



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA
CON ANTICORPI MONOCLONALI:
VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA
CLINICA E DEI PARAMETRI
EMODINAMICI**

Relatore: Chiar.mo
Professor BARTOLINI MARCO

Tesi di Laurea di:
BALDINI GIULIA

A.A. 2019/2020

INDICE

RIASSUNTO	1
Capitolo 1 - INTRODUZIONE	7
1.1 Epidemiologia dell’emicrania	7
1.2 Fisiopatologia dell’emicrania	9
1.2.1 Fattori genetici	9
1.2.2 Fasi dell’emicrania e modulazione del dolore.....	11
1.3 Classificazione e presentazione clinica	20
1.4 Diagnosi dell’emicrania	24
1.5 Trattamento dell’emicrania	25
1.5.1 Trattamento dell’attacco acuto	25
1.5.2 Trattamento di profilassi	26
Capitolo 2 - MATERIALI E METODI	30
2.1 Scopo della tesi	30
2.2 Endpoint	30
2.3 Selezione dei pazienti	30
2.4 Protocollo di studio	31
2.5 Analisi Statistica.....	32
Capitolo 3 – RISULTATI	33
3.1 Dati anagrafici.....	33
3.2 Terapie di profilassi	33
3.3 Endpoint clinico	34

3.3.1	Riduzione dei giorni con l'emicrania al mese	34
3.3.2	Riduzione dei farmaci per l'attacco emicranico al mese	35
3.4	Endpoint emodinamico.....	36
3.4.1	Alterazione BHI MCA	36
Capitolo 4 - DISCUSSIONE		39
Capitolo 5 - CONCLUSIONI		42
BIBLIOGRAFIA		43

RIASSUNTO

Gli anticorpi monoclonali rappresentano ad oggi una terapia innovativa nel trattamento dell'emicrania. Approvati nel maggio 2018 dalla FDA e in uso come farmaci compassionevoli e in trial clinici dal 2019, sono costituiti da 4 molecole: 3 di queste rappresentate da Fremanezumab (TEV-48125, precedentemente conosciuto come LBR-101 o RN-307), Galcanezumab (LY2951742) e Eptinezumab (ALD403), concentrano la loro azione sul peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) mentre solamente una, ovvero Erenumab (AMG334), sul recettore dello stesso. Il meccanismo d'azione determina quindi un'inibizione degli effetti del CGRP in termini di modulazione del segnale nocicettivo e di vasodilatazione; il peptide correlato alla calcitonina viene rilasciato a seguito della stimolazione del sistema nervoso trigeminale e, legandosi al proprio recettore sulle cellule muscolari lisce vascolari, ne provoca la vasodilatazione. Il loro utilizzo riguarda sia il trattamento dell'emicrania episodica che di quella cronica. Nel contesto dell'emicrania cronica fanno parte del trattamento di profilassi avendo come obiettivo quindi quello di ridurre il numero degli attacchi, che in tale condizione, risultano essere più di 15 al mese o anche quotidiani. Lo studio preso in considerazione in questa tesi si è concentrato nello specifico su Erenumab (AMG334).



Figura 1. Formulazione commerciale da 70 mg di Erenumab (AMG334)

In particolare si è valutata l'efficacia clinica di Erenumab (AMG334) in pazienti con emicrania senza aura ad alta frequenza in termini di riduzione del numero di attacchi al mese e del numero di farmaci utilizzati per l'attacco acuto. Altro elemento su cui si è posta attenzione è la dinamica vascolare prima e dopo la somministrazione del farmaco. Questi pazienti sono stati sottoposti a una valutazione tramite ecodoppler a livello dell'arteria radiale e tramite ecodoppler transcranico, con particolare attenzione nei confronti dell'arteria cerebrale media e posteriore. I dati poi utilizzati all'interno dello studio si riferiscono alla sola arteria cerebrale media.

Nella fattispecie l'ecodoppler transcranico è una tecnica di indagine ad ultrasuoni a basse frequenze (2 Mhz) che permette l'esplorazione della circolazione ematica intracranica mediante l'utilizzo di una sonda ecografica. Il principio sfruttato è quello dell'effetto doppler, secondo cui le onde emesse da un corpo in movimento sembrano accelerare quando il corpo si avvicina e rallentare quando il corpo si allontana. In base alla frequenza con cui vengono riflessi gli ultrasuoni dalle particelle del sangue in movimento, si riesce a calcolare la direzione dello spostamento e la velocità dello stesso. La sonda viene posizionata superficialmente su alcuni punti del cranio.

Le finestre di accesso degli ultrasuoni a livello della teca cranica possono essere:

-transtemporale che permette la valutazione di: arteria cerebrale media (ACM), nei tratti M1 ed M2; arteria cerebrale anteriore (ACA), nel tratto A1; arteria cerebrale posteriore (ACP), nei tratti P1 e P2; sifone carotideo (SC), nel tratto C1. Sono altresì esplorabili, anche se solo indirettamente, le arterie comunicanti, anteriore e posteriore e l'estremità distale del tronco basilare (TB);

-suboccipitale che attraverso il forame occipitale è utile per il monitoraggio del tratto intracranico delle arterie vertebrali, dell'arteria basilare e dell'arteria cerebellare postero-inferiore;

-transoftalmica, meno utilizzata, consente il monitoraggio, attraverso i forami della cavità oculare, dell'arteria oftalmica (AO) e dei tratti C2, C3 e C4 del sifone carotideo.

Il principio di funzionamento si basa sulla sovrapposizione di una immagine ecografica bidimensionale (B-MODE) con un segnale doppler pulsato (pulsed wave-PW). Tale esame permette di ottenere informazioni morfologiche e funzionali dei vasi intracranici valutati.

I parametri misurabili sono:

-Velocità massima (picco sistolico, PSV)

-Velocità minima (velocità di fine diastole, EDV)

-Velocità media (FV): $[(\text{velocità sistolica} - \text{velocità diastolica}) / 3] + \text{velocità diastolica}$

-PI (indice di pulsatilità): $\text{velocità sistolica} - \text{velocità diastolica} / \text{velocità media}$

-RI (indice di resistività): $\text{velocità sistolica} - \text{velocità diastolica} / \text{velocità sistolica}$

Nello specifico i valori considerati generalmente fisiologici per il circolo cerebrale sono:

1. Arteria Cerebrale Anteriore

FV: 50-60 cm/s

PSV: 80-90 cm/s

EDV: 30-40 cm/s

PI: 0,82-0,92

RI: 0,53-0,59

2. Arteria Cerebrale Media

FV: 65-70 cm/s

PSV: 100-110 cm/s

EDV: 45-50 cm/s

PI: 0,84-0,87

RI: 0,54-0,56

3. Arteria Cerebrale Posteriore, ramo pre-comunicante

FV: 42-53 cm/s

PSV: 66-81 cm/s

EDV: 30-36 cm/s

PI: 0,84-0,97

RI: 0,54-0,60

4. Arteria Cerebrale Posteriore, ramo post-comunicante

FV: 42-47 cm/s

PSV: 68-71 cm/s

EDV: 26-32 cm/s

PI: 0,82-0,97

RI: 0,55-0,60

5. Arteria Vertebrale

FV: 33-44 cm/s

PSV: 52-66 cm/s

EDV: 22-32 cm/s

PI: 0,82-0,94

RI: 0,54-0,59

6. Arteria Basilare

FV: 35-50 cm/s

PSV: 54-74 cm/s

EDV: 23-34 cm/s

PI: 0,81-0,95

RI: 0,51-0,60

Le possibili indicazioni all'esame sono: ricerca di stenosi intracraniche, occlusione e ricanalizzazione dei vasi cerebrali, ricerca di microemboli cerebrali (nello specifico in particolari categorie di pazienti come portatori di protesi meccaniche cardiache o con patologia aterosclerotica carotidea). Un uso del tutto recente di tale tecnica si colloca nei soggetti con episodi cerebrovascolari nei quali vi sia un forte sospetto che la malattia abbia una origine di natura cardioembolica in rapporto all'esistenza di passaggio di sangue dalle sezioni di destra alle sezioni di sinistra (ad esempio per pervietà del forame ovale). Questo esame è del tutto privo di effetti sul paziente, non è né pericoloso né doloroso e non prevede alcuna preparazione specifica.

