricerca di Deligianni CI et al. ha dimostrato come la flunarizina porti a una significativa riduzione degli attacchi emicranici. L'introduzione di nuovi farmaci specifici per l'emicrania però mettono in discussione il ruolo dei farmaci orali di prevenzione come la flunarizina^{56, 58}.

3.3. ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono farmaci che inizialmente venivano usati per trattare i disturbi depressivi, ma hanno dimostrato avere un'efficacia importante nella gestione dell'emicrania. Agiscono nella modulazione della serotonina e della norepinefrina a livello del SNC^{56, 59}.

Il TCA più utilizzato per la profilassi dell'emicrania è l'amitriptilina, che agisce a livello dei neurotrasmettitori nella:

- Modulazione della Serotonina e Norepinefrina: inibisce il reuptake della serotonina e della norepinefrina, aumentando la disponibilità di questi neurotrasmettitori nel cervello. La serotonina è nota per la sua capacità di influenzare il tono vascolare, abbassando la trasmissione del segnale doloroso nel SNC;
- Attenuazione della Sensibilità al Dolore: ha proprietà analgesiche oltre all'effetto antidepressivo, grazie alla modulazione dei circuiti nervosi responsabili della percezione del dolore.
- Effetto Sedativo: ha un effetto sedativo che può migliorare la qualità del sonno e questo è importante poiché la cattiva qualità del sonno è un fattore scatenante comune per l'emicrania^{56, 59}.

Una review di Lampl C et al. ha dimostrato che l'amitriptilina aumenta la percentuale di pazienti che riducono, in oltre il 50% dei giorni, gli attacchi di emicrania mensili. Sebbene l'amitriptilina può rimanere il farmaco di prima scelta in specifici pazienti con determinate comorbidità, i dati scientifici che supportano l'inclusione di questo farmaco tra le opzioni da considerare come trattamenti di prima linea per la prevenzione dell'emicrania non sono sufficienti^{56, 59}.

3.4. ANTICONVULSIONANTI

Gli anticonvulsivanti sono farmaci usati per la gestione dell'epilessia, ma il loro effetto stabilizzante sulle membrane neuronali li rende utili anche nella profilassi dell'emicrania. Il topiramato e il valproato sono i più utilizzati, poiché hanno importanti effetti nella prevenzione degli attacchi emicranici. Questi farmaci modulano i neurotrasmettitori GABA (acido gamma-aminobutirrico), che sono dei neurotrasmettitori inibitori e il glutammato, oltre a stabilizzare i canali ionici delle cellule nervose, così da ridurre l'eccitabilità neuronale tipica dell'emicrania^{56, 60}.

Il topiramato ha un meccanismo d'azione multiplo: facilita l'azione del GABA, stabilizzando i circuiti neuronali per prevenire l'insorgenza delle crisi emicraniche e inoltre blocca i canali del sodio e del calcio voltaggio-dipendenti riducendo l'ingresso degli ioni nelle cellule neuronali, così da stabilizzare le membrane neuronali e quindi inibire le depolarizzazioni anomale. Infine, agisce sui recettori del glutammato, che è un neurotrasmettitore eccitatorio, diminuendo l'iperattività^{56, 60}.

Anche il valproato presenta un'azione multipla: aumenta i livelli di GABA nel cervello, calmando i neuroni così da ridurre l'eccitabilità corticale e agisce anche sui canali del sodio e del calcio, stabilizzando così l'attività elettrica. Infine, è associato a effetti neuroprotettivi, poiché modula le vie che riducono lo stress ossidativo e l'infiammazione neuronale^{56, 60}.

Una review di Raffaelli B et al. ha mostrato prove certe ricavate da studi randomizzati in doppio cieco, che supportano l'efficacia del topiramato nel trattamento dell'emicrania. I pazienti trattati con topiramato che hanno raggiunto un tasso di risposta del 50% e una riduzione del numero di MMD sono risultati superiori a quelli trattati con placebo. I pazienti trattati con topiramato, però presentavano un rischio più elevato di sviluppare un evento avverso che portava all'interruzione del trattamento^{56, 60}.

CAPITOLO 3: RUOLO DEL CGRP NELLA FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA

1. PEPTIDE CORRELATO AL GENE DELLA CALCITONINA (CGRP)

Il Peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) è un neuropeptide formato da 37 aminoacidi appartenente alla famiglia dei peptidi correlati alla calcitonina. Esso è distribuito a livello del sistema nervoso centrale e periferico, con una concentrazione elevata nei gangli del nervo trigemino e nei neuroni sensoriali. Il CGRP svolge numerose funzioni biologiche, tra cui la regolazione della vasodilatazione, del tono vascolare e del rilascio di sostanze infiammatorie. Infatti, grazie alla sua azione vasodilatatrice, è coinvolto nel mantenimento dell'omeostasi vascolare e riveste un ruolo rilevante nella fisiopatologia dell'emicrania. Il suo rilascio sembra contribuire all'intensità del dolore e dei sintomi associati alla malattia.^{37, 43}.

Secondo Edvinsson L et al., molti studi hanno confermato che il rilascio di CGRP è aumentato durante gli attacchi di emicrania. Infatti, durante l'attacco sembra che il CGRP venga rilasciato dalle fibre trigeminali nel sistema trigemino-vascolare generando un'infiammazione. Questo rilascio porta alla dilatazione dei vasi intracranici e alla permeabilità della barriera ematoencefalica, facilitando così il passaggio di molecole infiammatorie e amplificando il segnale del dolore^{37, 43}.

I farmaci innovativi, tra cui gli antagonisti del recettore CGRP, gli anticorpi anti-CGRP e gli anticorpi anti-recettore CGRP, infatti, sono efficaci nella riduzione del dolore emicranico, ciò dimostra quanto questo neuropeptide abbia un ruolo importante nella fisiopatologia dell'emicrania e quindi quanto siano efficaci questi nuovi trattamenti farmacologici. I farmaci agiscono bloccando il CGRP o il suo recettore, riducendo in questo modo sia la frequenza, sia l'intensità degli attacchi, senza determinare effetti collaterali associati ai trattamenti tradizionali. Ciò ci permette di avere maggiore tollerabilità e miglioramento nella gestione dell'emicrania cronica e acuta^{37, 43} (Figura 5).

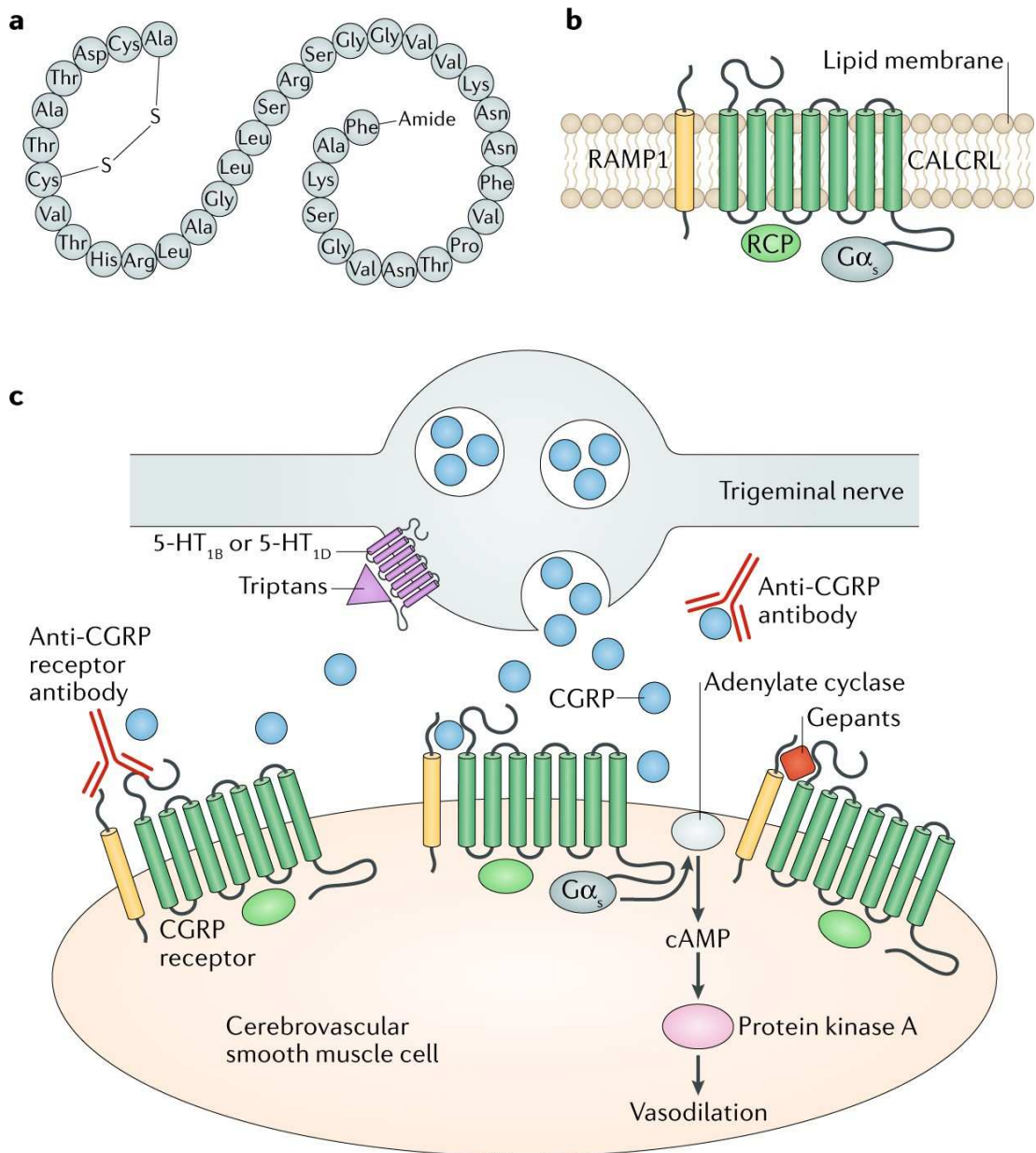


Figura 5. Componenti della trasmissione del CGRP e siti d'azione per le terapie dell'emicrania legate al CGRP (Modificata da Edvinsson L et al., 2018).

1.1. STRUTTURA MOLECOLARE DEL PEPTIDE α -CGRP E MECCANISMO D'AZIONE

Il peptide α -CGRP è un polipeptide appartenente alla famiglia dei peptidi della calcitonina (vedi Paragrafo 1). La sua struttura molecolare è formata da 4 domini (Figura 6):

1. Un segmento N-terminale formato da 7 residui, che avranno una struttura ad anello stabilizzata da un ponte disolfuro tra i residui Cys2-Cys7;
2. un' α -elica anfipatica tra i residui 8-18 (Val-Arg);
3. un dominio costituito dai residui 19-27 con ripiegamenti β o γ ;
4. un dominio C-terminale situato vicino ai residui 28-37^{37, 43}.

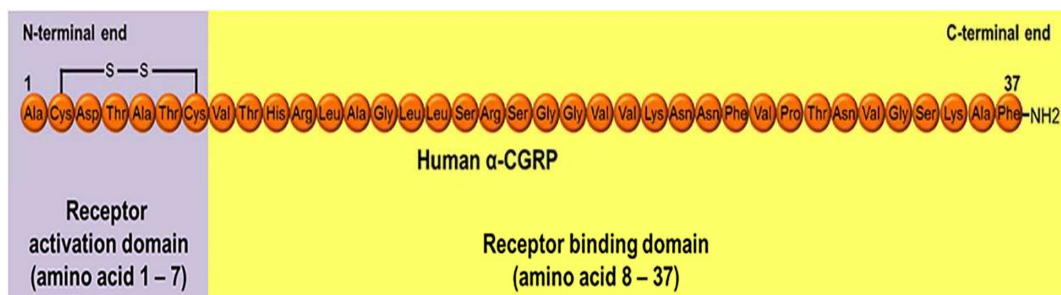


Figura 6. Sequenza peptidica di α -CGRP umano (Modificata da Ambrish K et al., 2022).

Questa struttura permette di avere stabilità e affinità di legame con diversi recettori, tra cui il recettore CGRP, i recettori dell'amilina e i recettori dell'adrenomedullina. In particolare, i due recettori che legano con alta affinità il CGRP sono: il recettore CGRP e il recettore dell'amilina (o AMY1)³⁷⁻⁴³.

Il recettore del CGRP è un recettore accoppiato a proteine G. È formato da due subunità principali: il recettore del peptide calcitonina-simile (*Calcitonin-Like Receptor* o CLR) e una proteina accessoria chiamata RAMP1 (*Receptor Activity-Modifying Protein 1*). La loro combinazione è necessaria per riconoscere e legare in modo efficace il peptide α -CGRP. Quando il CGRP si lega al suo recettore, attiva le proteine G, portando a una cascata di eventi associata a un aumento della produzione di AMP ciclico (cAMP). Questo porta all'attivazione di una serie di enzimi intracellulari, che fosforilano le proteine e attivano canali ionici, con conseguente dilatazione dei vasi sanguigni e rilascio di mediatori infiammatori^{37, 43}.

Il meccanismo d'azione del CGRP è importante nella fisiopatologia dell'emicrania. Quando rilasciato dai terminali nervosi del sistema trigemino, il CGRP si lega ai recettori sulle cellule della muscolatura liscia vascolare e sulle cellule gliali, provocando una vasodilatazione dei vasi cranici e aumentando la permeabilità vascolare. Queste risposte vascolari e infiammatorie portano all'attivazione e alla sensibilizzazione del sistema trigemino-vascolare e questo è un elemento chiave nella trasmissione del segnale doloroso durante l'emicrania. Questa duplice azione vascolare-infiammatoria rende il CGRP un importante bersaglio terapeutico, visto che il blocco dei recettori CGRP inibiscono questa catena di eventi, riducendo i sintomi dell'emicrania^{37, 43}.