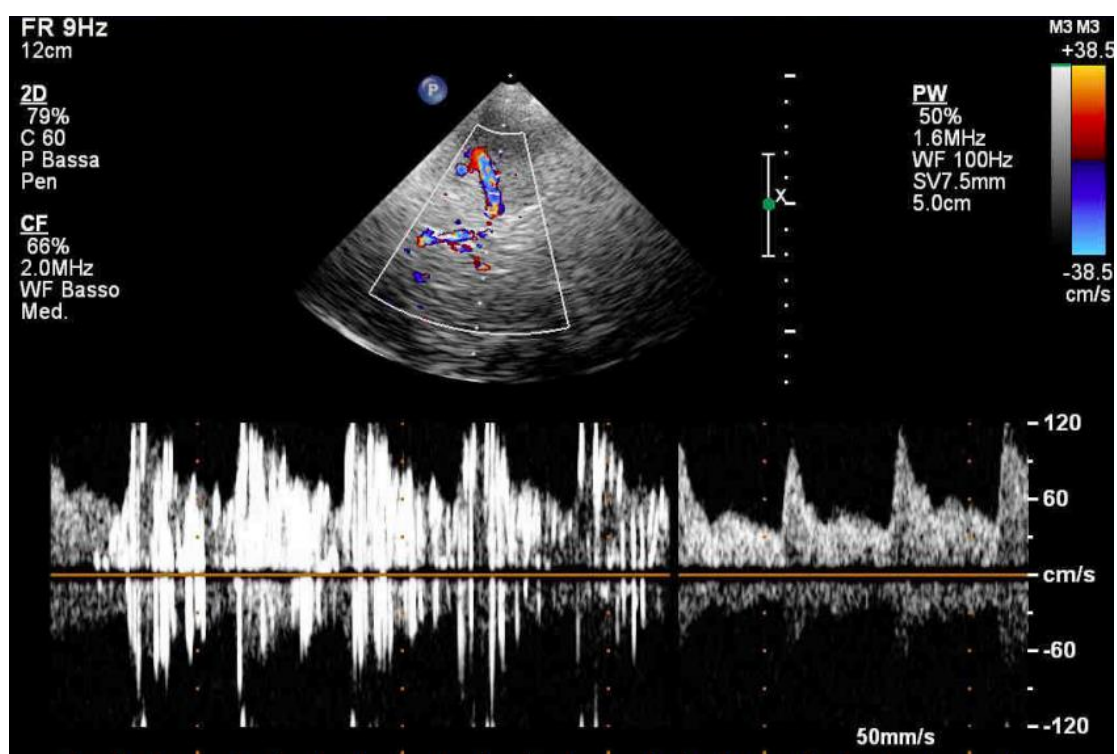


Figura 2. Esempio di valutazione con ecodoppler transcranico

Capitolo 1 - INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia dell'emicrania

Le cefalee sono disturbi dolorosi della testa talvolta associati a una dolorabilità al viso e al collo. Si suddividono in “primarie”, ovvero indipendenti da altre condizioni, e “secondarie” quando determinate da una patologia sottostante. L'emicrania si colloca tra le cefalee primarie. È la malattia neurologica più diffusa e colpisce generalmente 1 persona su 8. Per l'importante impegno sintomatologico rappresenta inoltre la terza patologia più frequente e la seconda più disabilitante del genere umano secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità.¹ In Europa la letteratura stima una prevalenza dell'emicrania pari al 14% della popolazione adulta, nello specifico 8% nel sesso maschile e 17,6% in quello femminile. Se invece ci si riferisce alla popolazione pediatrica o di giovani adulti, la prevalenza appare inferiore, ovvero 9,2% in totale, e nella fattispecie 5,2% nei bambini e 9,1% nelle bambine.² Studi condotti sulla popolazione italiana hanno dimostrato percentuali ben più alte e preoccupanti. Un'indagine di popolazione svolta mediante intervista diretta su 904 adulti abitanti a Parma ha dimostrato una prevalenza dell'emicrania pari al 24,7%, corrispondente al 32,9% delle donne e al 13% degli uomini.³ Numeri ancora maggiori per la nostra penisola giungono inoltre da uno studio di popolazione su 3500 soggetti della ASL di Pavia intervistati mediante questionario postale che ha evidenziato una percentuale di individui affetti pari al 42,9% (54,6% nel sesso femminile, 32,5% in quello maschile).⁴ Da questi studi si evince anche come il rapporto F:M sia di 2-3:1. La maggior diffusione nel sesso femminile è probabilmente da attribuirsi a correlazioni con fattori ormonali e può subire variazioni nella sua presentazione clinica con le fisiologiche fluttuazioni ormonali legate al ciclo mestruale.

Presenta tipicamente delle riacutizzazioni durante i giorni dell'ovulazione e delle mestruazioni. Anche i principali cambiamenti ormonali durante la vita della donna (menarca, gravidanza, uso di contraccettivi orali, menopausa) possono influenzare la manifestazione della clinica. Ad esempio si vede frequentemente un miglioramento dopo la menopausa.⁵

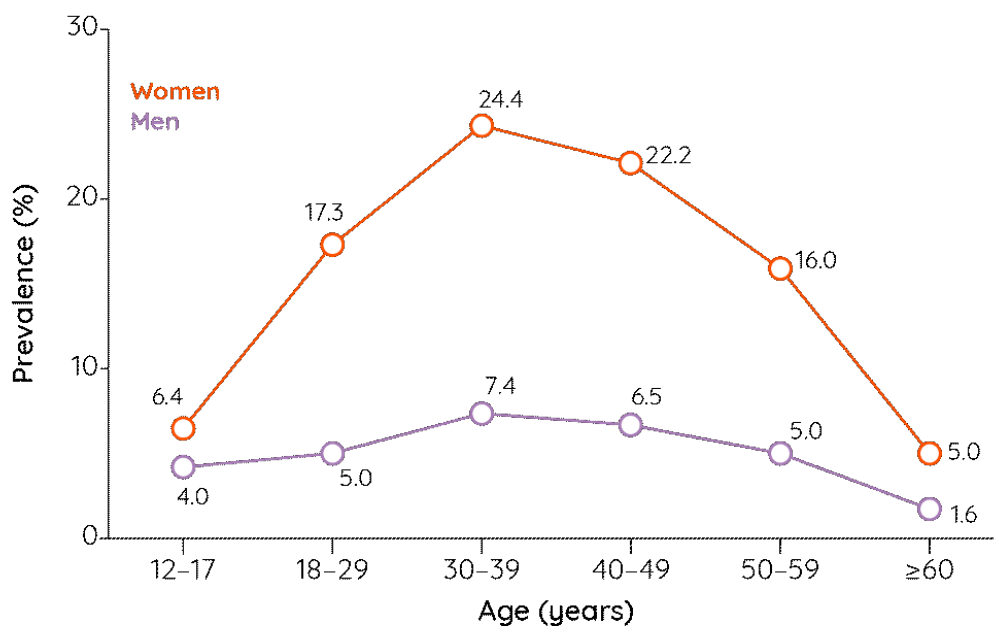


Figura 3. Prevalenza per età e sesso dell'emicrania

Generalmente l'esordio avviene in età adolescenziale, ma può avvenire anche nell'infanzia; nell'80% dei pazienti si manifesta entro la terza decade di vita.⁶ Tale condizione può influenzare negativamente la qualità di vita degli individui affetti, determinando una limitazione alle attività sociali e familiari. Le ripercussioni sono inoltre anche di tipo socioeconomico considerando la perdita in termini di giorni lavorativi e le risorse impiegate in visite mediche e specialistiche.

1.2 Fisiopatologia dell'emicrania

1.2.1 Fattori genetici

L'emicrania è un fenomeno dinamico di cui non sono ancora del tutto noti i meccanismi patogenetici. Si ritiene che l'eziologia sia multifattoriale, da attribuirsi a fattori ambientali definiti “trigger”, uniti a fattori genetici e epigenetici riguardanti meccanismi di metilazione del DNA (anche se questi ultimi sembrano essere più correlati alla predisposizione e alla cronicizzazione del fenomeno). I fattori genetici ad oggi in realtà non sono stati completamente definiti, sebbene sia innegabile il ruolo della familiarità; sono state ad esempio riscontrate mutazioni di singoli geni in sindromi di emicrania poco diffuse, come emicrania emiplegica familiare o vasculopatie monogeniche. Le mutazioni coinvolte nell'emicrania emiplegica familiare si riscontrano nei geni CACNA1A, ATP1A2 e SCN1A, che codificano a livello neuronale le subunità dei canali del Ca^{2+} CaV2.1, del Na^{+} NaV1.1 e a livello gliale la pompa $\text{Na}^{+}\text{K}^{+}$ ATPasi. Una conseguenza frequente di queste mutazioni è un aumento della disponibilità di glutammato nella fessura sinaptica delle cellule neuronali. Le mutazioni del gene CACNA1A possono quindi determinare un aumentato rilascio di glutammato a causa del flusso di calcio incrementato al terminale presinaptico. Le mutazioni del gene ATP1A2 producono un gradiente elettrochimico minore per il Na^{+} . Ciò determina la riduzione o la inattivazione dei trasportatori astrocitici di glutammato, che porta a un accumulo di glutammato sinaptico. Le mutazioni di SCN1A possono comportare l'agevolazione di scariche ad alta frequenza che aumenterebbero i livelli di glutammato sinaptico. Pertanto, i neuroni nelle sinapsi glutamatergiche possono trasmettere a una frequenza più elevata che in condizioni normali e questo potrebbe spiegare la maggiore suscettibilità alla “cortical spread depression”, il meccanismo sottostante dell'aura