1.2. RECETTORE DEL CGRP E LEGAME CGRP-RECETTORE

I recettori del CGRP appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G (o GPCR) e svolgono un ruolo importante nel mediare gli effetti del CGRP, sia a livello del sistema vascolare, sia a livello del sistema nervoso centrale e periferico^{37, 43}.

Tra i recettori che legano il CGRP con elevata affinità, spiccano il recettore CGRP e il recettore dell'amilina (o AMY1). Entrambi appartengono alla famiglia dei recettori della calcitonina, che include altri recettori capaci di interagire con il CGRP, ma con affinità inferiore^{37, 43}.

La struttura funzionale del recettore trimerico del CGRP è complessa e richiede l'interazione tra più proteine:

- Calcitonin receptor-like receptor (o CLR);
- Una proteina accessoria, *Receptor Activity-Modifying Protein 1* (o RAMP1), che modifica l'attività del recettore;
- Receptor component protein (RCP), una piccola proteina citosolica, che si lega ionicamente al CLR ed è necessaria per l'accoppiamento delle proteine G (Figura7).

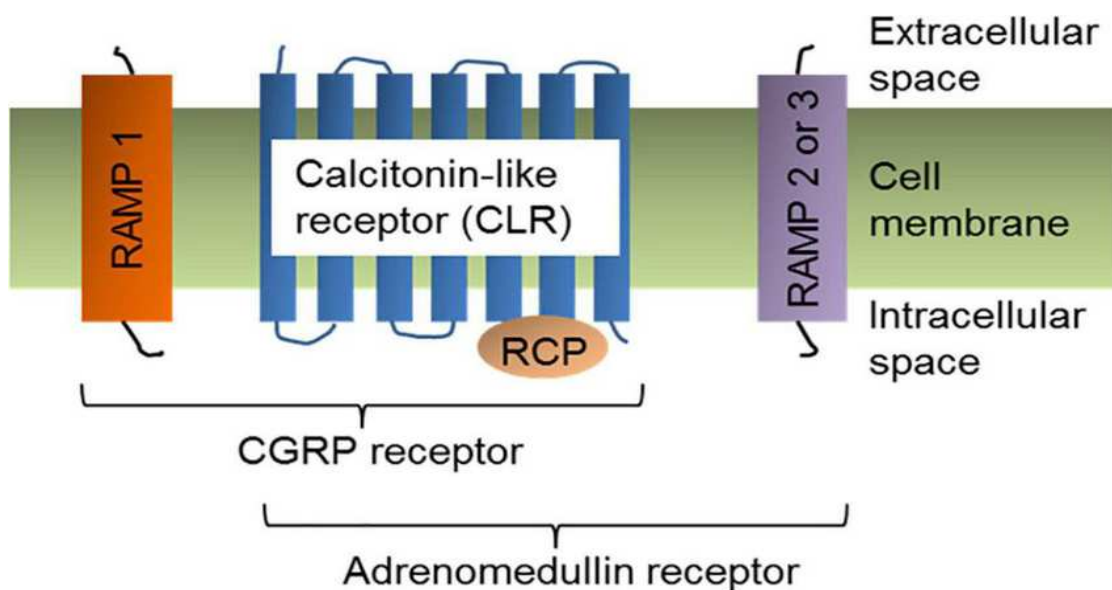


Figura 7. Struttura del recettore α -CGRP (Modificata da Ambrish K et al., 2022).

La subunità CLR esplica l'azione recettoriale, ma da sola non riesce a rispondere al CGRP; infatti, è la presenza della RAMP1 a conferire al complesso la specificità di legame per il CGRP, modulandone l'attività. Quindi, la proteina RAMP1 ha una duplice funzione: stabilizzare CLR sulla membrana cellulare e modificare il sito di legame in modo da renderlo selettivo. La formazione del complesso CLR/RAMP1 è importante, così che il recettore possa riconoscere e legare selettivamente il CGRP^{37, 43}.

Quando il CGRP si lega al recettore CLR/RAMP1, inizia una cascata di segnali intracellulari mediata dalle proteine Gs, che porta all'accumulo di cAMP nelle cellule bersaglio. Questo agisce da secondo messaggero, stimolando una serie di risposte cellulari, tra cui la vasodilatazione, la modulazione del rilascio di neurotrasmettitori e l'attivazione di vie infiammatorie. Questa doppia mediazione della vasodilatazione e dell'infiammazione a livello nervoso rende il recettore del CGRP un elemento importante nella fisiopatologia dell'emicrania, essendo queste le vie coinvolte nell'amplificazione del dolore^{37, 43} (Figura 8).

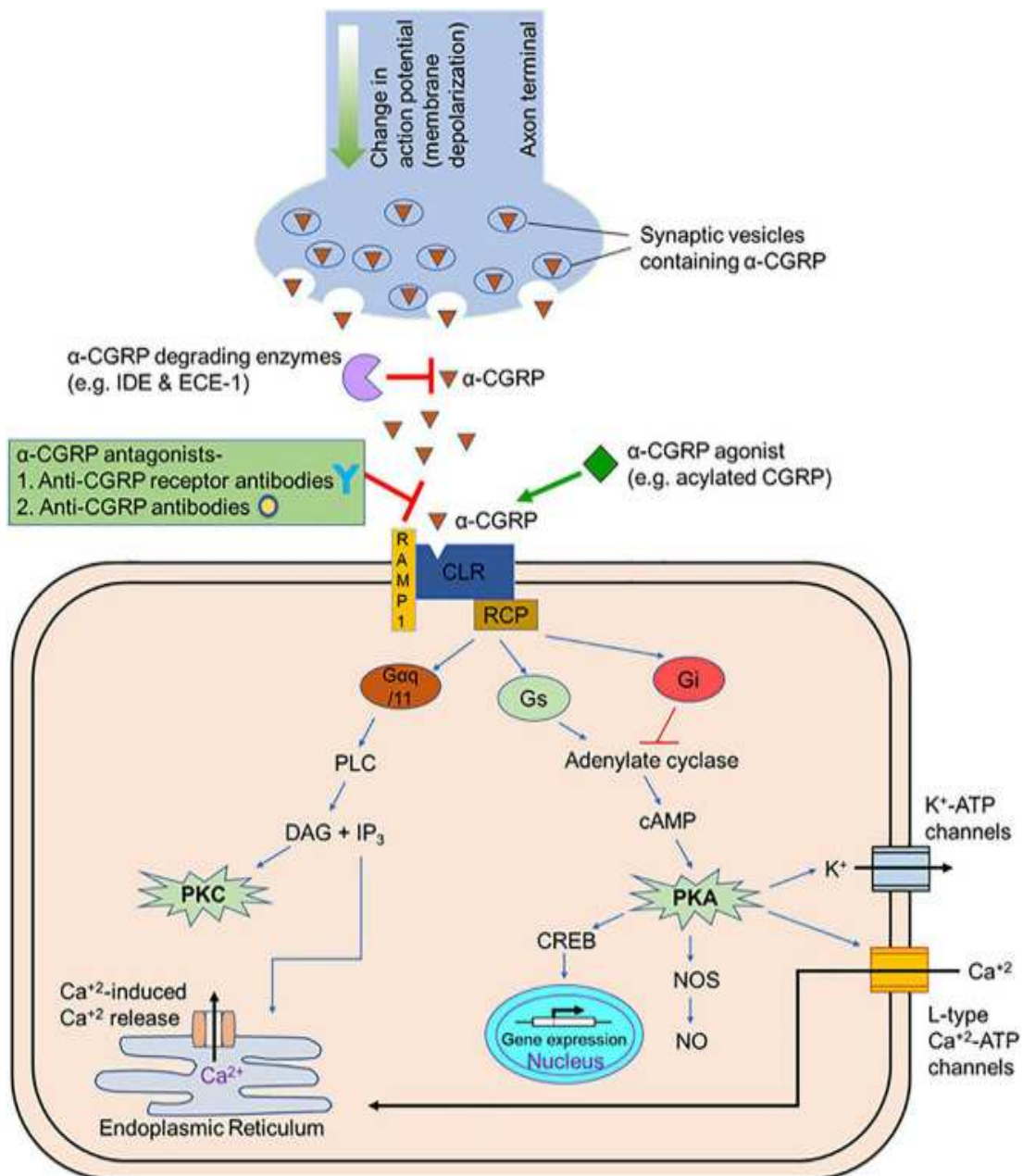


Figura 8. Rilascio e meccanismo d'azione dell' α -CGRP (Modificata da Ambrish K et al., 2022).

Il fatto che il recettore CGRP sia localizzato nei gangli del nervo trigemino e sui vasi sanguigni intracranici è importante per sottolineare il suo ruolo nella fisiopatologia dell'emicrania. L'attivazione di questi recettori sulle cellule muscolari lisce dei vasi cranici aumenta la dilatazione vascolare, mentre sui neuroni sensoriali del trigemino semplifica il rilascio dei mediatori dell'infiammazione e facilita i circuiti di segnalazione del dolore^{37, 43}.

Il recettore del CGRP è quindi un bersaglio terapeutico fondamentale: i farmaci antagonisti del CGRP e dei suoi recettori, come gli anticorpi monoclonali e i piccoli inibitori molecolari, riescono a bloccare questi segnali interferendo con il sistema di attivazione del dolore e prevenendo la sensibilizzazione a livello dei neuroni. Tutto questo rende il recettore del CGRP un obiettivo importante per le terapie antiemicraniche, con benefici clinici significativi per i pazienti^{37, 43}.

Oltre al recettore CLR/RAMP1, vi è un altro recettore appartenente sempre alla famiglia dei recettori della calcitonina capace di interagire con il CGRP, ovvero il recettore dell'amilina (o AMY1). Infatti, la proteina RAMP1 può associarsi al recettore della calcitonina (Calcitonin Receptor, CTR) per formare il recettore dell'amilina, che è molto sensibile al CGRP. Questo recettore ha ricevuto particolare attenzione per via della sua localizzazione in siti anatomici rilevanti per il dolore craniofacciale, suggerendo un ruolo significativo nella patogenesi dell'emicrania. Inoltre, combinazioni alternative di CLR o CTR con diverse proteine RAMP possono generare ulteriori recettori capaci di rispondere ai peptidi della famiglia CGRP, ampliando così la complessità funzionale di questa via biologica^{37, 43}.

Oltre a questi due recettori, anche RAMP2 e RAMP3 in associazione con il CLR possono generare recettori con caratteristiche di legame differenti (Figura 7). Tuttavia, solo il CLR/RAMP1 mostra elevata affinità e specificità per il CGRP, diventando il target principale per i nuovi trattamenti antiemicranici. L'anticorpo monoclonale Erenumab, è un inibitore del recettore del CGRP e ha dimostrato di essere efficace nel bloccare l'attivazione di queste vie prevenendo così la cascata di eventi tipica del dolore e della sensibilizzazione neuronale nell'emicrania^{37, 43}.

2. CGRP ED EMICRANIA

Come mostrato nel Capitolo 3 - Paragrafo 1, il Peptide correlato al gene della calcitonina è un neuropeptide fondamentale nella fisiopatologia dell'emicrania. Questa condizione neurologica debilitante è caratterizzata da episodi di dolore pulsante associati spesso a nausea, fotofobia e fonofobia. Il CGRP è rilasciato in grandi quantità durante un attacco, dimostrando un ruolo diretto nel provocare le risposte neurovascolari e infiammatorie tipiche della malattia^{37, 43}.

Normalmente il CGRP è coinvolto nella regolazione del tono vascolare e nel mantenimento di una corretta perfusione sanguigna, in particolare a livello delle arterie cerebrali e delle meningi, dove ha un effetto vasodilatatore. Durante l'attacco emicranico, il CGRP viene rilasciato dalle terminazioni nervose trigeminali e innesca una risposta esagerata, che porta all'attivazione di meccanismi di vasodilatazione e neuroinfiammazione. Questi sensibilizzano i neuroni che portano ad un aumento della trasmissione del segnale doloroso al SNC. Una loro attivazione porta ad un aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica, semplificando il passaggio dei mediatori infiammatori, i quali aumenteranno la risposta dolorosa contribuendo a cronicizzare l'emicrania^{37, 43}.

L'importanza del CGRP nella patogenesi dell'emicrania è stata confermata da vari studi clinici. Secondo Edvinsson L et al., gli antagonisti del recettore CGRP, gli anticorpi anti-CGRP e anti-CGRP receptor si sono dimostrati efficaci per alleviare il dolore dell'emicrania, supportando quindi l'ipotesi che il CGRP abbia un ruolo fondamentale nella fisiopatologia della malattia. Il CGRP ha dimostrato di essere uno dei bersagli terapeutici più efficaci e selettivi, poiché la sua modulazione non altera in modo significativo altre funzioni del SNC, riducendo il rischio di effetti collaterali rispetto ai trattamenti classici. Questa selettività terapeutica ha portato allo sviluppo di nuove classi di farmaci antagonisti del recettore CGRP, i Gepanti, che rappresentano un'evoluzione degli anticorpi monoclonali anti-CGRP^{37, 43}.

2.1 RILASCIO DI CGRP DURANTE UN ATTACCO EMICRANICO

Nel paziente emicranico, il principale meccanismo che determina l'insorgenza della crisi è il rilascio del CGRP dalle terminazioni nervose del sistema trigeminale. Questo sistema innerva le meningi e i vasi sanguigni intracranici, giocando un ruolo importante nella trasmissione del dolore. Il rilascio di CGRP avviene principalmente a livello delle fibre nervose perivascolari, dove il peptide agisce come un potente vasodilatatore espandendo le arterie meninge e cerebrali. Si verifica quindi un aumento del flusso sanguigno cerebrale e un aumento della sensibilizzazione dei recettori del dolore, amplificando così l'attacco emicranico^{37, 43}.