emicrania. È interessante notare come in alcuni studi i topi portatori della mutazione CACNA1A esibiscono risposte nocicettive trigemino-vascolari diminuite ed espressione aumentata del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). Ancora si sono ritrovate singole mutazioni in singole famiglie: ad esempio due mutazioni genetiche associate all'emicrania sono state identificate in due famiglie e si trovano nel gene che codifica per l'enzima caseina chinasi 1δ (CK1δ). Negli ultimi studi riguardanti il genoma (GWAS) sono state valutate le differenze nelle frequenze alleliche dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) all'interno del genoma dei pazienti con emicrania. Grazie a ciò si è compreso che le varianti multigenetiche, anziché i singoli geni, possono influenzare maggiormente la suscettibilità all'emicrania. Tali studi hanno coinvolto più di 60.000 pazienti con più di 300.000 controlli e si è potuto notare come 44 polimorfismi a singolo nucleotide fossero implicati nell'emicrania senz'aura, coinvolgendo 38 loci genomici.⁷ I loci associati all'emicrania sono risultati in correlazione con geni espressi nel tessuto vascolare e gastrointestinale e allo stesso modo alcuni geni associati alla biologia vascolare (riguardante ad esempio la guarigione delle ferite e l'interazione cellula-cellula) sono risultati significativamente arricchiti di loci contenenti geni associati all'emicrania. Tutto ciò concorre a dimostrare che i meccanismi vascolari potrebbero avere un ruolo importante nella fisiopatologia dell'emicrania. Il gran numero e la diversità funzionale di questi geni sottolineano la complessità del contributo genetico alla patogenesi dell'emicrania e la probabilità che la stessa implichi l'interazione tra più geni e fattori epigenetici.⁸

1.2.2 Fasi dell'emicrania e modulazione del dolore

L'attacco emicranico può essere suddiviso in varie fasi determinate dall'attivazione di differenti vie e aree cerebrali. Esse sono: fase prodromica (non sempre presente), fase di aura (non sempre presente), fase del dolore e fase dei postdromi.

La fase prodromica sembra essere determinata dal coinvolgimento dell'ipotalamo. L'ipotalamo è una struttura nervosa correlata con il controllo del ritmo circadiano e dell'omeostasi cellulare. L'emicrania è a sua volta un processo che sembra avere un ritmo circadiano alla base: si presenta con cadenza quotidiana, mensile o stagionale, confermando così la possibile correlazione con l'ipotalamo. Altre prove a favore sono date dal fatto che tutto ciò che concorre ad alterare tale ritmo, ad esempio la carenza di sonno, sembra essere uno dei possibili trigger per lo sviluppo dell'attacco. Studi elettrofisiologici effettuati tramite tomografia ad emissione di positroni (PET) hanno dimostrato in maniera inequivocabile che c'è un aumento del flusso sanguigno nella regione dell'ipotalamo durante le primissime fasi degli attacchi di emicrania spontanea e durante la fase prodromica degli attacchi di emicrania indotti da nitroglicerina.⁹

Per quanto riguarda l'insorgenza dell'aura emicranica, diversi studi hanno evidenziato che alla base vi possa essere un fenomeno definito "cortical spreading depression" (CSD), un evento neurovascolare caratterizzato da un'onda di depolarizzazione neuronale e gliale che si propaga anteriormente lungo la corteccia cerebrale partendo dai lobi occipitali, seguita da un periodo più o meno lungo di soppressione dell'attività neuronale. A ciò si associano variazioni del flusso ematico cerebrale con un incremento del flusso ematico regionale, seguite poi da una fase di ipoperfusione relativa, cui corrisponde un periodo di riduzione di attività biochimica neuronale detta "soppressione neuronale". La stretta relazione temporale tra la fase di aura e l'inizio della sintomatologia emicranica ha portato a ipotizzare che la

CSD potesse essere alla base non soltanto dei sintomi dell'aura, ma anche del dolore cefalalgico.¹⁰ Si è visto che l'induzione di una serie di CSD ripetute può portare all'aumento dell'espressione del marker di attivazione neuronale c-Fos a livello del nucleo caudale trigeminale. La CSD potrebbe, quindi, propagandosi attraverso le vie discendenti, attivare il sistema nocicettivo trigemino-vascolare dando inizio al dolore emicranico.¹¹ Anche l'ipotalamo inoltre può attivare vie dirette o indirette che coinvolgono aree del cervello, come il tronco cerebrale o il sistema parasimpatico, portando appunto allo sviluppo dell'aura dell'emicrania e all'attivazione della via trigemino-talamica ascendente.

Concentrandoci invece sulla fase del dolore, indubbiamente la multifattorialità che è alla base del processo emicranico concorre a una inadeguata attivazione delle vie del dolore. Il dolore è trasmesso a livello corticale mediante le vie ascendenti spino-talamiche rappresentate da tre ordini di neuroni differenti. Il controllo del dolore è invece determinato dalle vie discendenti che agiscono su quattro livelli: corteccia somatosensoriale, ipotalamo e amigdala, area grigia periacqueduttale e nucleo del rafe ed altre aree della regione rostrale del bulbo. La loro azione si esplica nei confronti degli interneuroni delle corna dorsali del midollo spinale da cui originano le vie ascendenti dolorifiche.

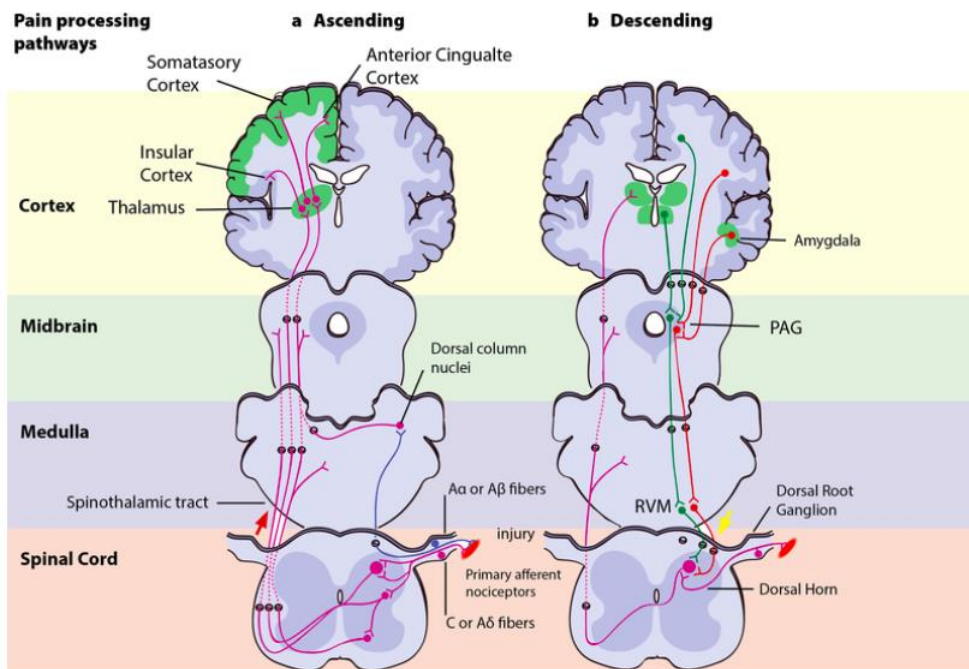


Figura 4. Vie di modulazione del dolore

La fase del dolore nell'emicrania coinvolge l'attivazione delle vie ascendenti trigemino talamiche. Le fibre trigeminali, in parte fibre C non mielinizzate e in parte Aδ mielinizzate, hanno il proprio corpo cellulare nel ganglio trigeminale (in particolare ci si riferisce alla branca oftalmica del trigemino che interagisce con la dura madre e i vasi craniali). Una volta attivato il sistema nocicettivo, lo stimolo tramite le fibre trigeminali viene proiettato verso neuroni di secondo ordine nel nucleo caudale trigeminale del tronco encefalico e le estensioni dello stesso nucleo trigeminale a valle fino a livello di C2 (complesso trigemino-cervicale). Da questa regione viene inviato al talamo e di conseguenza alle strutture corticali. Durante gli attacchi emicranici la connessione tra talamo e aree corticali risulta alterata. Si può parlare di una condizione di ipereccitabilità neuronale che in particolar modo coinvolge i nuclei talamici mediali e posteriori, comprendenti il grigio periacqueduttale, il locus coeruleus, il nucleo dorsale del rafe e il nucleo del rafe magno. Inizialmente questi loci infatti erano considerati il generatore dell'emicrania, a causa del flusso sanguigno persistentemente

aumentato nell'area pontina rostrale anche dopo la risoluzione del mal di testa. Sono state identificate numerose regioni cerebrali e reti funzionali con connettività funzionale atipica negli emicranici ed è stata dimostrata una compromissione dei circuiti discendenti modulanti del dolore. Ciò indica potenzialmente una riduzione dell'inibizione del dolore negli emicranici. Il ruolo del talamo è quindi fondamentale nell'insorgenza della clinica, in particolar modo nei confronti della ipersensibilità agli stimoli visivi e uditivi.^{12,13}

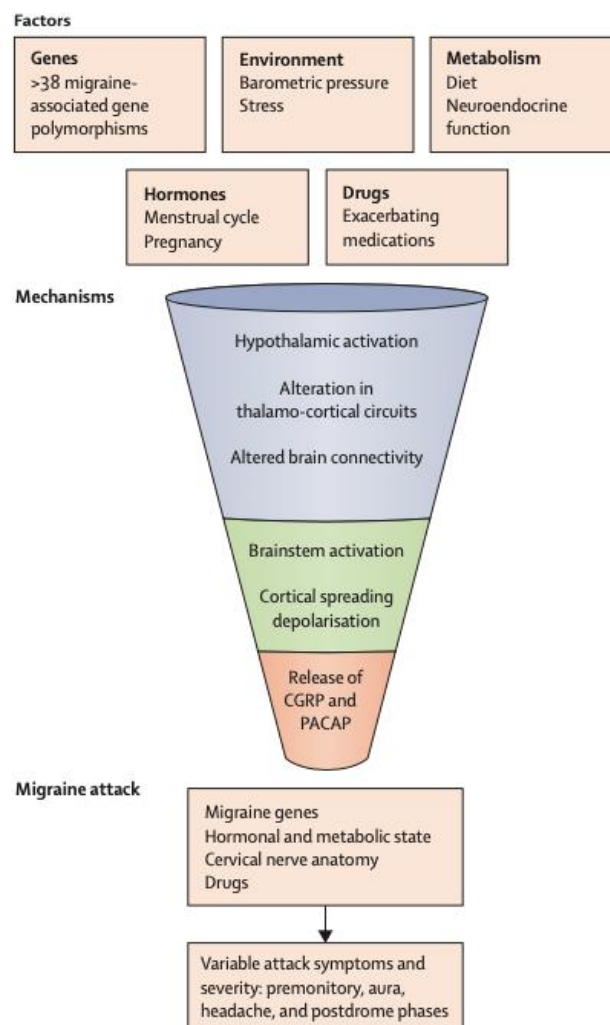


Figura 5. Patogenesi dell'emicrania

L'attivazione delle vie trigeminali determina una secrezione aumentata a livello periferico di vari peptidi tra cui 5-HT (serotonina), DA (dopamina) e CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina).

La serotonina esercita effetti vasocostrittori e antinfiammatori tramite i recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} che rappresentano infatti i principali obiettivi terapeutici dei triptani. Oltre alla modulazione del dolore, 5-HT svolge anche un ruolo importante nella fisiopatologia del sonno e nella genesi dei disturbi dell'umore, rendendo comuni queste manifestazioni nell'emicrania. Secondo studi clinici e preclinici, sia i frequenti attacchi di mal di testa che l'uso eccessivo di farmaci possono indurre una riduzione del 5-HT e un'espressione eccessiva dei recettori della serotonina che determina iperalgesia e favorisce la cronicizzazione del mal di testa.¹⁴

La dopamina invece si lega ai recettori D1 e D2 a livello del nucleo caudale del trigemino esercitando un'azione antinocicettiva sugli stimoli provenienti dal sistema trigemino-vascolare. Le proiezioni dopaminergiche provengono dal nucleo ipotalamico A11, la cui stimolazione si pensa fornisca un livello di inibizione tonica sugli stimoli nocicettivi a livello del nucleo trigeminale caudale: è quindi ipotizzabile che la disfunzione di tali afferenze inibitorie possa avere un ruolo anche nell'allodinia che spesso si associa agli attacchi emicranici.¹⁵

Il CGRP invece è un neuropeptide di 37 amminoacidi che appartiene a una famiglia di peptidi che comprende calcitonina (CT), adrenomedullina (AM) e amilina (AMY). Il CGRP esiste in due isoforme, α e β CGRP, altrimenti note come CGRP I e II, sintetizzate da due geni distinti in siti diversi sul cromosoma 11. Il gene CALC I può essere sottoposto a splicing alternativo per produrre calcitonina o α CGRP, mentre β CGRP viene trascritto dal suo distinto gene CALC II. α CGRP e β CGRP condividono un'omologia > 90% e differiscono

per soli tre aminoacidi localizzati a livello dei residui 3, 22, 25. Tradizionalmente è stato considerato che α CGRP è la forma principale che si trova nel sistema nervoso centrale (ipotalamo, talamo, cervelletto) e periferico (fibre C, A δ), mentre β CGRP si trova principalmente nel sistema nervoso enterico. La distribuzione del CGRP è molto estesa: neuroni contenenti CGRP sono associati alla muscolatura liscia e innervano i principali organi e le articolazioni del corpo umano e quindi si ritiene che CGRP sia coinvolto nel funzionamento del sistema immunitario, respiratorio, endocrino, gastrointestinale, muscolo-scheletrico e cardiovascolare (le fibre nervose contenenti il neuropeptide sono per lo più attorno alle arterie che alle vene). Dopo la sintesi CGRP viene immagazzinato in grandi vescicole all'interno dei terminali nervosi, da dove viene rilasciato tramite i classici meccanismi depolarizzanti calcio-dipendenti.

Il recettore per CGRP risulta formato da due componenti che formano il complesso CLR/RAMP1. CLR appartiene al gruppo di recettori accoppiate alle proteine $G\alpha_s$, nello specifico alla famiglia B di tali recettori. RAMP1 è una proteina di membrana e interagisce grazie alle porzioni transmembrana e C-terminale con CLR. È necessaria una terza proteina RCP (proteina componente del recettore) per formare un recettore CGRP perfettamente funzionante. Il legame ligando-recettore determina l'attivazione dell'adenilato ciclasi (AC) da parte della proteina $G\alpha_s$ e ciò provoca l'aumento del cAMP intracellulare, attivando in tal modo la protein chinasi A (PKA), con conseguente fosforilazione di più target a valle. Il recettore del CGRP è in grado di accoppiarsi tuttavia anche ad altri tipi di proteine, come ad esempio:

-proteine $G\alpha_{i/o}$ determinando l'inattivazione dell'adenilato ciclasi e quindi la diminuzione del cAMP e dell'attività della PKA;

-proteine $G_{\alpha q/11}$ con conseguente attivazione della fosfolipasi che trasforma il fosfatidilinositolo-4,5-difosfato (PIP_2) in PIP_3 e diacilglicerolo (DAG) determinando così un aumento del Ca^{2+} intracellulare;

-proteine $G_{\beta\gamma}$ e β -arrestine (meccanismo G_{α} indipendente).

Gli effetti del CGRP si presentano a vari livelli in considerazione dell'estesa distribuzione:

-a livello cardiovascolare induce un effetto inotropo e cronotropo positivo, nonché un aumento della pressione di perfusione coronarica e del flusso sanguigno, ha un effetto cardioprotettivo e produce vasodilatazione dei vasi sanguigni di capacità;

-a livello polmonare la vasodilatazione delle arterie polmonari sembra avere un effetto protettivo nei confronti del rimodellamento dei tessuti indotto dall'ipossia nell'ipertensione polmonare;

-gioca un ruolo anche nel processo flogistico, essendo in grado di promuovere l'infiammazione mediante la degranulazione e il successivo rilascio di agenti proinfiammatori dai mastociti a seguito dell'aumento del cAMP;

-nel sistema nervoso centrale modula la trasmissione del segnale nocicettivo e potenzia le azioni eccitatorie che determinano il rilascio di sostanza P e di aminoacidi eccitatori da fibre afferenti primarie.