Edvinsson L. et al. ha mostrato, basandosi su numerosi studi, che il rilascio del peptide correlato al gene della calcitonina aumenta significativamente durante gli attacchi acuti, sia nei pazienti con emicrania episodica, che cronica. In particolare, è stato osservato che il CGRP è rilasciato in risposta all'attivazione anomala del sistema trigemino-vascolare. Questo fenomeno porta alla liberazione sia di neurotrasmettitori eccitatori, sia di mediatori chimici dell'infiammazione come citochine pro-infiammatorie e sia all'attivazione delle cellule gliali, amplificando così ulteriormente il dolore⁴³.

E' importante anche la reversibilità di questo fenomeno: in molti pazienti infatti, i livelli nel plasma di CGRP tornano normali alla fine dell'attacco, dimostrando che il CGRP non sia solo un marcatore dell'attività emicranica, ma anche un mediatore che causa la patologia. Questo dato ha portato allo sviluppo di farmaci mirati contro il CGRP o il suo recettore, che si sono dimostrati efficaci nel prevenire e/o interrompere gli attacchi emicranici bloccandone il rilascio o l'azione del peptide^{37, 43} (Figura 9).

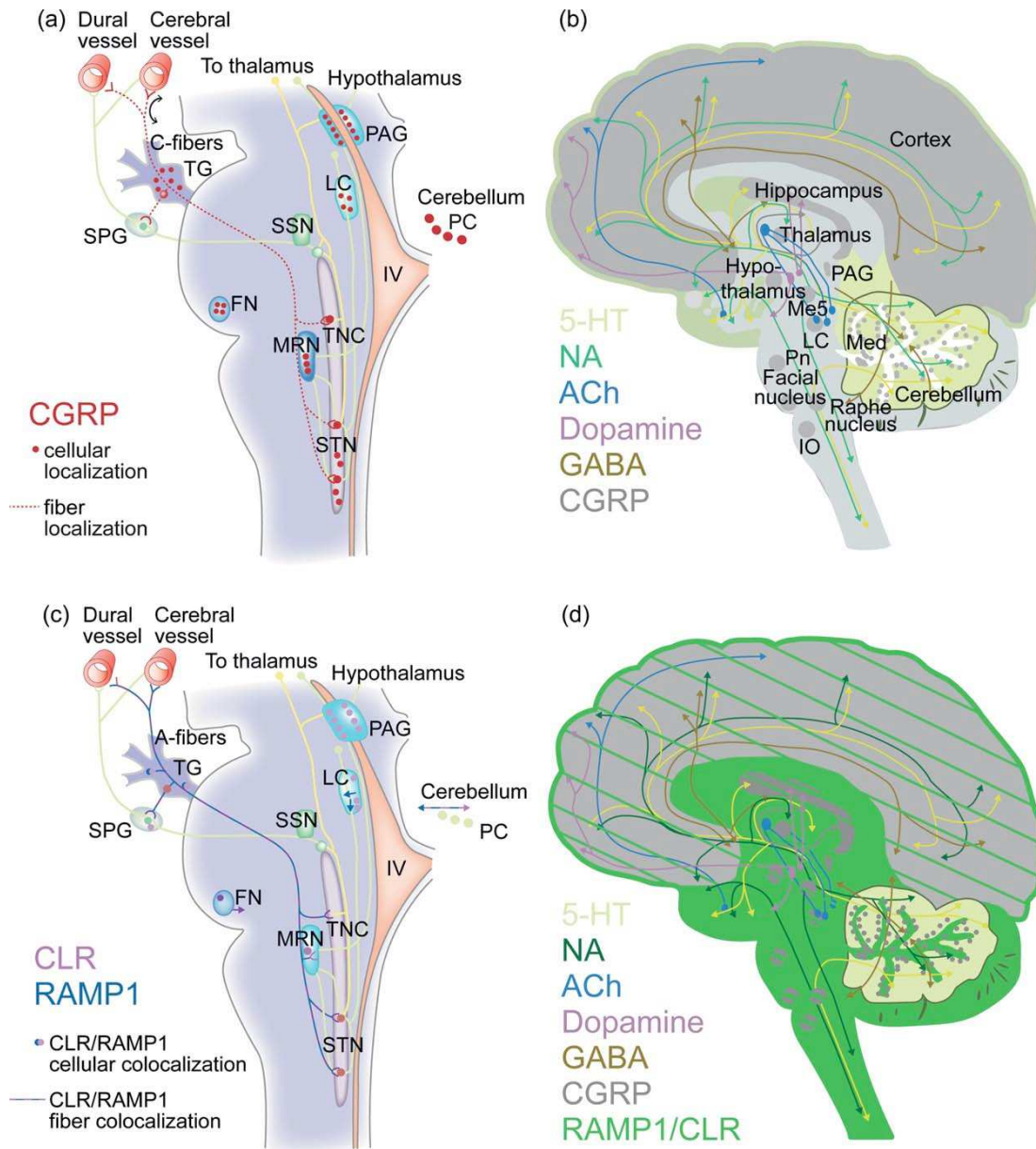


Figura 9. Panoramica della distribuzione di CGRP, CLR e RAMP1 nel sistema vascolare trigeminale (Modificata da Edvinsson et al., 2018).

2.2 INIBIZIONE DEL CGRP COME POSSIBILE OPPORTUNITA' TERAPEUTICA

L'identificazione del CGRP come mediatore nella fisiopatologia dell'emicrania ha portato allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Infatti, l'inibizione del CGRP o del suo recettore è un'opportunità terapeutica rivoluzionaria per la gestione dell'emicrania, poiché consente di intervenire direttamente sui meccanismi molecolari alla base del disturbo^{37, 61}.

Secondo Goadsby PJ et al., il blocco del CGRP può ridurre in modo significativo la frequenza e l'intensità degli attacchi emicranici e questo può essere ottenuto attraverso l'utilizzo di anticorpi monoclonali, che sono in grado di neutralizzare il CGRP o il suo recettore, oppure attraverso l'utilizzo di piccole molecole antagoniste del recettore del CGRP, i Gepanti. L'anticorpo monoclonale Erenumab è stato sviluppato per bloccare il recettore del CGRP, mentre gli anticorpi monoclonali come il Fremanezumab, il Galcanezumab e l'Eptinezumab sviluppati per legare e neutralizzare il CGRP. In entrambi i casi viene inibita l'attivazione delle vie neurovascolari e infiammatorie durante un attacco emicranico. Invece, i gepanti come l'Urogepant, l'Aterogepant e il Rimegepant, sono antagonisti del recettore del CGRP, utilizzati negli attacchi acuti o nei trattamenti di profilassi^{37, 61}.

Rispetto alle terapie classiche, che spesso determinano effetti collaterali a causa dell'azione generalizzata sul SNC o sul sistema cardiovascolare, i farmaci che inibiscono il CGRP sono mirati e non interferiscono con i processi fisiologici si traduce in un'elevata sicurezza, rendendoli adatti nella prevenzione e nel trattamento acuto dell'emicrania^{37, 61}.

Il costo elevato degli anticorpi monoclonali e la necessità di un trattamento continuativo possono rappresentare un fattore limitante. Inoltre, il CGRP svolge ruoli fisiologici fondamentali, come il mantenimento dell'omeostasi cardiovascolare, e un'inibizione prolungata di questa molecola potrebbe comportare effetti collaterali. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci ne confermano il loro valore come una delle opzioni più rilevanti nella gestione dell'emicrania.

2.3 I GEPANTI: PRIMI ANTAGONISTI DEL RECETTORE CGRP

I Gepanti rappresentano una nuova classe di farmaci antagonisti del recettore del CGRP, sviluppati per il trattamento dell'emicrania. Queste molecole sono state progettate per bloccare in modo selettivo il recettore del CGRP, così da impedire la cascata di eventi neurovascolari e infiammatori tipici dell'attacco emicranico. Rispetto agli anticorpi monoclonali, i gepanti hanno caratteristiche distintive, come una rapida azione e una somministrazione per via orale, che li rende adatti soprattutto nel trattamento acuto dell'emicrania³⁷.

Il primo farmaco appartenente a questa classe è il rimegepant, un antagonista del recettore del CGRP, che viene somministrato per via orale. In uno studio di Lipton RB et al. multicentrico, in doppio cieco, di fase 3, è stato assegnato il farmaco in modo casuale in adulti con almeno un anno di storia di emicrania e da due a otto attacchi moderati o gravi al mese. A essi sono stati somministrati 75 mg di rimegepant per via orale o placebo. Questo studio ha dimostrato come il trattamento di un attacco d'emicrania con il rimegepant ha determinato una percentuale maggiore di pazienti liberi dal dolore e dal sintomo più fastidioso rispetto al placebo. Grazie ai risultati positivi ottenuti, che hanno dimostrato una significativa riduzione del dolore e dei sintomi associati all'emicrania entro due ore dalla somministrazione, il farmaco è stato approvato per l'uso clinico, ⁶².

Altri gepanti, come ubrogepant e atogepant, hanno dimostrato un'efficacia significativa sia nel trattamento acuto, sia nella prevenzione degli attacchi emicranici grazie alla loro azione antagonista sui recettori del CGRP. Dopo l'approvazione dell'ubrogepant nel 2019, è stato condotto lo studio PRODROME, un trial di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto presso 75 centri negli Stati Uniti, che ha evidenziato come sia efficace e ben tollerato quando somministrato durante la fase prodromica dell'attacco emicranico, garantendo un rapido sollievo.

L'atogepant, approvato nel 2021, è invece indicato per il trattamento preventivo dell'emicrania. Lo studio PROGRESS, un trial di fase 3 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 12 settimane, includendo anche i pazienti che abusano di farmaci sintomatici, ha valutato l'efficacia dell'atogepant nella prevenzione dell'emicrania cronica e i risultati hanno confermato che è altamente efficace e ben tollerato, rappresentando una valida opzione terapeutica per la gestione a lungo termine dell'emicrania cronica^{63, 64}.

Uno dei principali vantaggi dei gepanti è la loro sicurezza, poiché non interagendo con i recettori della serotonina, come fanno i triptani, si evitano effetti collaterali cardiovascolari, rendendoli un'ottima opzione terapeutica per i pazienti con patologie cardiache. Rispetto agli anticorpi monoclonali, che richiedono somministrazioni parenterali periodiche, i gepanti offrono una modalità di trattamento più tollerata (dose orale)^{37, 62-64}.

L'uso dei gepanti è comunque limitato, dato che la loro durata d'azione è più breve rispetto agli anticorpi monoclonali, portando a dosaggi ripetuti in caso di attacchi prolungati o frequenti. Inoltre, sebbene ben tollerati, alcuni studi hanno riportato effetti avversi come affaticamento o nausea. Nonostante queste limitazioni, i gepanti rappresentano un importante passo nella gestione dell'emicrania, ampliandone il panorama terapeutico^{37, 62-64}.

CAPITOLO 4: ANTICORPI MONOCLONALI COME NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

1. GLI ANTICORPI MONOCLONALI

Gli anticorpi monoclonali (o mAbs) sono una classe importante di biomolecole terapeutiche, che nella medicina moderna vengono utilizzati in oncologia, nel trattamento di patologie autoimmuni e, più recentemente, nel trattamento di patologie neurologiche, come l'emicrania. Questi anticorpi sono prodotti in laboratorio utilizzando tecniche di ingegneria genetica, che consentono di ottenere molecole specifiche per un singolo antigene, garantendo un'elevata selettività e provocando una risposta biologica che può variare a seconda del bersaglio. Il termine "monoclonale" è riferito al fatto, che essendo degli anticorpi creati in laboratorio, sono dei cloni⁶⁵.

La produzione degli anticorpi monoclonali è un processo altamente specifico. Normalmente vengono generati dalla fusione di linfociti B murini con plasmacellule, creando ibridomi capaci di produrre anticorpi in modo stabile. Le tecnologie moderne, che permettono l'utilizzo di anticorpi umanizzati o anticorpi completamente umanizzati, hanno permesso di superare i limiti di immunogenicità osservati nei mAbs murini⁶⁵ (Figura 10).

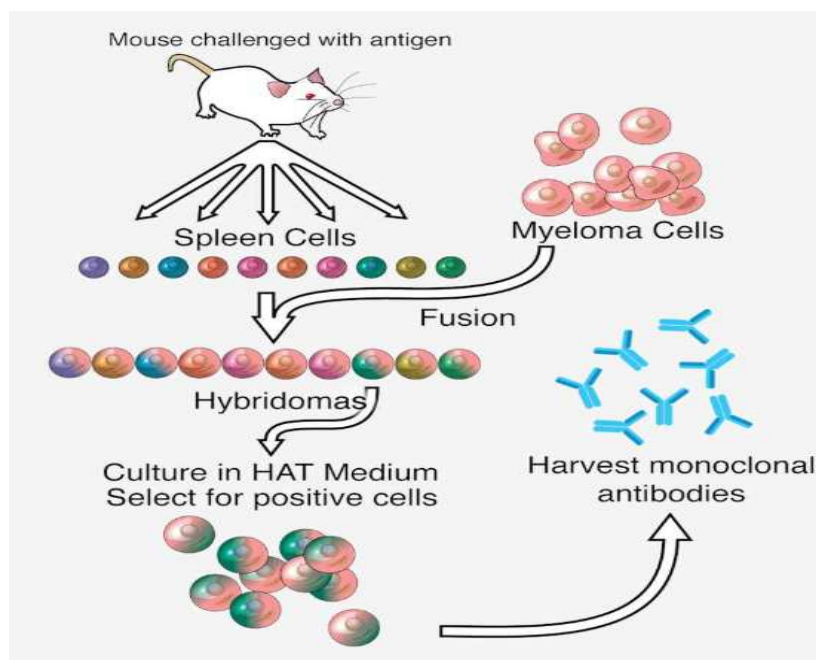


Figura 10. Rappresentazione generale del metodo utilizzato per produrre anticorpi monoclonali (Immagine prodotta da NHI-National Institutes of Health)

Come terapia, gli anticorpi monoclonali hanno un'elevata specificità e tollerabilità. Proprietà intrinseche come la lunga emivita plasmatica e la capacità di essere mirati, rappresentano un vantaggio rispetto alle terapie tradizionali. Inoltre, la versatilità di progettazione permette lo sviluppo di anticorpi con funzioni diverse: antagonisti, agonisti o vettori⁶⁵.