Per quanto riguarda il meccanismo di trasduzione del segnale a livello vascolare, si ritiene che ci siano alla base meccanismi endotelio-indipendenti e dipendenti. La via indipendente dall'endotelio e dall'ossido nitrico (NO) determina un aumento del cAMP e la vasodilatazione può verificarsi in assenza di recettori endoteliali, suggerendo che CGRP stimola direttamente l'adenilato ciclasi (AC) nelle cellule muscolari lisce per innescare la produzione di cAMP. La successiva attivazione della protein chinasi A da parte del cAMP può portare alla fosforilazione e all'apertura dei canali del potassio (K^+) sensibili all'ATP,

con conseguente rilassamento vascolare. Il CGRP aumenta il cAMP nell'endotelio ma non è in grado di stimolare il cGMP direttamente, anche a dosi elevate di CGRP. Nella via dipendente dall'endotelio CGRP agisce attraverso un recettore endoteliale, determinando un aumento del cAMP e la produzione di NO. La diffusione di NO nelle cellule muscolari lisce provoca l'attivazione della guanilato ciclasi, portando alla produzione di cGMP e, quindi, al rilassamento.^{16,17}

Poco dopo la scoperta del peptide avvenuta nel 1983, Uddman et al¹⁸ hanno studiato la sua presenza nei vasi sanguigni cranici e la localizzazione nei nervi trigeminali perivascolari. Successivamente è stato dimostrato da Goadsby et al¹⁹ che durante l'attacco emicranico la concentrazione plasmatica di CGRP era aumentata a livello del sangue venoso della giugulare esterna (cioè il sangue drenato dai tessuti extracerebrali, compresa la dura madre). Da ciò risulta evidente come CGRP abbia un ruolo di assoluto rilievo nella patogenesi dell'emigrania modulando il sistema nocicettivo tramite il sistema trigeminale e determinando la vasodilatazione a livello cranico.

Riassumendo le principali fonti di CGRP cerebrovascolare rilevanti nell'emigrania sono: il nucleo spinale e il ganglio trigeminale, i rami mascellari e oftalmici che raggiungono i terminali nervosi perivascolari, i gangli interni carotidei, le radici cervicali 1-3 e l'innervazione parasimpatica dei vasi sanguigni cranici. Le principali localizzazioni dei recettori del CGRP rilevanti per l'emigrania invece sono: i vasi sanguigni cerebrali e extracerebrali, i mastociti durali, i neuroni di secondo ordine dei nuclei del trigemino nel tronco encefalico e il ganglio trigeminale. Il ruolo così rilevante del CGRP e la presenza di livelli elevati del neuropeptide durante l'attacco emicranico hanno permesso di valutare una terapia che sia basata sull'inibizione della molecola o del suo recettore.

Ultima fase dell'attacco emicranico risulta essere quella postdromica: circa l'80% dei pazienti con emicrania riferisce la presenza di confusione, pensiero lento o depressione dopo la fine del mal di testa. Tale fase è quella meno studiata e meno compresa. Solo di recente l'imaging funzionale ha mostrato una riduzione diffusa del flusso ematico cerebrale durante la post-emicrania, ma con un aumento persistente del flusso sanguigno nella corteccia occipitale.¹²

1.3 Classificazione e presentazione clinica

L'attuale classificazione dell'International Headache Society, l'International Classification of Headache Disorders²⁰ distingue l'emicrania in 5 sottotipi:

- emicrania senza aura;
- emicrania con aura;
- sindromi periodiche dell'infanzia quali possibili precursori dell'emicrania;
- emicrania cronica;
- complicanze dell'emicrania.

Ne prevede inoltre un sesto che viene definito “emicrania probabile”, il quale include le forme di emicrania con e senz'aura che soddisfino tutti i rispettivi criteri diagnostici tranne uno.

Dal punto di vista clinico l'emicrania si può suddividere in varie fasi: la fase prodromica (non sempre presente), la fase di aura (non sempre presente), la fase del dolore e la fase dei postdromi. Nella fase prodromica si possono verificare stanchezza, iperattività, sensazione di depressione. Successivamente ai prodromi si può sviluppare una fase definita “aura”, caratterizzata da una serie di segni e sintomi quali disturbi transitori visivi, sensitivi, motori o del linguaggio. I sintomi di aura si sviluppano nell'arco di 5-20 minuti e perdurano per 60 minuti. Questi sintomi di norma iniziano e si concludono prima dell'insorgenza dell'attacco emicranico e in rari casi lo possono accompagnare. Può manifestarsi inoltre l'aura emicranica senza poi comparsa del dolore. La forma più frequente di aura è quella caratterizzata da sintomi visivi positivi (scotomi scintillanti) o negativi (emianopsia laterale omonima completa o parziale).²¹

La fase del dolore emicranico invece si presenta clinicamente con dolore di intensità moderata o forte, più frequentemente unilaterale o bilaterale, in sede fronto-temporale, tipicamente descritto come pulsante, della durata da 4 a 72 ore. La frequenza degli attacchi può variare da 1-2 al mese a 3-4 a settimana fino a divenire quotidiana. È aggravata dai movimenti e può essere associata a sintomi neurovegetativi quali fotofobia, nausea e vomito; sono descritti anche lacrimazione, fonofobia, osmofobia e disgeusia. L'insorgenza della clinica è favorita dalla presenza di fattori scatenanti, ovvero elementi esogeni ed endogeni che da soli o in combinazione, possono favorire l'attacco in soggetti predisposti a una inadeguata modulazione del dolore. I principali sono: eccessivi stimoli afferenti (suoni, colori e odori forti), cambiamenti climatici, disturbi del sonno, familiarità, uso eccessivo di caffeina o stress e ansia elevati. Una stimolazione ripetitiva da parte di tali fattori può facilitare l'incremento della frequenza degli attacchi cefalgici grazie a fenomeni di sensibilizzazione sia periferica, a livello dei nocicettori meningei, sia centrale, nelle strutture coinvolte nell'elaborazione degli stimoli nocicettivi.²² Infine la fase dei postdromi dove alcuni pazienti, ma non tutti, possono sentirsi molto stanchi e confusi.

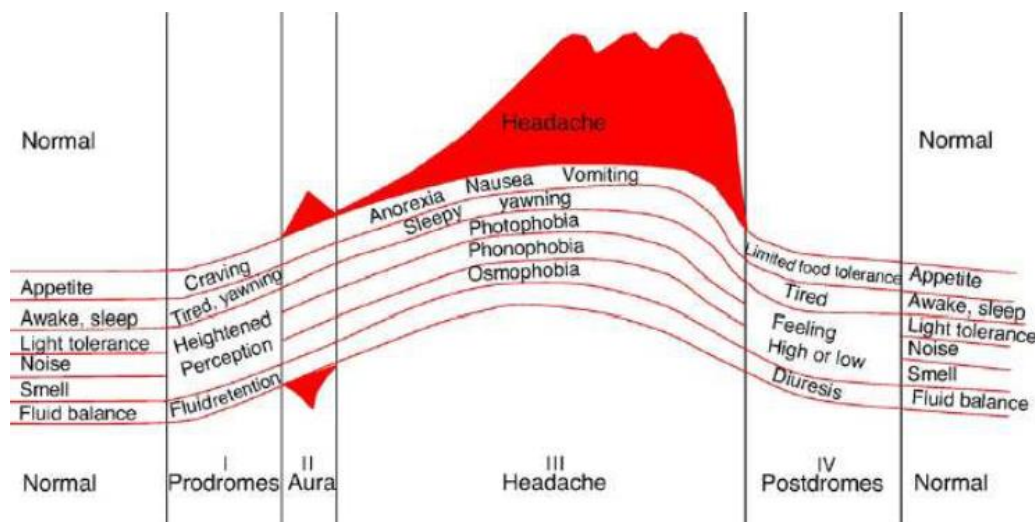


Figura 6. Fasi dell'attacco emicranico e sintomatologia specifica

Una complicanza dell'emicrania episodica può essere la sua cronicizzazione: l'emicrania cronica si sviluppa nel caso in cui la sintomatologia assuma un andamento "evolutivo", divenendo quasi quotidiana o quotidiana.