Nell'emicrania, i mAbs hanno rivoluzionato il trattamento tradizionale sotto diversi aspetti, rappresentando una svolta significativa nella gestione di questa patologia, poiché agiscono selettivamente su target molecolari specifici come il CGRP o il suo recettore. Ciò ha dimostrato un'efficacia nel ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi, rivoluzionando il trattamento di questa patologia⁷.

Le caratteristiche strutturali e le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei mAbs saranno discusse nei successivi paragrafi.

1.1 STRUTTURA MOLECOLARE DEI mAbs

Gli anticorpi monoclonali (o mAbs) sono glicoproteine di grandi dimensioni, che fanno parte della famiglia delle immunoglobuline, caratterizzate da una struttura specifica e complessa. Questa garantisce il riconoscimento selettivo dell'antigene bersaglio, attivando le risposte biologiche associate⁶⁵.

Ogni anticorpo monoclonale è composto da quattro catene polipeptidiche: due catene leggere (o light chains) e due catene pesanti (o heavy chains), legate tra loro mediante ponti disolfuro. La disposizione di queste catene forma una struttura a "Y", in cui si distinguono due regioni principali:

- La regione variabile (*fragment antigen-binding* o Fab), nell'estremità dei bracci della "Y", lega in modo specifico l'antigene. È caratterizzata da una grande diversità a causa dei segmenti ipervariabili chiamati *complementarity-determining regions* (o CDRs), che definiscono l'affinità e la specificità per l'antigene;
- La regione costante (*fragment crystallizable* o Fc), nel gambo della "Y", interagisce con i recettori Fc sulle cellule immunitarie e con il sistema del complemento. Questa regione determina l'effetto biologico dell'anticorpo, come l'attivazione della fagocitosi, la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) o la citotossicità mediata dal complemento (CDC)⁶⁵.

Dal punto di vista biochimico, i mAbs possono essere classificati in base alla loro origine e progettazione molecolare in: murini, chimerici, umanizzati o completamente umani. La distinzione dipende dalla proporzione di sequenze amminoacidiche umane presenti nella struttura, che permette di ridurre l'immunogenicità e migliorare la tollerabilità clinica. Un altro elemento importante è la glicosilazione della regione Fc, che influenza la stabilità, la solubilità e la funzionalità dell'anticorpo. Per esempio, la glicosilazione può modulare l'interazione con i recettori Fcγ, alterando a sua volta la capacità dell'anticorpo di attivare le risposte immunitarie effettrici. Una comprensione dettagliata della struttura molecolare è fondamentale per ottimizzare gli anticorpi monoclonali, in modo da renderli efficaci e sicuri^{65, 66}.

1.2 PROPRIETA' FARMACODINAMICHE E FARMACOCINETICHE DEI mAbs

Gli anticorpi monoclonali si distinguono sia dal punto di vista farmacodinamico, sia farmacocinetico, presentando caratteristiche uniche rispetto alle piccole molecole tradizionali. Grazie a queste peculiarità sono strumenti terapeutici ideali per diverse patologie, tra cui l'emicrania⁶⁷ (Figura 11).

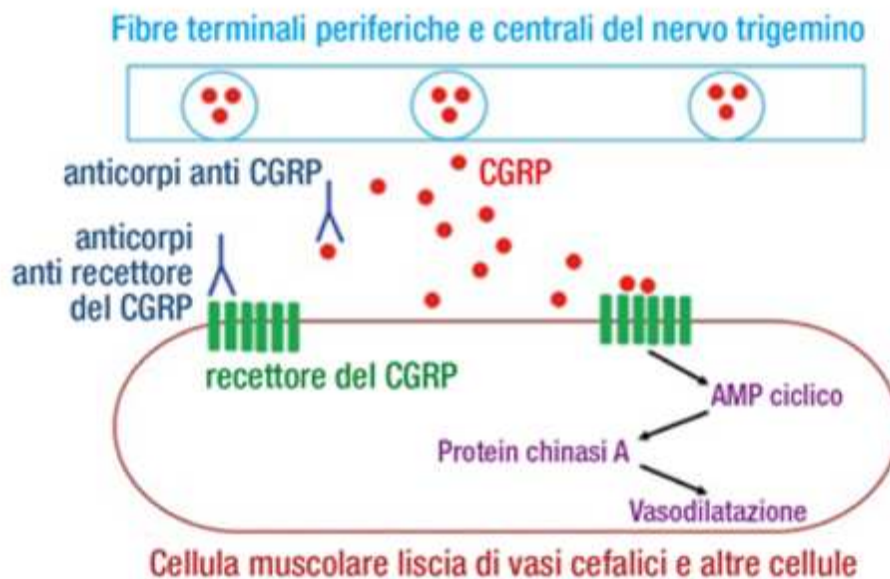


Figura 11. Meccanismo d'azione degli anticorpi monoclonali che bloccano l'azione del CGRP.

Dal punto di vista farmacodinamico, i mAbs, grazie all'elevata specificità verso target molecolari, si legano a livello dei determinanti antigenici, su recettori cellulari o altre molecole bersaglio. Questa interazione può portare a vari obiettivi: inibire una via di segnalazione, neutralizzare un agente patogeno o promuovere la distruzione cellulare mediata dal sistema immunitario. Per esempio, nel trattamento dell'emicrania gli anticorpi monoclonali sono diretti contro il CGRP o il suo recettore. Questi bloccano selettivamente l'azione del neuropeptide, riducendo così la trasmissione nocicettiva senza alterare altre vie fisiologiche^{7, 67}.

Dal punto di vista farmacocinetico, essendo i mAbs farmaci di natura proteica, hanno caratteristiche particolari; infatti, sono somministrati principalmente per via parenterale (intravenosa o sottocutanea), poiché essendo proteine di grosse dimensioni, non riuscirebbero a essere assorbite attraverso le mucose. Entrati in circolo, i mAbs mostrano un'elevata stabilità plasmatica grazie ad alcune caratteristiche, come elevata resistenza alla degradazione enzimatica e lunga emivita, spesso compresa tra le 2 e le 4 settimane. Questo è dovuto soprattutto al ricircolo mediato dal recettore FcRn (*neonatal Fc receptor*), che ha il compito di proteggere gli anticorpi monoclonali dalla degradazione lisosomiale⁶⁷.

Viste le dimensioni degli anticorpi monoclonali, il volume di distribuzione di questi è solitamente basso e limitato al compartimento vascolare ed extracellulare. Questa caratteristica riduce il rischio di interazioni non specifiche con i tessuti che non rappresentano dei potenziali bersagli. Tuttavia, fattori quali la presenza di recettori specifici o la natura stessa dell'antigene bersaglio, possono influenzare il legame e il metabolismo degli anticorpi. Inoltre, la clearance dei mAbs avviene mediante processi intracellulari mediati dall'endocitosi recettore-dipendente o dalla proteolisi sistemica⁶⁷.

Tutte queste caratteristiche fanno dei mAbs una classe di farmaci molto efficace e di lunga durata, con somministrazioni poco frequenti che permettono un miglioramento dell'aderenza terapeutica riducendo gli effetti collaterali a livello sistemico. Capirne le capacità farmacodinamiche e farmacocinetiche è fondamentale per migliorarne l'uso clinico, in modo da sviluppare nuove molecole.

2. ANTICORPI ANTI CGRP RECEPTOR E ANTI CGRP

Gli anticorpi monoclonali che agiscono sulla via del peptide correlato al gene della calcitonina sono un'innovazione per la prevenzione e gestione dell'emicrania. Questa classe di farmaci modula in modo selettivo una delle principali vie pato-fisiologiche della malattia, interrompendo la trasmissione del segnale del dolore senza interferire con altre funzioni fisiologiche⁶⁸.

La famiglia di anticorpi monoclonali anti-CGRP comprende due sottogruppi principali differenziati dal loro bersaglio specifico:

- Anticorpi anti CGRP-receptor: bloccano direttamente il recettore del CGRP impedendone l'attivazione. L'unico rappresentante approvato di questa categoria è l'Erenumab, un anticorpo monoclonale completamente umano. Questo approccio garantisce un'azione specifica sul recettore senza interferire con altre molecole.
- Anticorpi anti-CGRP: si legano al neuropeptide stesso, neutralizzandolo e impedendogli di interagire con il suo recettore. Gli anticorpi anti-CGRP includono il Fremanezumab, il Galcanezumab e l'Eptinezumab. Differiscono tra loro per le proprietà farmacocinetiche, ma condividono un'elevata efficacia clinica e un profilo di sicurezza favorevole⁶⁸.

A livello farmacologico entrambe le strategie risultano efficaci nella prevenzione dell'emicrania sia episodica, sia cronica, riducendo gli attacchi e migliorando la qualità di vita dei pazienti. Tuttavia, differenze nel meccanismo d'azione, nella farmacocinetica e nelle modalità di somministrazione possono influenzare sia la scelta terapeutica, che la scelta tra anti CGRP-receptor e anti-CGRP, che dipendono dalla tollerabilità, dalla frequenza di somministrazione e soprattutto dalle caratteristiche del paziente⁶⁸.

2.1 ANTI-CGRP RECEPTOR: ERENUMAB

Gli anticorpi anti CGRP-receptor agiscono bloccando selettivamente il recettore del CGRP. Questo tipo di terapia, anziché neutralizzare direttamente il peptide correlato al gene della calcitonina, impedisce l'attivazione del recettore e, di conseguenza, le risposte biologiche che portano alla vasodilatazione e all'infiammazione neurogena. Questo meccanismo interferisce in modo mirato con la patogenesi dell'emicrania, riducendo gli episodi senza alterare le altre funzioni fisiologiche⁶¹ (Figura 12).

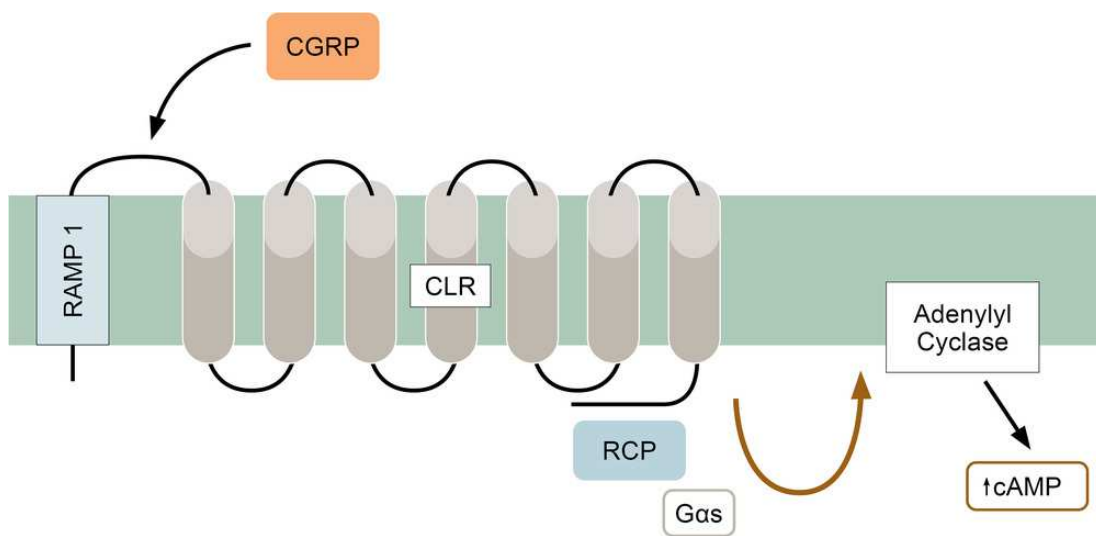


Figura 12. Componenti del recettore del CGRP e il percorso del segnale dall'RCP (proteina componente del recettore) al sistema dell'adenilato ciclasi (Modificata da Edvinsson, 2022).

L'erenumab è un anticorpo monoclonale interamente umano sviluppato specificamente per il trattamento preventivo dell'emicrania. Il suo meccanismo d'azione si basa sul blocco selettivo del recettore del CGRP: l'erenumab si lega al recettore senza interferire direttamente con il CGRP. In questo modo, interrompe la trasmissione del segnale nocicettivo di questa via molecolare, senza influenzare altre molecole della famiglia della calcitonina⁶¹.

A livello farmacologico, l'erenumab viene somministrato a livello sottocutaneo una volta al mese, modalità ottima per aumentare l'aderenza terapeutica. Dopo la somministrazione, dimostra avere una lunga emivita (tra 28 e 31 giorni), consentendo una copertura terapeutica efficace e somministrazione meno frequente. La farmacocinetica è lineare e dose-dipendente, con un picco di concentrazione entro 4-6 giorni dalla somministrazione. L'eliminazione avviene tramite catabolismo proteico, senza coinvolgere le vie metaboliche epatiche o renali, il che da un vantaggio per l'assunzione nei pazienti con problemi di insufficienza epatica o renale⁶¹.

Gli studi clinici di fase III, come i trial ARISE e STRIVE, hanno dimostrato l'efficacia di erenumab nella riduzione della frequenza degli attacchi emicranici in pazienti con emicrania episodica e cronica. Nei pazienti sottoposti a trattamento è stata osservata una riduzione degli attacchi mensili rispetto al placebo, con benefici evidenti fin dal primo mese di trattamento. Inoltre, l'erenumab ha mostrato un impatto positivo su parametri come la qualità di vita e una riduzione dell'uso di farmaci sintomatici^{69, 70} (Figura 13).

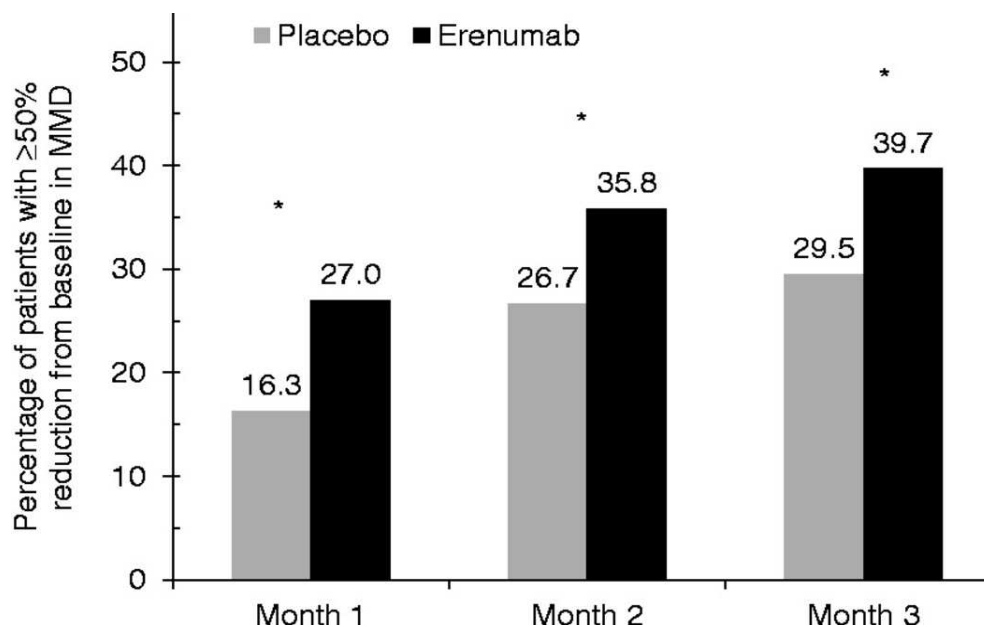


Figura 13. Tassi di risposta nel tempo. Proporzioni di pazienti che hanno ottenuto una riduzione $\geq 50\%$ dei giorni mensili di emicrania (MMD) rispetto al basale durante la fase di trattamento in doppio cieco (Modificata da Dodick et al., 2018).

Il profilo di sicurezza di erenumab è risultato favorevole nella maggior parte dei casi. Gli effetti collaterali più comuni includevano reazioni locali nel sito di iniezione, stipsi e, in alcuni casi, eventi cardiovascolari minori, come per esempio l'ipertensione transitoria. La tollerabilità è risultata elevata, rendendolo una valida opzione terapeutica anche per pazienti che presentano delle comorbidità^{69, 70}.

Quindi, l'erenumab rappresenta ad oggi un'innovazione significativa nella gestione dell'emicrania, grazie alla sua elevata specificità, efficacia e profilo di sicurezza favorevole, confermandosi come una delle opzioni di trattamento preventivo più promettenti per l'emicrania.

2.2 ANTI-CGRP: FREMANEZUMAB, GALCANEZUMAB ED EPTINEZUMAB

Gli anticorpi monoclonali anti-CGRP rappresentano una terapia innovativa nella prevenzione dell'emicrania, con l'obiettivo di bloccare l'attivazione di una delle principali vie pato-fisiologiche della malattia. Rispetto agli anti CGRP-receptor, questi farmaci si legano direttamente al peptide correlato al gene della calcitonina, neutralizzandolo prima che possa interagire con il suo recettore, così da impedire l'attivazione dei segnali nocicettivi responsabili degli attacchi. Ciò rende questi farmaci altamente specifici, riducendo anche il rischio di effetti collaterali indesiderati⁶¹.

I principali anticorpi monoclonali facenti parte di questa categoria sono: il fremanezumab, il galcanezumab e l'eptinezumab. Sebbene il meccanismo d'azione sia lo stesso per tutti e tre, presentano differenze a livello della struttura molecolare, della modalità di somministrazione e della frequenza di dosaggio, dando così ai neurologi la possibilità di prescrivere il trattamento più personalizzato possibile ai pazienti con emicrania cronica⁶¹.

Di seguito le principali caratteristiche di ciascun farmaco:

- Fremanezumab: è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega con elevata affinità al CGRP, neutralizzando sia le isoforme α che le β . Viene somministrato con un'iniezione sottocutanea e ha una frequenza di dosaggio mensile o trimestrale, il che lo rende una scelta ottimale per i pazienti. Lo studio di Dodick DW et al. ha dimostrato che il fremanezumab riduce significativamente il numero di giorni di emicrania sia nella forma episodica che cronica, con un rapido inizio dell'effetto benefico. Il farmaco è solitamente ben tollerato, con gli effetti collaterali che si limitano a reazioni nel sito di iniezione.

- Galcanezumab: è un anticorpo monoclonale umanizzato specifico per il CGRP. Viene somministrato con un'iniezione sottocutanea una volta al mese (dopo una dose di carico iniziale). Gli studi clinici EVOLVE-1, EVOLVE-2 e REGAIN hanno dimostrato la sua efficacia nel prevenire l'emicrania episodica e cronica, con una riduzione media degli attacchi mensili del 50-75% nella maggior parte dei pazienti. Il galcanezumab si è inoltre rivelato utile nei pazienti con cefalea a grappolo, migliorando la qualità della vita. Gli effetti collaterali sono lievi e comprendevano reazioni locali e, a volte, stipsi.
- Eptinezumab: è un anticorpo monoclonale umanizzato, che rispetto agli altri anti-CGRP, viene somministrato per via endovenosa, con una cadenza ogni 12 settimane, permettendo così di avere una concentrazione plasmatica stabile e un rapido inizio dell'effetto terapeutico. Gli studi clinici PROMISE-1 e PROMISE-2 hanno mostrato una riduzione significativa della frequenza degli attacchi emicranici già dal primo giorno, dopo la prima somministrazione. Il profilo di sicurezza di Eptinezumab è simile agli altri anti-CGRP, con reazioni avverse limitate a cefalea transitoria e rinofaringite^{9, 61, 71-73}.

Quindi, il fremanezumab, il galcanezumab e l'eptinezumab hanno lo stesso obiettivo terapeutico, ovvero neutralizzare il CGRP, ma presentano differenze nella farmacocinetica, nella modalità di somministrazione e nella frequenza del dosaggio. Questa varietà permette di somministrare il farmaco più adatto al tipo di paziente, così da migliorare l'efficacia e l'aderenza al trattamento.

3. EPTINEZUMAB: IL PRIMO mAb A SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

L'eptinezumab ha rappresentato una svolta nella terapia preventiva dell'emicrania, essendo il primo anticorpo monoclonale anti-CGRP sviluppato per essere somministrato per via endovenosa (EV). Questo farmaco, rispetto agli altri anticorpi anti-CGRP, ha una rapidità d'azione e una capacità di raggiungere una concentrazione plasmatica ideale immediatamente dopo l'infusione, garantendo un effetto preventivo, rapido e duraturo⁶¹.

Appartiene alla classe degli anticorpi monoclonali completamente umani di tipo IgG₁ ed è progettato per legarsi con elevata affinità al CGRP in modo da neutralizzarlo prima che possa interagire con il suo recettore e innescare le vie nocicettive responsabili degli attacchi emicranici. La corretta somministrazione a livello endovenoso garantisce un'elevata biodisponibilità (quasi il 100%) e un controllo stabile della malattia nel tempo⁶¹.

Studi clinici di fase III, come il PROMISE-1 e PROMISE-2, hanno dimostrato che l'eptinezumab riduce significativamente la frequenza degli attacchi emicranici in pazienti con emicrania episodica e cronica. Benefici clinici evidenti sono stati riscontrati già dal primo giorno dopo l'infusione, dimostrandosi un farmaco unico rispetto agli altri anticorpi monoclonali, che richiedono tempo più lungo per esplicare l'effetto ottimale. Il profilo di sicurezza di Eptinezumab è risultato favorevole, con eventi avversi che si limitavano a reazioni correlate all'infusione, come cefalea o lieve rinofaringite. La tollerabilità elevata e la possibilità di una somministrazione non frequente fanno del farmaco una scelta terapeutica promettente, soprattutto in quei pazienti con forme di emicrania difficili da controllare con altre opzioni preventive^{9, 61, 73}.

3.1 STRUTTURA MOLECOLARE E MECCANISMO D'AZIONE DELL'EPTINEZUMAB

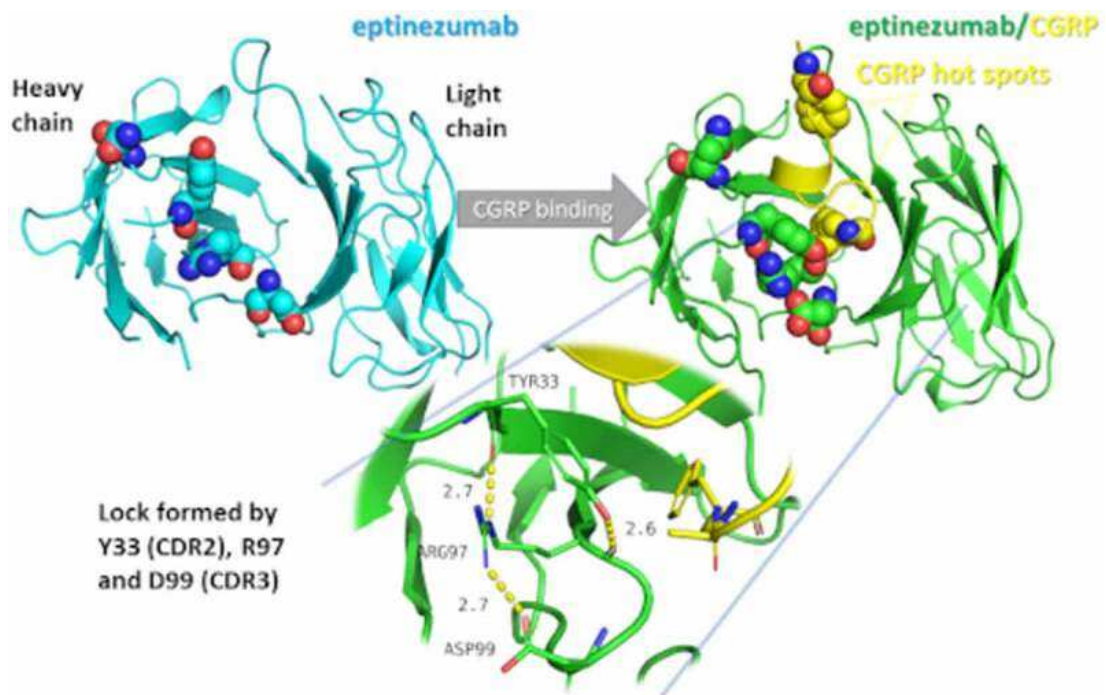


Figura 14. Struttura molecolare e meccanismo d'azione di Eptinezumab (Modificata da Laurent David et al., 2021).

L'eptinezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato appartenente alla sottoclasse delle IgG₁ kappa, progettato per inibire selettivamente l'attività del CGRP, un neuropeptide che ha dimostrato avere un ruolo centrale nella patogenesi dell'emicrania. La sua struttura quaternaria segue la configurazione tipica delle immunoglobuline:

- Due catene pesanti (*heavy chains* o HC), che includono tre domini costanti (C_H1/2/3) e uno variabile (V_H);
- Due catene leggere (*light chains* o LC), formate da un dominio costante (C_L) e uno variabile (V_L)^{74, 75}.

Le catene presentano ponti disolfuro, che le stabilizzano e conferiscono solidità strutturale, e interazioni non covalenti, che le mantengono flessibili in modo da permettere il legame con gli antigeni^{74, 75} (Figura 15).