I criteri diagnostici (Olesen, 2018) che definiscono l'emicrania cronica sono:

- A. Cefalea (di tipo tensivo e/o emicranico) per ≥ 15 giorni/mese da >3 mesi che soddisfi i criteri B e C
- B. Cefalea che si manifesta in un paziente che abbia almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D per *1.1 Emicrania senza aura* e/o i criteri B e C per *1.2 Emicrania con aura*
- C. Cefalea che soddisfi per ≥ 8 giorni/mese per >3 mesi almeno uno dei seguenti criteri:
 - 1.criteri C e D per *1.1 Emicrania senza aura*
 - 2.criteri B e C per *1.2 Emicrania con aura*
 - 3.cefalea che il paziente ritenga di tipo emicranico al suo esordio ed alleviata dal trattamento con un triptano o un derivato dell'ergot
- D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3

Elemento caratterizzante dell'emicrania cronica si riscontra quindi proprio nell'impossibilità di distinguere episodi individuali di cefalee data l'elevata frequenza. Ciò determina un uso continuativo e costante di trattamenti sintomatici fino al vero e proprio abuso favorendo il perpetuarsi di tale condizione. Rispetto alla prevalenza complessiva dell'emicrania, la forma cronica non è così comune come quella episodica; la prevalenza è infatti stimata tra lo 0,9% e il 2,2% nella popolazione generale. Tuttavia l'emicrania cronica è frequentemente osservata nei centri cefalee. In tutto il mondo, fino al 45% dei pazienti che si presentano in un centro cefalea hanno mal di testa giornalieri o quasi giornalieri. Nella fattispecie della

realtà italiana la prevalenza ed incidenza di tale forma di emicrania potrebbero essere sottostimate, come evidenziato da Marconi et al.²³ Da un punto di vista clinico il fatto che l'emicrania cronicizzi fa sì che possa perdere le caratteristiche tipiche della forma episodica e assumere caratteristiche proprie di altre forme di cefalee primarie. Sono comuni diverse comorbidità tra le persone con emicrania cronica come obesità, ictus ischemico, malattie cardiovascolari, disturbi del sonno, sindromi dolorose croniche, lombalgia, asma e rinite allergica. La presenza di problematiche psichiatriche come depressione, ansia o disturbo post traumatico da stress sono altresì comuni in questi pazienti e impattano molto sul trattamento e sulla prognosi.²⁴

1.4 Diagnosi dell'emicrania

La diagnosi di emicrania è clinica, si basa sulla anamnesi, l'esame obiettivo neurologico (necessario per escludere altre problematiche) e sulla valutazione dei sintomi e dei fattori di rischio (in particolare la familiarità e gli eventi trigger). Il colloquio deve essere strutturato valutando i criteri diagnostici dell'ICHD-3. In generale si può indagare la presenza o l'assenza di aura, la durata, la frequenza, il tipo di dolore (ad esempio lancinante, pulsante ecc.), la localizzazione e la severità del mal di testa, la relazione con le attività fisiche. Si valutano inoltre i sintomi associati (ad esempio nausea, vomito, fotofobia, fonofobia) e i sintomi neurovegetativi (ad esempio iniezione congiuntivale, lacrimazione, edema palpebrale, sintomi nasali). Infine vengono indagate anche le risposte terapeutiche ai pregressi attacchi acuti. La diagnosi si può avvalere anche dell'uso del "diario delle cefalee", un metodo per definire la frequenza e la severità degli attacchi così da impostare in modo corretto la terapia. Tale registro risulta utile anche per valutare un'eventuale correlazione con fattori di rischio. Non sono necessari esami strumentali, se non in caso di emicrania con aura dove è comunque preferibile eseguire una risonanza magnetica dell'encefalo.²⁵

1.5 Trattamento dell'emicrania

Riguardo la terapia bisogna distinguere due linee di trattamento: trattamento per l'attacco acuto e quello per la profilassi.

1.5.1 Trattamento dell'attacco acuto

Per l'attacco acuto la terapia va impostata in base alla severità della clinica. Nel caso in cui i sintomi siano lievi o moderati, in prima linea viene utilizzata una combinazione di analgesici quali Acetaminofene/Aspirina/cafeina (Excedrin®). Questa formulazione evita alcuni degli effetti collaterali a livello vascolare tipici dei triptani. Altra possibilità è individuata nella somministrazione di farmaci “non specifici” ovvero FANS tra i quali troviamo Paracetamolo, Ibuprofene, Indometacina. Ad oggi si preferisce l'Ibuprofene in quanto è efficace anche a dosi che vanno dai 200-400 mg contro ad esempio i 1000 mg del Paracetamolo. Nel caso in cui invece l'attacco sia moderato-severo o vi sia scarsa risposta ai precedenti trattamenti, si impone l'utilizzo dei triptani, farmaci agonisti selettivi dei recettori della serotonina 5HT di tipo 1: nello specifico hanno una particolare affinità per i sottotipi 5HT_{1B} (a livello centrale nelle arterie cerebrali) e per 5HT_{1D/1F} (a livello neuronale). Il loro meccanismo d'azione prevede la costrizione a livello dei vasi cranici e, al contempo, l'inibizione del rilascio dei neuropeptidi infiammatori a livello dei terminali nervosi perivascolari del sistema trigeminale. Il capostipite della famiglia è il Sumatriptan, ma ne esistono altre 6 diverse molecole: Zolmitriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Frovatriptan, Eletriptan e Naratriptan (quest'ultimo non ancora disponibile in Italia). La loro somministrazione deve essere effettuata all'insorgenza dei sintomi, pena la diminuzione dell'efficacia. Nel caso in cui l'attacco non si risolva entro 90 minuti, possono essere

somministrati i FANS in associazione. Sebbene i triptani siano molto efficaci, hanno come controindicazione e limite la somministrazione in pazienti cardiopatici. L'età raccomandata per la somministrazione è compresa tra i 18 e i 65 anni, nell'età adolescenziale può eventualmente essere somministrato il Sumatriptan con la sola modalità inalatoria (2 inalazioni da 10 mg nelle 24 ore). Prima dell'utilizzo dei triptani, venivano impiegati i derivati dell'Ergotamina, agonisti dei recettori della serotonina 5HT_{1B/1D}. Ad oggi il loro utilizzo è notevolmente ridotto. Nel caso in cui l'attacco emicranico sia accompagnato da forte nausea o vomito, si possono somministrare come adiuvanti alcuni farmaci antiemetici, tra i quali Metoclopramide, Domperidone e Proclorperazina.²⁶

1.5.2 Trattamento di profilassi

Il trattamento di profilassi si esegue nelle seguenti condizioni: frequenza degli attacchi emicranici superiore a 4 al mese, permanenza del mal di testa per più di 8 giorni al mese, attacchi molto intensi e quindi non responsivi alla terapia in acuto e abuso di farmaci per l'attacco. Gli obiettivi sono quelli di ridurre la frequenza e l'intensità dei rimanenti attacchi in modo che possano essere gestiti e tollerati dal paziente. La durata è variabile in base all'evoluzione clinica, di norma tra i 3-6 mesi. Ci sono varie classi farmacologiche a cui fare riferimento in base all'anamnesi del paziente e alle caratteristiche individuali, rappresentate da beta-bloccanti, antiepilettici, antidepressivi, ca-antagonisti, sartani e ACE-inibitori. Nell'ambito dei beta bloccanti possono essere efficaci come prima linea il Propanololo, Metoprololo, Timololo, come seconda linea il Nadololo e Atenololo. Tra gli anticonvulsivanti e antiepilettici si considerano l'Acido Valproico e il Topiramato, entrambi nel trattamento di prima linea. Tra gli antidepressivi, usati solo come seconda linea, si ritrovano l'Amitriptilina e la Venlafaxina. Tra i ca-antagonisti sembra possa avere effetto

la Flunarizina, mentre, contrariamente a quanto ritenuto in passato, ad oggi sono contrastanti i dati sull'efficacia del Verapamil e della Nimodipina. Infine ACE-inibitori e sartani come Lisinopril e Candesartan, sempre all'interno del trattamento di seconda linea.^{27,28} Valutando nello specifico invece il trattamento di profilassi per l'emicrania cronica, esso prevede l'uso di Topiramato, Valproato di sodio, Gabapentin e Pregabalin, Tossina botulinica di tipo A.²⁴ La scelta della terapia deve essere sempre riferita alle caratteristiche individuali del paziente. In aggiunta al trattamento farmacologico ovviamente bisogna evitare l'esposizione ai fattori scatenanti.

Ad oggi l'attenzione si è spostata molto sull'utilizzo di molecole che intervengano nel meccanismo CGRP mediato, considerando l'importante coinvolgimento del neuropeptide nella patogenesi dell'emicrania. Sono state quindi sviluppate differenti linee terapeutiche. In primo luogo i "gepanti", piccole molecole antagoniste del recettore del CGRP testate per l'attacco acuto. Sei molecole hanno raggiunto la fase di trial clinico, vale a dire Olcegepant (BIBN-4096BS), Telcagepant (MK-0974), Rimegepant (BMS-927711), Ubrogapant (MK-1602), MK-3207 e BI 44370TA; di queste solo due (Ubrogapant e Rimegepant) sono attualmente in fase di sviluppo. Infatti, nonostante i risultati di efficacia inizialmente promettenti, sono state riscontrate alcune problematiche come ad esempio la forte epatotossicità.²⁹