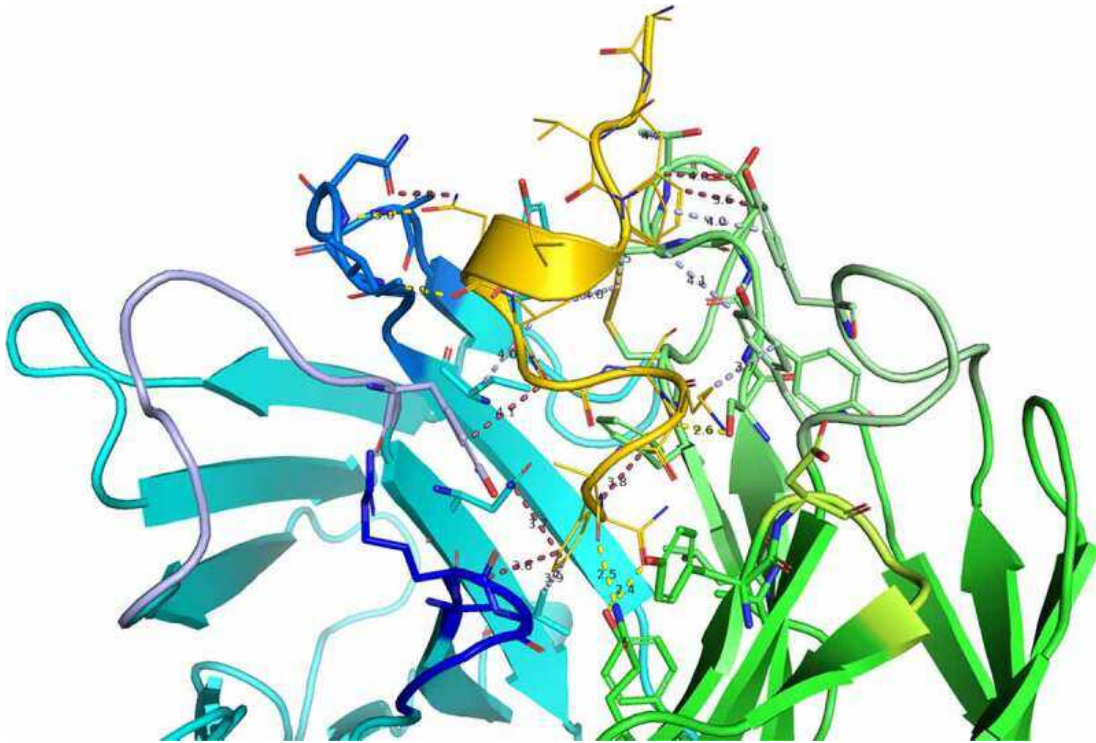


Figura 15. Interazioni tra CGRP ed eptinezumab. Legame idrogeno in giallo, contatto idrofobico in verde pallido e interazioni pi-pi nel lampone. I CDR sono colorati in modo tale che le regioni delle catene leggere siano nelle tonalità del verde e le regioni delle catene pesanti siano nelle tonalità del blu (Modificata da Laurent David et al., 2021)

La regione Fab (*Fragment antigen-binding*) è la responsabile del riconoscimento dell'antigene. È formata da entrambi i domini variabili (V_H e V_L) e dai rispettivi domini costanti (C_{H1} e C_L). Le regioni ipervariabili, definite *Complementarity Determining Regions* (o CDRs), sono presenti invece nelle porzioni V_H e V_L e sono state ingegnerizzate per permettere l'interazione con un epitopo lineare specifico situato sull'estremità N-terminale del CGRP. Questo epitopo include i residui amminoacidici critici del CGRP, e l'interazione dell'eptinezumab con questi, riesce a bloccare in modo competitivo il legame del neuropeptide al suo recettore. Questo blocco è altamente specifico sia per il CGRP- α (predominante a livello neuronale) che per il CGRP- β (prevalente nei tessuti periferici), rendendo Eptinezumab efficace in diversi contesti fisiopatologici dell'emicrania^{74, 75}.

La regione Fc (o *Fragment crystallizable*) è formata dai domini C_{H2} e C_{H3} delle catene pesanti. Ha un ruolo cruciale nella farmacocinetica del farmaco. Infatti, l'eptinezumab è in grado di sfruttare il recettore neonatale FcRn (o *Fc receptor neonatal*), utile nella prevenzione della degradazione lisosomiale degli anticorpi IgG₁, prolungandone così l'emivita nel plasma^{74, 75}.

L'eptinezumab agisce con un meccanismo diretto e competitivo, legandosi al CGRP circolante prima che quest'ultimo possa interagire con il suo recettore localizzato sui neuroni sensoriali dei gangli trigeminali e sulle cellule muscolari lisce dei vasi cranici^{74, 75}.

La sua azione permette di bloccare la trasmissione nocicettiva, prevenendo l'attivazione del recettore del CGRP. Infatti, l'eptinezumab riesce a bloccare la cascata di segnali coinvolti nell'attivazione neuronale e nella sensibilizzazione sia periferica che centrale, riuscendo così a ridurre l'intensità e la frequenza degli attacchi emicranici. Inibisce inoltre la vasodilatazione: dato che il legame al CGRP impedisce la dilatazione delle arterie craniche mediata dal neuropeptide, l'eptinezumab riesce a ridurre i sintomi vascolari associati all'emicrania^{74, 75}.

Questa azione combinata è alla base dell'efficacia dell'eptinezumab, sia nella prevenzione dell'emicrania episodica, sia nell'emicrania cronica, con un effetto rapido e persistente che si verifica subito dopo la somministrazione endovenosa. La capacità dell'eptinezumab di legarsi direttamente al CGRP per bloccarne l'attivazione, lo distingue dagli anticorpi *anti-CGRP-receptor* come Erenumab, che invece bloccano il recettore^{74, 75}.

Grazie alla struttura molecolare ottimizzata, l'eptinezumab offre un'opzione terapeutica molto specifica, con un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole. Questa caratteristica lo rende utile soprattutto nei pazienti con emicrania episodica o cronica che sono refrattari ad altri trattamenti^{74, 75}.

3.1.1 Blocco del CGRP-receptor

Sebbene l'eptinezumab non agisca direttamente sul recettore del CGRP (o *CGRP receptor*), il suo meccanismo d'azione permette di generare un blocco funzionale, che indirettamente inibisce l'attivazione del recettore, fondamentale nella fisiopatologia dell'emicrania. Il recettore CGRP è un complesso recettoriale eteromero formato da tre subunità principali:

1. CLR (*Calcitonin receptor-like receptor*): è una proteina transmembrana che rappresenta la principale unità funzionale del recettore. Contiene un dominio extracellulare N-terminale (o ECD), un dominio transmembrana a sette eliche (7-TM) e una terminazione carbossilica intracellulare. L'ECD fa da recettore per il CGRP.
2. RAMP1 (*Receptor Activity Modifying Protein 1*): è una subunità accessoria che modula la specificità di legame per il CGRP. Fa parte della famiglia delle RAMP e permette il corretto funzionamento del CLR. Il recettore CGRP principale si forma quando il CLR viene trasportato e modificato tramite la RAMP1. Combinazioni tra diversi CLR/CTR e RAMP (1, 2 e 3) generano recettori diversi, come per esempio recettori per l'amilina. Il CGRP può comunque esplicare la sua azione legandosi a recettori diversi dal CLR/RAMP1.
3. RCP (*Receptor Component Protein*): è essenziale per l'attivazione intracellulare delle vie di segnalazione a valle⁷⁶(Figura 7, Capitolo 3).

La stimolazione del recettore del CGRP da parte del peptide genera una cascata di eventi intracellulari, mediati da un aumento della concentrazione di AMP ciclico (cAMP), che porteranno a una sensibilizzazione sia periferica che centrale, oltre che a una vasodilatazione cranica⁷⁷(Figura 8, Capitolo 3).

L'eptinezumab, legandosi direttamente al CGRP che è in circolo, impedisce che questo possa interagire con il proprio recettore, interrompendo così il ciclo patologico dell'emicrania. Tale blocco permette:

- La prevenzione dell'attivazione neuronale, riducendo la trasmissione nocicettiva a partire dal sistema trigemino vascolare.
- La modulazione della sensibilizzazione centrale, bloccando la propagazione del segnale del dolore al SNC.
- La riduzione della vasodilatazione, contrastando così gli effetti vascolari periferici associati al rilascio di CGRP durante un attacco emicranico^{76, 77}.

A differenza di altri anticorpi monoclonali come l'erenumab, che bloccano direttamente questo recettore, l'eptinezumab si distingue per la sua capacità di eliminare il CGRP libero. Così facendo consente un'inibizione selettiva delle vie attivate dal CGRP senza interferire con altre funzioni fisiologiche del recettore. Inoltre, il blocco a monte previene un coinvolgimento eccessivo del recettore del CGRP, migliorando l'efficacia e la tollerabilità del trattamento.

3.1.2 Blocco del CGRP

Come visto nel Capitolo 3, il CGRP è un neuropeptide coinvolto in numerosi processi, sia fisiologici, sia patologici, legati alla modulazione del dolore e alla vasodilatazione. Esistono due isoforme del CGRP: α e β . La prima è quella più legata alla fisiopatologia dell'emicrania, mentre la seconda è prevalente soprattutto a livello dei tessuti periferici^{37, 74}.

L'eptinezumab, grazie a un legame diretto e altamente specifico con il CGRP libero circolante, impedisce a questo neuropeptide di interagire con il suo recettore. Questo blocco è una strategia terapeutica mirata a neutralizzare uno dei principali mediatori dell'emicrania senza comunque interferire con altre funzioni recettoriali^{37, 74}.

Tra i principali meccanismi fisiopatologici interrotti dal blocco del CGRP troviamo:

1. Inibizione della vasodilatazione cranica: Il CGRP ha una potente azione vasodilatatoria a livello delle arterie cerebrali e meningeali. Durante l'emicrania, un aumentato rilascio di CGRP può causare vasodilatazione, con conseguente genesi del dolore. Legandosi al CGRP circolante, l'eptinezumab previene questo effetto, mantenendo il tono vascolare.
2. Riduzione della sensibilizzazione neuronale: Il CGRP è anche un modulatore in grado di amplificare la trasmissione del segnale nocicettivo nei gangli trigeminali, così da facilitare la sensibilizzazione centrale. Bloccandolo, si riduce sia questa amplificazione, sia la frequenza e/o la gravità degli attacchi emicranici.
3. Effetti antinfiammatori: Il CGRP provoca il rilascio di mediatori pro-infiammatori nelle meningi, amplificando la percezione del dolore. Neutralizzandolo, l'eptinezumab contrasta questo processo^{37, 74}.

L'interazione diretta con il neuropeptide, quindi consente un'inibizione a monte della via patologica evitando alterazioni di altre funzioni fisiologiche del recettore del CGRP espresso in altri tessuti. Questo approccio riduce gli effetti collaterali sistemici e migliora la tollerabilità del farmaco rispetto a terapie meno specifiche. Inoltre, la somministrazione endovenosa dell'eptinezumab garantisce una rapida saturazione del CGRP circolante, con effetti già nelle prime 24 ore.

3.2 STUDI CLINICI DI EFFICACIA E SICUREZZA

L'efficacia e la sicurezza dell'eptinezumab sono state studiate in modo approfondito attraverso 2 trial clinici: PROMISE-1 e PROMISE-2. Questi studi hanno dimostrato una riduzione significativa della frequenza degli attacchi emicranici, un rapido inizio d'azione e un profilo di sicurezza favorevole, rendendo il farmaco una valida opzione per la prevenzione dell'emicrania episodica e cronica^{9, 73, 78}.

Trial PROMISE-1 (efficacia nell'emicrania episodica): lo studio PROMISE-1 ha coinvolto pazienti con emicrania tra i 18 e i 75 anni e con un'anamnesi da ≥ 12 mesi con ≤ 14 giorni di mal di testa al mese. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere dosi di 30 mg, 100 mg, 300 mg di Eptinezumab o placebo, somministrati per via endovenosa ogni 12 settimane^{9, 73, 78}.

- Risultati primari: La riduzione media dei giorni mensili di emicrania (*Monthly Migraine Days*) dopo 12 settimane è stata di 3,9 giorni per il gruppo 100 mg e di 4,3 giorni per il gruppo 300 mg, rispetto ai 3,2 giorni del placebo.
- Rapidità d'azione: I benefici clinici sono stati evidenti già nelle prime 24 ore dopo la somministrazione per via della biodisponibilità immediata del farmaco dovuta alla somministrazione endovenosa.
- Risultati a lungo termine: Il miglioramento clinico è stato mantenuto fino alla 48^a settimana, con una riduzione continua dei giorni di emicrania^{9, 73, 78}.

Trial PROMISE-2 (efficacia nell'emicrania cronica): nello studio PROMISE-2, l'efficacia di Eptinezumab è stata valutata su pazienti tra i 18 e i 65 anni con una storia di emicrania cronica ≥ 12 mesi prima dello screening e anche i pazienti che hanno sperimentato ≥ 15 a ≤ 26 giorni di cefalea e ≥ 8 giorni di emicrania durante il periodo di screening di 28 giorni. Le dosi di 100 mg e 300 mg sono state somministrate ogni 12 settimane e confrontate con placebo^{9, 73, 78}.

- Riduzione dei giorni di emicrania: I pazienti trattati con 100 mg e 300 mg hanno riportato rispettivamente un MMD di 7,7 e 8,2 giorni, significativamente superiore rispetto ai 5,6 giorni con il placebo.
- Tassi di risposta all'emicrania: entrambi i gruppi di pazienti, sia trattati con 100mg, sia trattati con 300mg di dosaggio, avevano maggiori probabilità di ottenere una risposta all'emicrania $\geq 75\%$ nelle settimane da 1 a 4 rispetto ai pazienti del gruppo placebo. Avevano inoltre maggiori probabilità di ottenere una risposta all'emicrania $\geq 75\%$ e $\geq 50\%$ nelle settimane da 1 a 12^{9, 73, 78}.

In entrambi gli studi, l'eptinezumab ha mostrato un eccellente profilo di sicurezza. Infatti:

- Eventi avversi comuni: Reazioni al sito di infusione (come dolore o eritema) sono state lievi e transitorie, simili al placebo. Altri effetti includevano nasofaringite ($\leq 6\%$) e stanchezza ($\leq 5\%$).
- Immunogenicità: La formazione di anticorpi antifarmaco (o ADA) è stata rilevata in meno dell'1% dei pazienti trattati, senza impatti significativi sull'efficacia o sulla sicurezza del farmaco.
- Assenza di eventi avversi gravi: Nessun caso di tossicità grave o effetti sistemici significativi è stato riportato, consolidando il profilo di tollerabilità del farmaco^{9, 73, 78}.

I risultati dei trial PROMISE-1 e PROMISE-2 dimostrano che l'eptinezumab è un trattamento preventivo efficace per pazienti con emicrania, con benefici rapidi e sostenuti nel tempo. La somministrazione endovenosa garantisce una rapida saturazione del CGRP in circolo e un'azione immediata rispetto agli anticorpi somministrati sottocute. Questo lo rende una scelta terapeutica adatta per pazienti con emicrania refrattaria o che necessitano di un rapido controllo della sintomatologia.

3.3 EFFETTI COLLATERALI E TOLLERABILITA'

Gli studi clinici PROMISE-1 e PROMISE-2 hanno mostrato un profilo di tollerabilità favorevole dell'eptinezumab, con bassi effetti collaterali e un tasso di interruzione del trattamento minore rispetto al placebo. Questo risultato conferma l'elevata selettività e specificità dell'anticorpo verso il CGRP^{9, 73}.

Gli eventi avversi riportati nei trial clinici sono stati per lo più di natura lieve o moderata, tra cui:

1. Reazioni al sito di infusione: Dolore o fastidio transitorio al sito di somministrazione, con un'incidenza simile al placebo.
2. Sintomi simil-influenzali: Nasofaringite e fatica in $\leq 6\%$ dei pazienti, senza portare a interruzioni della terapia.
3. Cefalea transitoria: In rari casi, i pazienti hanno riportato un lieve aumento della cefalea post-infusione, risolto spontaneamente in poche ore^{9, 73}.

I dati provenienti da studi estesi fino a 48 settimane (come il DELIVER) non hanno mostrato significative variazioni nel profilo di sicurezza:

- Immunogenicità ridotta: La formazione di anticorpi antifarmaco (o ADA) è stata rilevata in meno del 1% dei pazienti e non ha avuto impatti rilevanti sull'efficacia o sicurezza del trattamento. Questo aspetto è importante nel garantire l'efficacia del farmaco anche a lungo termine.
- Assenza di tossicità sistemica: Non sono stati osservati casi di eventi avversi gravi dovuti al trattamento, come alterazioni cardiovascolari o renali, a conferma della specificità del farmaco^{9, 73, 79}.

L'eptinezumab si è rivelato un trattamento ben tollerato, con una bassa incidenza di effetti collaterali e un'elevata sicurezza a lungo termine. La combinazione tra rapidità di azione, basso rischio di immunogenicità e un profilo di eventi avversi favorevole, fa del farmaco un'ottima scelta terapeutica per la prevenzione dell'emicrania episodica e cronica.

4. ASPETTI NORMATIVI DI EPTINEZUMAB

L'eptinezumab è un'innovazione terapeutica recente, utilizzato per la gestione dell'emicrania. È un anticorpo monoclonale umanizzato, che ha come bersaglio il neuropeptide CGRP. Oltre agli aspetti clinici e farmacologici, la regolamentazione e l'inquadramento normativo sono stati elementi essenziali per la sua introduzione nella pratica clinica.

L'approvazione normativa dell'eptinezumab nell'Unione Europea è avvenuta nel gennaio 2022, mostrando una crescente attenzione verso farmaci biologici innovativi per condizioni neurologiche ad alto impatto, come l'emicrania. L'Agenzia Europea per i Medicinali (o EMA) ha valutato il profilo di sicurezza ed efficacia del farmaco, approvandolo per il trattamento preventivo dell'emicrania negli adulti che presentano almeno quattro giorni di emicrania al mese, rendendolo il primo inibitore CGRP per via endovenosa autorizzato in questa indicazione. L'indicazione si basa su risultati derivati dagli studi clinici PROMISE-1 e PROMISE-2, che hanno dimostrato una riduzione significativa della frequenza di giorni di emicrania rispetto al placebo già a partire dal primo mese di trattamento^{d, e}.

In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (o AIFA) ha recepito l'indicazione terapeutica approvata dall'EMA, sottoponendo l'eptinezumab a una valutazione per stabilirne i criteri di rimborsabilità sotto regime del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Questo processo è culminato con la determina AIFA n. 440/2023, che ne ha definito le modalità di accesso in specifiche popolazioni di pazienti^f.

Questi contesti normativi consentono un utilizzo mirato del farmaco, offrendo anche una base per nuove direzioni terapeutiche basate sulla personalizzazione del trattamento e sulla realizzazione di nuovi farmaci biologici.

4.1 CRITERI DI RIMBORSABILITA' IN ITALIA

In Italia, i criteri di rimborsabilità per i farmaci vengono stabiliti dall'AIFA sulla base di determinati parametri clinici, economici e organizzativi. L'obiettivo di questi criteri è quello di garantire che i farmaci siano utilizzati correttamente, privilegiando i pazienti che più ne hanno bisogno e assicurando la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)^{b, f, g}.

Eptinezumab è stato approvato nel luglio 2023 per la prevenzione dell'emicrania in adulti che manifestano almeno quattro giorni di emicrania al mese. La determina AIFA n. 440/2023 regola la rimborsabilità del farmaco, includendo specifiche indicazioni per la selezione dei pazienti eleggibili. Tra i criteri principali troviamo:

- Diagnosi documentata di emicrania episodica o cronica: il paziente deve avere una diagnosi confermata da uno specialista in neurologia, secondo i criteri diagnostici internazionali (ICHHD-3).
- Refrattarietà ad almeno due classi di trattamenti profilattici tradizionali: è necessario dimostrare il fallimento o la scarsa tollerabilità ai trattamenti convenzionali come β -bloccanti, antiepilettici o antidepressivi.
- Impatto clinico significativo dell'emicrania: i pazienti devono presentare un grado di disabilità severo, misurabile tramite strumenti standardizzati^{b, f}.

Inoltre, il farmaco è somministrabile esclusivamente in ambito ospedaliero o presso centri specialistici autorizzati, per garantire un monitoraggio attento dei pazienti e ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie^{b, f}.

La sostenibilità economica è un elemento cruciale nella definizione dei criteri di rimborsabilità. L'AIFA ha valutato eptinezumab sulla base dei risultati dei trial clinici e delle analisi di *real-world evidence*, mostrando come la riduzione dei giorni di emicrania possa dimostrare una riduzione dei costi indiretti legati alla malattia, come la perdita di produttività lavorativa e il consumo di risorse.

4.2 DETERMINA AIFA N 440/2023 PER L'ANTICORPO MONOCLONALE EPTINEZUMAB

La determina AIFA n. 440/2023, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale il 20 giugno 2023, è stata fondamentale per l'introduzione dell'eptinezumab come terapia per l'emicrania cronica o severa in Italia. Con questo provvedimento, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha ufficialmente regolamentato l'immissione in commercio e la rimborsabilità del farmaco per la prevenzione dell'emicrania, con precise indicazioni per il suo utilizzo nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN)^b.

La determina stabilisce che l'eptinezumab è rimborsabile per pazienti adulti con emicrania episodica o cronica, a condizione che soddisfino criteri rigorosi di eleggibilità clinica: *«Vyepti» è indicato per la profilassi dell'emicrania negli adulti, con almeno quattro giorni di emicrania al mese, già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno sei settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno tre precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania»* (determina AIFA n. 440/2023)^b.

Oltre ai criteri di eleggibilità, la determina specifica che la somministrazione del farmaco deve avvenire solo in ospedale o in centri specializzati autorizzati. Tale requisito garantisce un monitoraggio clinico preciso, ottimizzando la sicurezza della terapia. L'eptinezumab, somministrato per via endovenosa ogni tre mesi, è stato incluso in un regime di classe H^b.

L'AIFA ha inoltre valutato l'impatto economico del farmaco, considerando sia il costo diretto che quello indiretto, come per esempio la riduzione delle giornate di assenza dal lavoro e del consumo di farmaci al bisogno^b.

La pubblicazione della determina AIFA n. 440/2023 dimostra quindi l'impegno delle istituzioni nel permettere l'accesso a trattamenti innovativi ai pazienti che soffrono di emicrania, così da migliorarne la qualità di vita, rafforzando allo stesso tempo il ruolo di farmaci biologici nel panorama terapeutico.

4.3 PROSPETTIVE DI UTILIZZO DI EPTINEZUMAB E NUOVE DIREZIONI TERAPEUTICHE

Come mostrato nel Capitolo 4, l'eptinezumab rappresenta ad oggi una svolta nel trattamento dell'emicrania grazie alla sua modalità di somministrazione/azione. La somministrazione per via endovenosa ogni tre mesi, inoltre, migliora l'adesione terapeutica rispetto ad altre terapie sottocutanee che richiedono somministrazioni mensili. Questo, oltre alla capacità di ridurre il carico di giorni di emicrania fin dal primo trattamento, lo rende una scelta ideale per pazienti con emicrania che hanno difficoltà a gestire terapie più frequenti^{9, 73}.

Le prospettive di utilizzo di eptinezumab amplificano le indicazioni terapeutiche e l'integrazione del farmaco in approcci personalizzati per la gestione dell'emicrania. I nuovi studi ne valuteranno il potenziale in sottogruppi di pazienti specifici, come quelli con emicrania refrattaria severa o con comorbidità che limitano l'accesso ad altre opzioni terapeutiche. Inoltre, i medicinali che mirano al CGRP potrebbero aprire la strada a strategie combinate con farmaci di altre classi, come i gepanti, per ottimizzare il controllo dell'emicrania in casi complessi^{9, 73}.

Infine, le nuove terapie per l'emicrania si stanno concentrando su meccanismi d'azione innovativi oltre il CGRP, come i recettori per la serotonina (5-HT_{1F}) o i pathway infiammatori neurogenici. L'integrazione di eptinezumab in un contesto di terapie sempre mirate permette una gestione dell'emicrania più efficace, contribuendo a ridurre il carico della malattia, così da migliorare la qualità di vita dei pazienti^{9, 51, 73}.

Un esempio rilevante è rappresentato da farmaci come i gepanti, che non solo offrono un'alternativa per il trattamento degli attacchi acuti di emicrania, ma rappresentano anche una valida opzione per pazienti che non tollerano o non rispondono ai triptani. Questi farmaci hanno un meccanismo selettivo in grado di ridurre l'infiammazione neurogenica senza causare vasocostrizione, un effetto collaterale comune dei triptani, rendendoli quindi indicati per i pazienti con patologie cardiovascolari⁵¹.

CONCLUSIONI

L'emicrania rappresenta una patologia complessa e debilitante, che incide profondamente sulla qualità della vita dei pazienti, sulla produttività scolastica o lavorativa e sull'economia sanitaria globale. Questo elaborato è volto a descrivere dettagliatamente tutti i meccanismi che stanno alla base dell'emicrania, comprese le diverse manifestazioni cliniche e le opzioni terapeutiche disponibili, sottolineando l'importanza della diagnosi precoce e dei trattamenti personalizzati.

Negli ultimi anni è emerso che il ruolo del peptide correlato al gene della calcitonina (o CGRP) è un elemento chiave nella patogenesi e nella gestione dell'emicrania. Lo sviluppo di anticorpi monoclonali come l'Eptinezumab, primo mAb a somministrazione endovenosa rimborsabile in Italia, rappresenta un'importante passo avanti nella gestione dell'emicrania, poiché ha la capacità di bloccare selettivamente il CGRP, offrendo nuove speranze a pazienti refrattari ai trattamenti tradizionali.

In Italia, nonostante l'accesso uniforme alle terapie innovative, resta fondamentale approfondire e comprendere i meccanismi alla base dell'insorgenza di questa patologia, inclusi i fattori genetici e ambientali. Sviluppare attraverso la continua ricerca nuovi trattamenti risulta fondamentale al fine di migliorare la qualità della vita delle persone.

Inoltre, l'elaborato evidenzia, seppur in modo indiretto e velato, l'importanza di un dialogo costante tra pazienti e medici. A tale proposito, risulta fondamentale il rapporto personale instaurato fra medico e paziente...

“Ogni malattia è un problema musicale e ogni guarigione è una soluzione musicale. [...] bisogna sempre ascoltare il paziente perché se qualcosa affligge i pazienti emicranici, oltre all'emicrania, è il fatto di non essere ascoltati dai medici: osservati, analizzati, imbottiti di farmaci, spremuti, ma non ascoltati”. (Oliver Sacks, emicrania, isbn: 9788845933301)

BIBLIOGRAFIA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. *International Headache Society*, 2018. 38(1) 1–211.
2. De Icco R, Martinelli D, Allena M & Tassorelli C. EMICRANIA Patogenesi, diagnosi e terapia di una patologia disabilitante, ma curabile. *la NEUROLOGIA italiana*, 2020. ANNO XVI - NUMERO 2.
3. Khan J, Al Asoom LI, Al Sunni A, Rafique N, Latif R, Al Saif S, Almandil NB, Almohazey D, AbdulAzeez S & Borgio JF. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *ELSEVIER*, 2021. 139:111557
4. Marmura MJ, Silberstein SD & Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *HEADACHE, The Journal of Head and Face Pain*, 2015. 55(1):3-20
5. Bigal ME & Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology Journals*, 2008. 71(22):1821-1828.
6. Mayans L & Walling A. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *American Family Physician*, 2018. 97(4):243-251.
7. Bucklan J & Ahmed Z. CGRP antagonists for decreasing migraine frequency: New options, long overdue. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE*, 2020. 87(4):211-218.
8. Mulderry PK, Ghatki MA, Spokks RA, Jonhs PM, Pierson AM, Hamid QA, Kanse S, Amara SG, Burrik JM, Legon S, Polak JM & BloomSR. Differential expression of α -CGRP and β -CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *NEUROSCIENCE*, 1988. 25(1):195-205.

9. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B & Cady R. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology Journals*, 2020. 94(13):e1365-e1377.
10. Glanze WD, Anderson K & Anderson LE. *Mosby's Medical, Nursing, and Allied Health Dictionary, 4th Edition*, 1994. 988. Mosby Inc, United States. ISBN 978-0815161134.
11. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *HEADACHE, The Journal of Head and Face Pain*, 2018. 58(S1), 4-16.
12. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K & Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *SPRINGERLINK*, 2023. 270(7):3654-3666.
13. Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *HEADACHE, The Journal of Head and Face Pain*, 2017. 57(S2), 47-55.
14. Todd C, Lagman-Bartolome AM & Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones *SPRINGERLINK*, 2018. 18(7):42.
15. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *THE LANCET Neurology*, 2018. 17(11):954-976.
16. Yeh WZ, Blizzard L & Taylor BV. What is the actual prevalence of migraine? *WILEY*, 2018. 8(6):e00950.
17. Pescador Ruschel MA & De Jesus O. Migraine Headache. *StatPearls Publishing LLC*, 2024. Bookshelf ID: NBK560787.
18. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, Krymchantowski AV, Lebedeva ER, Ravishankar K, Yu S, Sacco S, Ashina S, Younis S, Steiner TJ & Richard B Lipton. Migraine: epidemiology and systems of care. *THE LANCET*, 2021. 397(10283):1485-1495.