Grande rilevanza è stata invece assunta dagli anticorpi monoclonali che agiscono contro CGRP o il suo recettore, testati sia nei confronti dell'emicrania episodica che cronica. Questi farmaci presentano numerosi vantaggi rispetto alle convenzionali terapie esistenti in quanto progettati specificamente per agire sul sistema di trasmissione del dolore trigeminale, quindi con meccanismi d'azione più specifici e minori effetti avversi. La più lunga durata d'azione ne permette una somministrazione meno frequente, l'elevata specificità un effetto di blocco

più selettivo e la degradazione proteolitica non coinvolgente il fegato diminuisce la potenziale epatotossicità. Gli anticorpi monoclonali sono stati prodotti per la prima volta da Kholer e Milstein nel 1975 e utilizzati poi nel 1982 nel trattamento di un paziente con linfoma a cellule B. Il paziente ricevette anticorpi murini contro le cellule tumorali che dimostrarono una risposta completa ed efficace. Negli ultimi 38 anni sono stati notevolmente ampliati i campi di utilizzo e costituiscono parte attiva del trattamento di svariate patologie. In generale queste molecole sono rappresentate da particolari tipi di anticorpi identici tra loro in quanto prodotti da linee cellulari provenienti da un solo tipo di cellula immunitaria. Alla base della loro formazione c'è quindi l'isolamento di un linfocita B che viene messo in coltura e sottoposto a fusione con cellule trasformate (cellule mielomatose), utili per le loro caratteristiche di maggior crescita e sopravvivenza rispetto a quelle della cellula B.³⁰

Nella fattispecie ad oggi gli anticorpi monoclonali che coinvolgono CGRP o il suo recettore sono rappresentati da 4 molecole: Eptinezumab (ALD403) è una IgG1, Fremanezumab (TEV-48125, precedentemente conosciuto come LBR-101 o RN-307) è una IgG2, Galcanezumab (LY2951742) è una IgG4 e Erenumab (AMG334) è una IgG2. I primi tre sono anticorpi monoclonali umanizzati che agiscono contro CGRP, mentre l'ultimo è un anticorpo totalmente umano che agisce contro il recettore del neuropeptide.

Marketed Name	AIMOVIG*	EMGALITY*	AJOVY*	TBD
Generic name	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab	Eptinezumab†
Characteristics	Human	Humanized	Humanized	Humanized
Sponsor	Amgen/Novartis	Lilly	Teva	Alder
Being studied for	Episodic migraine Chronic migraine Treatment resistant migraine (hot flashes)	Episodic migraine Chronic migraine Episodic cluster Chronic cluster‡ Treatment resistant migraine	Episodic migraine Chronic migraine Refractory migraine Episodic cluster Chronic cluster‡ Posttraumatic headaches	Episodic migraine Chronic migraine
Dosing	Monthly SC 70 or 140 mg	Loading dose 240 mg then 120 mg monthly SC	225 mg Monthly SC 675 mg Quarterly SC	Quarterly IV Final doses TBD
Target	CGRP receptor	CGRP peptide	CGRP peptide	CGRP peptide

†Produced in yeast.
‡Studies in chronic cluster headache were terminated for inefficacy.

Figura 7. Anticorpi monoclonali che coinvolgono CGRP o il suo recettore

La via di somministrazione è parenterale a causa delle grosse dimensioni delle molecole, della bassa permeabilità attraverso le membrane cellulari e dell'instabilità a livello del tratto gastro-intestinale. Nello specifico per Erenumab è sottocutanea, in formulazioni di 70 mg o 140 mg, iniettate inizialmente 1 volta al mese per 3 mesi, poi aumentati. Tra gli effetti collaterali si può valutare la presenza di costipazione (frequente con Erenumab).³¹ Ad oggi le linee guida impongono che non possano essere somministrati oltre i 65 anni di età. Sia l'inattivazione di CGRP da parte degli anticorpi anti-CGRP che il blocco dell'accesso di CGRP ai neuroni del trigemino da parte dell'anticorpo anti-recettore possono interrompere l'accumulo di CAMP indotto da CGRP e inibire l'internalizzazione del recettore. Questo determina un'inibizione degli effetti del CGRP andando quindi a bloccare la vasodilatazione indotta dal peptide. Nonostante ciò, come dimostrano gli studi presi in considerazione dalla review di Deng et al³², non è stato osservato alcun effetto ipertensivo né effetti negativi relativi allo sviluppo o all'aggravamento dell'insufficienza cardiaca. È stata invece comprovata la sicurezza e l'efficacia nell'utilizzo di tali molecole nel trattamento di profilassi dell'emicrania cronica in termini di riduzione di giorni in cui era presente l'attacco emicranico. Conferme in merito possono essere tratte anche da Raffaelli e Reuter³³ che testimoniano negli studi considerati una riduzione dei giorni/mese compresa tra 3.4 e 6.3 dopo 8/12 settimane di trattamento in confronto ai gruppi placebo dove la riduzione è compresa tra 1 e 2.18 giorni/mese. Il 32% dei soggetti coinvolti dimostrava una totale scomparsa degli attacchi dopo la somministrazione del farmaco. Inoltre l'efficacia di tali molecole è stata comprovata anche in pazienti che avessero già fatto uso di altre terapie di profilassi (dalle 2 alle 4) con scarso beneficio.³⁴

Capitolo 2 - MATERIALI E METODI

2.1 Scopo della tesi

Lo scopo di questa tesi è stato quello di analizzare, a seguito della somministrazione di Erenumab (AMG334), l'efficacia dello stesso mediante valutazione clinica e la presenza di alterazioni della dinamica vascolare mediante l'utilizzo dell'ecodoppler, effettuato a livello transcranico (arteria cerebrale media e posteriore) e a livello dell'arteria radiale. Nello studio sono stati presi in considerazione solo i dati riferiti all'arteria cerebrale media, mentre i dati relativi all'arteria cerebrale posteriore e all'arteria radiale sono stati rilevati, ma non inseriti.

2.2 Endpoint

Le valutazioni oggetto di questo studio sono:

- endpoint clinico: riduzione di giorni con l'emicrania al mese, riduzione di farmaci utilizzati per l'attacco al mese;
- endpoint emodinamico: alterazione del BHI a livello dell'arteria cerebrale media.

2.3 Selezione dei pazienti

Lo studio è stato realizzato su un campione di 10 pazienti reclutati su base volontaria (dopo firma del consenso informato) presso il Centro Cefalee della clinica di Neurologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona. Il periodo dello studio fa riferimento a settembre 2019-febbraio 2020 (ad oggi on going).

I criteri di inclusione erano:

- diagnosi di emicrania senz'aura ad alta frequenza (>20 crisi al mese);
- lunga durata di malattia (superiore ai 20 anni);
- precedenti terapie di profilassi in numero superiore a 5.

2.4 Protocollo di studio

I pazienti sono stati selezionati su base volontaria all'interno dell'attività ambulatoriale del Centro Cefalee valutandoli in base ai criteri di inclusione. Durante la prima visita (T0) veniva effettuata una valutazione clinica in termini di giorni di emicrania al mese e numero di farmaci utilizzati al mese per l'attacco e una valutazione della dinamica vascolare con ecodoppler transcranico (la finestra di accesso era transtemporale mediante un caschetto apposito). Ai pazienti veniva poi somministrato Erenumab per via sottocutanea nella formulazione di 70 mg. La somministrazione proseguiva 1 volta al mese, inizialmente per 4 mesi e poi aumentati.

Nell'ecodoppler venivano presi in considerazione i seguenti parametri:

- indice di pulsatilità (PI)
- indice di resistività (RI)
- velocità media (FV)

Tali elementi venivano osservati per l'arteria cerebrale media e per l'arteria cerebrale posteriore, prima e dopo 30 secondi di apnea. Ciò ha permesso di calcolare il Breath holding index (BHI), ovvero l'aumento in termini percentuali della velocità media di flusso sanguigno dal livello basale a 30 secondi di apnea. Una seconda valutazione mediante ecodoppler è stata effettuata a livello dell'arteria radiale. Gli stessi parametri vascolari venivano valutati prima e dopo 5 minuti in cui il flusso sanguigno dell'arteria radiale veniva bloccato, utilizzando il bracciale di uno sfigmomanometro gonfio a 240 mmHg.

Successivamente i pazienti venivano sottoposti a un secondo controllo a due settimane da T0 e a due settimane dalla quarta somministrazione (T2) dove venivano valutati i medesimi parametri clinici e emodinamici. Le misurazioni a livello dell'arteria cerebrale posteriore e dell'arteria radiale sono state rilevate, ma non inserite nello studio che si concentra solo sull'arteria cerebrale media.

2.5 Analisi Statistica

Per effettuare l'analisi statistica è stato utilizzato il *test di Wilcoxon per dati appaiati*. Tale test fa parte dei test non parametrici e viene utilizzato per campioni non indipendenti.

Grazie a ciò si è confrontato:

- giorni/mese a T0 – giorni/mese a T2

- farmaci/mese a T0 – farmaci/mese a T2

- BHI nell'arteria cerebrale media a T0 – BHI nell'arteria cerebrale media a T2

Con T0 si intende la prima valutazione effettuata, ovvero precedentemente alla prima somministrazione di Erenumab, mentre con T2 l'ultima, ovvero a due settimane dalla quarta somministrazione di Erenumab.