19. Fumal A & Schoenenb J. Tension-type headache: current research and clinical management. *THE LANCET Neurology*, 2008. 7(1):70-83.
20. Schulte LH & May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain-OXFORD ACADEMIC*, 2016. 139(Pt 7):1987-1993.
21. Bendtsen L, Ashina S, Moore A & Steiner TJ. Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment. *European Journal of Pain*, 2016. 20(2):166-175.
22. Cathcart S, Winefield AH, Lushington K & Rolan P. Stress and tension-type headache mechanisms. *Cephalalgia-Sage Journals*, 2010. 30(10):1250-1267.
23. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS & Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *THE LANCET*, 1998. 352(9124), 275-278.
24. Lambru G & Matharu MS. SUNCT, SUNA and trigeminal neuralgia: different disorders or variants of the same disorder? *Current Opinion in Neurology*, 2014. 27(3):325-331.
25. Nandyala A & Zhang N. Primary Cough Headache. *SPRINGERLINK*, 2023. 27(11):679-684.
26. Pareja, JA & Sjaastad O. Primary stabbing headache. *ELSEVIER-Handbook of Clinical Neurology*, 2010. 97:453-457.
27. Dodick DW, Eross EJ & Parish JM. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *HEADACHE, The Journal of Head and Face Pain*, 2003. 43(3):282-92.
28. Robbins MS. Diagnosis and Management of Headache: A Review. *JAMA Network*, 2021. 325(18):1874-1885.

29. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *THE LANCET Neurology*, 2018. 17(2):174-182.
30. Katusic S, Beard CM, Bergstralh E & Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *WILEY*, 1990. 27(1):89-95.
31. Tiemstra JD & Khatkhate N. Bell's palsy: diagnosis and management. *American Family Physicians*, 2007. 76(7):997-1002.
32. Wang R, Gao Y, Wu S, Cai X, Yu T & Wang L. Research hotspots and trends of oculomotor nerve palsy from 2001 to 2021 based on web of science: A bibliometric analysis. *Frontiers in Neurology*, 2023. 14:1112070.
33. Khanam S & Sood G. Trochlear Nerve Palsy. *StatPearls Publishing LLC*, 2024. Bookshelf ID: NBK565850.
34. Graham C, Gurnani B & Mohseni M. Abducens Nerve Palsy. *StatPearls Publishing LLC*, 2024. Bookshelf ID: NBK482177.
35. Moya MJ, Menéndez SM, Etessam JP, Vera JE & Fuertes MY. Cranial nerve disorders: clinical manifestations and topography. *ELSEVIER-Radiologia*, 2019. 61(2):99-123.
36. Starling AJ. Diagnosis and Management of Headache in Older Adults. *MAYO CLINIC PROCEEDINGS*, 2018. 93(2):252-262.
37. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C & Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *American Physiological Society Journals*, 2017. 97(2):553-622.
38. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *THE LANCET*, 2005. 366(9488):843-855.

39. Cady RK & Schreiber CP. Sinus headache or migraine? Considerations in making a differential diagnosis. *Neurology Journals*, 2002. 58(9 S6): S10-S14.
40. Bogduk N & Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *THE LANCET Neurology*, 2009. 8(10):959-968.
41. Bianchin MM, Londero RG, Lima JE & Bigal ME. Migraine and Epilepsy: A Focus on Overlapping Clinical, Pathophysiological, Molecular, and Therapeutic Aspects. *Current Pain and Headache Reports*, 2010. 14(4):276-283.
42. Pietrobon D & Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annual Review of Physiology*, 2013. 75:365-391.
43. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K & Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nature Reviews Neurology*, 2018. 14(6):338-350.
44. Burstein R, Nosedà R & Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*, 2015. 35(17):6619-6629.
45. Gosalia H, Karsan N & Goadsby PJ. Genetic Mechanisms of Migraine: Insights from Monogenic Migraine Mutations. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023. 24(16):12697.
46. Bonetti B, Joppi R, Leone R, Marrochella R, Tambalo C & Troiano G. TRATTAMENTO E PROFILASSI DELL'EMICRANIA - VADEMECUM PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE. *Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, 2018. Allegato A al Decreto n. 56, 1-23.*
47. Hill A, Amendolara AB, Small C, Guzman SC, Pfister D, McFarland K, Settelmayer M, Baker S, Donnelly S, Payne A, Sant D, Kriak J & Bills KB. Metabolic Pathophysiology of Cortical Spreading Depression: A Review. *Brain sciences*, 2024. 14(10):1026.

48. Barbanti P, Allais G, Cevoli S, Guerzoni S, Valeriani M & Vernieri F. The Role of the Combination Paracetamol/Caffeine in Treatment of Acute Migraine Pain: A Narrative Review. *Pain and Therapy*, 2024. 13(3):319-346.
49. SISC - Società Italiana per lo Studio delle Cefalee. *Linee guida per la diagnosi e la terapia delle cefalee primarie in Italia*, 2012. Roberto Calzetti Editore. Edizione 1, 1-141.
50. Lipton RB, Stewart WF, Ryan Jr RE, Saper J, Silberstein S & Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *JAMA Neurology*, 1998. 55(2):210-217.
51. Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA, Kokoti L, Christensen RH, Al-Khazali HM, Deligianni CI, Tomlinson A, Ashina H, de la Torre ER, Diener HC, Cipriani A & Ashina M. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Publishing Group*, 2024. 386:e080107.
52. Mecklenburg J, Raffaelli B, Neeb L, del Rio MS & Reuter U. The potential of lasmiditan in migraine. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2020. 13:1-11.
53. Whealy M & Becker WJ. The 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} agonists in acute migraine therapy: Ergotamine, dihydroergotamine, and the triptans. *Handbook of Clinical Neurology*, 2024. 199:17-42.
54. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI & Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*, 2002. 22(8):633-58.

55. Avihingsanon A, Ramautarsing RA, Suwanpimolkul G, Chetchotisakd P, Bowonwatanuwong C, Jirajariyavej S, Kantipong P, Tantipong H, Ohata JP, Suankratay C, Ruxrungtham K & Burger DM. Ergotism in Thailand Caused by Increased Access to Antiretroviral Drugs: A Global Warning. *Topics in Antiviral Medicine*, 2016. 21(5):165–168.
56. Kumar A & Kadian R. Migraine Prophylaxis. *StatPearls Publishing LLC*, 2023. Bookshelf ID: NBK507873.
57. Ha H & Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *American Family Physician*, 2019. 99(1):17-24.
58. Deligianni CI, Sacco S, Ekizoglu E, Uluduz D, Gil-Gouveia R, Van Den Brink AN, Ornello R, Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Versijpt J, de Vries T, Hussain M, Zeraatkar D & Lampl C. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention—part 2: flunarizine. *The Journal of Headache and Pain*, 2023. 24(1):128.
59. Lampl C, Versijpt J, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveiam R, Jassal T, Van Den Brink AM, Ornello R, Paungarttner J, Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Uluduz D, de Vries T, Zeraatkar D & Sacco S. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention—part 1: amitriptyline. *The Journal of Headache and Pain*, 2023. 24(1):39.
60. Raffaelli B, García-Azorín D, Boucherie DM, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Kirsh S, Lampl C, Sacco S, Uluduz D, Versijpt J, Van Den Brink AM, Zeraatkar D, Sanchez-del-Rio M & Reuter U. European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 3: topiramate. *The Journal of Headache and Pain*, 2023. 24(1):134.

61. Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a key molecule released in acute migraine attacks - Successful translation of basic science to clinical practice. *JIM – Journal of Internal Medicine*, 2022. 292 (4): 575-586.
62. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V & Goadsby PJ. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene–Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *The New England Journal of Medicine*, 2019. 381:142-149.
63. Dodick DW, Goadsby PJ, Schwedt TJ, Lipton RB, Liu C, Lu K, Yun Yu S, Severt L, Finnegan M & Trugman JM. Ubrogepant for the treatment of migraine attacks during the prodrome: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in the USA. *THE LANCET*, 2023. 402(10419):2307-2316.
64. Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D, Demarquay G, Ashina S, Sakai F, Neel B, Gandhi P, Dabruzzo B, Smith JH, Liu Y & Trugman JM. Efficacy of Atogepant in Chronic Migraine With and Without Acute Medication Overuse in the Randomized, Double-Blind, Phase 3 PROGRESS Trial. *Neurology Journals*, 2024. 103(2):e209584.
65. Malik B & Ghatol A. Understanding How Monoclonal Antibodies Work. *StatPearls Publishing LLC*, 2023. Bookshelf ID: NBK572118.
66. Zheng K, Bantog C & Bayer R. The impact of glycosylation on monoclonal antibody conformation and stability. *Landes Bioscience*, 2011. 3(6):568-576.
67. Kamath AV. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2016. 21-22:75-83.

68. Muddam MR, Obajeun OA, Abaza A, Jaramillo AP, Idris FS, Shaikh HA, Vahora I, Moparthi KP, Al Rushaidi MT & Nath TS. Efficacy and Safety of Anti-calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Monoclonal Antibodies in Preventing Migraines: A Systematic Review. *Cureus Inc.*, 2023. 15(9):e45560.
69. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol DD & Lenz RA. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 2018. 38(6):1026-1037.
70. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Wright IK, Chou DE, Klatt J, Picard H, Lenz RA & Mikol DD. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. *Neurology Journals*, 2020. 95(5):e469-e479.
71. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y & Aycardi E. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine - A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network*, 2018. 319(19):1999-2008.
72. Ailani J, Andrews JS, Rettiganti M & Nicholson RA. Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials). *The Journal of Headache and Pain*, 2020. 21(1):123.
73. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B & Smith J. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*, 2020. 40(3):241-254.

74. Garcia-Martinez LF, Raport CJ, Ojala EW, Dutzar B, Anderson K, Stewart E, Kovacevich B, Baker B, Billgren J, Scalley-Kim M, Karasek C, Allison D & Latham JA. Pharmacologic Characterization of ALD403, a Potent Neutralizing Humanized Monoclonal Antibody Against the Calcitonin Gene-Related Peptide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2020. 374 (1) 93-103.
75. David L, Scalley-Kim M, Olland A, White A & Misura K. The eptinezumab: CGRP complex structure - the role of conformational changes in binding stabilization. *Bioengineered*, 2021. 12(2):11076-11086.
76. Rashid A & Manghi A. Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. *StatPearls Publishing LLC*, 2023. Bookshelf ID: NBK560648.
77. SISC - Società Italiana per lo Studio delle Cefalee. Canto di Natale per il CGRP – A CGRP Christmas Carol. *Giornale delle cefalee*, 2019. Anno XV - N. 4.
78. Ashina M, McAllister P, Cady R, Hirman J & Ettrup A. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with migraine and self-reported aura: Post hoc analysis of PROMISE-1 and PROMISE-2. *Sage Journals*, 2022. 42(8):696-704.
79. Ashina M, Tepper SJ, Gendolla A, Sperling B, Ettrup A, Josiassen MK & Starling AJ. Long-term effectiveness of eptinezumab in patients with migraine and prior preventive treatment failures: extension of a randomized controlled trial. *The Journal of Headache and Pain*, 2023. 24(1):155.

SITOGRAFIA

- a) Ministero della salute, Decreto 23 Marzo 2023, Allegato 1. LINEE DI INDIRIZZO PER LA REALIZZAZIONE DEI PROGETTI REGIONALI FINALIZZATI A SPERIMENTARE METODI INNOVATIVI DI PRESA IN CARICO DELLE PERSONE AFFETTE DA CEFALEA PRIMARIA CRONICA (ai sensi della legge 14 luglio 2020, n. 81). GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA, 2023.
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/07/19/23A04100/SG>
- b) Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Riclassificazione del medicinale per uso umano «Vyepti», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 440/2023). GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA, 2023.
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_440-2023_VYEPTI.pdf
- c) Il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani. Emicrania parossistica. Orphanet, 2019.
<https://www.orpha.net/it/disease/detail/157835>
- d) European Medicines Agency (EMA) - Medicines. Vyepti – eptinezumab. *European Medicines Agency*, 2021.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyepti>
- e) SOCIALFARMA - La piattaforma web per i professionisti della farmacia. Emicrania. Ema approva eptinezumab, primo inibitore CGRP per via endovenosa. *SOCIALFARMA – NEWS*, 2022.
<https://www.socialfarma.it/emicrania-ema-approva-eptinezumab-primo-inibitore-cgrp-per-via-endovenosa/>

- f) SIFO - Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie. AIFA autorizza la rimborsabilità di eptinezumab per emicrania. *Redazione SIFOWeb*, 2023.
<https://www.sifoweb.it/notizie-varie/6434-aifa-autorizza-la-rimborsabilit%C3%A0-di-eptinezumab-per-emicrania.html#:~:text=Dal%201%2F07%2F2023%20%C3%A8,di%20e micrania%20disabilitante%20al%20mese.>
- g) Agenzia italiana del farmaco (AIFA). LINEE GUIDA PER LA COMPILAZIONE DEL DOSSIER A SUPPORTO DELLA DOMANDA DI RIMBORSABILITÀ E PREZZO DI UN MEDICINALE ai sensi del D.M. 2 agosto 2019. *Agenzia italiana del farmaco*, 2020.
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283800/Linee_guida_dossier_domanda_rimborsabilita.pdf