È stato inoltre effettuato il *test bivariato di Pearson*, dove per ogni coppia di variabili sono state calcolati:

- correlazione di Pearson;

- sign. (2-tailed), ovvero p value;

- N (il numero di casi su cui è stato calcolato il coefficiente di correlazione).

Tale test era volto a valutare la correlazione tra BHI dell'arteria cerebrale media e i parametri giorni/mese a T0, farmaci/mese a T0, giorni/mese a T2 e farmaci/mese a T2.

Capitolo 3 – RISULTATI

3.1 Dati anagrafici

I pazienti erano 9 di sesso femminile e 1 di sesso maschile, di età media 53,6 $\pm$ 7,406 (M $\pm$ DS) (range 26, 35-61 anni). L'esordio della cefalea era avvenuto in media a 18,10 anni $\pm$ 11,328 (M $\pm$ DS) (range 3, 7-45 anni).

3.2 Terapie di profilassi

In 5 pazienti tra le terapie di profilassi era stata effettuata la tossina botulinica A, con la somministrazione suddivisa in 4 sedute, una ogni 3 mesi, nel corso di 1 anno. In tutti e 5 questo trattamento aveva portato scarso beneficio. Per la gestione dell'attacco acuto tutti i pazienti usavano i triptani, tranne una che ricorreva all'Indometacina. Al momento dello studio 4 pazienti non facevano terapia di profilassi. Nei restanti invece, le terapie di profilassi erano rappresentate da: Topiramato, Pregabalin, Cinnarizina, Eperisone, Amitriptilina e Propanololo. Nello specifico una paziente aveva effettuato doppia terapia di profilassi con Amitriptilina e Pregabalin, mentre i restanti in monoterapia.

3.3 Endpoint clinico

3.3.1 Riduzione dei giorni con l'emicrania al mese

Dai risultati del *test di Wilcoxon per dati appaiati* si possono trarre alcune conclusioni. Dalla statistica descrittiva emerge che confrontando i giorni/mese a T0 e i giorni/mese a T2, a T0 la media dei giorni era 18,50 con deviazione standard 8,223 (range 8-30 giorni), mentre a T2 la media dei giorni era 8,60 con deviazione standard 5,719 (range 2-20 giorni). Nella fattispecie analizzando i ranghi, in 10 pazienti il numero di giorni/mese a T2 era inferiore rispetto al numero di giorni/mese a T0: la media dei ranghi era 5,50, mentre la somma dei ranghi 55,00. In 0 pazienti il numero di giorni/mese a T2 era superiore al numero di giorni mese a T0 (la media e la somma dei ranghi era 0) e in 0 pazienti era invariato. Considerando quindi Z score pari a -2,807 (calcolato sui ranghi positivi) e $p=0,005$, si può affermare che la differenza tra giorni/mese a T0 e giorni/mese a T2 sia statisticamente significativa.

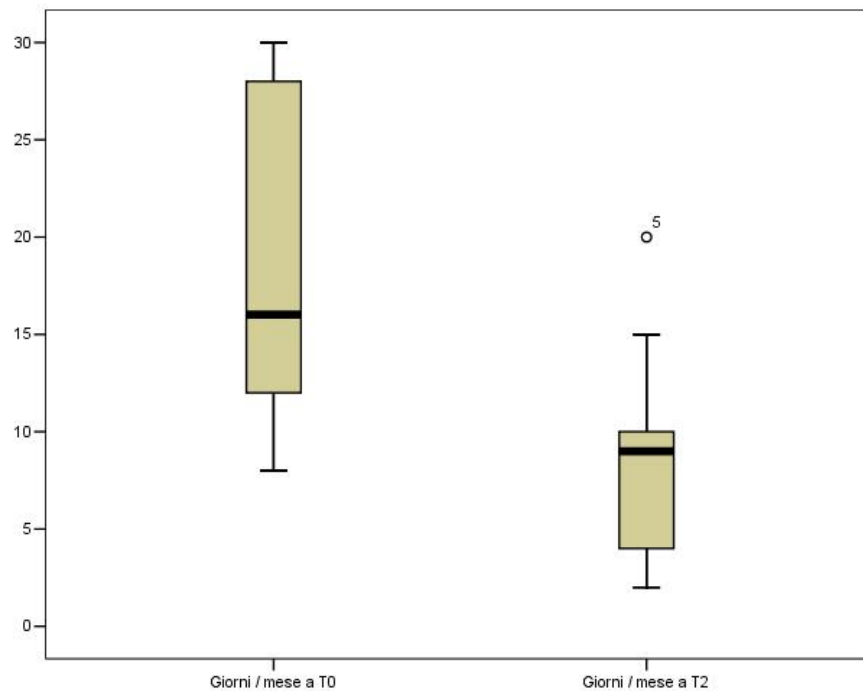


Figura 8. Confronto giorni/mese a T0 e giorni/mese a T2

3.3.2 Riduzione dei farmaci per l'attacco emicranico al mese

Considerando i risultati del *test di Wilcoxon per dati appaiati* riguardo il confronto tra farmaci/mese a T0 e farmaci/mese a T2, dalla statistica descrittiva emerge che a T0 la media era 21,20 con deviazione standard pari a 8,791 (range 8-30 farmaci), mentre a T2 la media era 8,60 con deviazione standard pari a 5,719 (range 2-20 farmaci). Nella fattispecie analizzando i ranghi, in 10 pazienti il numero di farmaci/mese a T2 era inferiore rispetto che a T0: la media dei ranghi era 5,50, mentre la somma dei ranghi era 55,00. In 0 pazienti il numero di farmaci/mese a T2 era superiore rispetto che a T0 (la media e la somma dei ranghi erano 0) e in 0 pazienti era invariato. Considerando quindi Z score pari a -2,807 (calcolato sui ranghi positivi) e $p=0,005$, si può affermare che la differenza tra farmaci/mese a T0 e farmaci/mese a T2 sia statisticamente significativa.

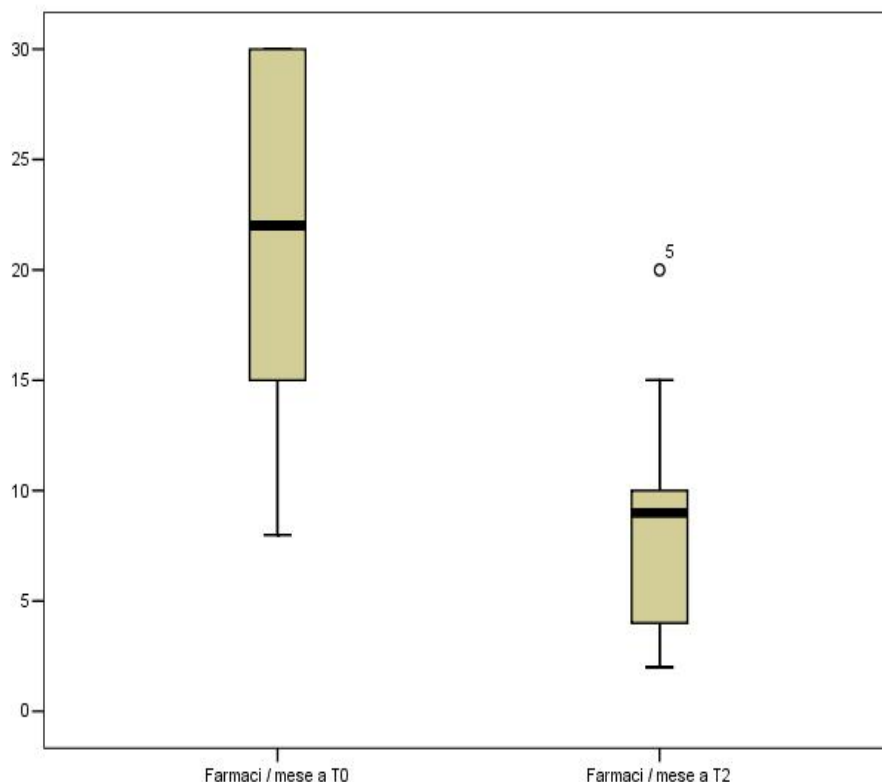


Figura 9. Confronto farmaci/mese a T0 e farmaci/mese a T2

3.4 Endpoint emodinamico

3.4.1 Alterazione BHI MCA

Valutando il confronto tra BHI MCA a T0 e BHI MCA a T2, dalla statistica descrittiva del *test di Wilcoxon per dati appaiati* emerge che a T0 la media era 1,2788730 con deviazione standard pari a 0,26653810 (range 0,88230- 1,77300), mentre a T2 la media era 1,2405470 con deviazione standard pari a 0,43107829 (range 0,66660- 2,04300). Nella fattispecie analizzando i ranghi, in 6 pazienti BHI MCA a T2 era ridotto rispetto a BHI MCA a T0: la media dei ranghi era 5,00 e la somma dei ranghi 30,00. In 4 pazienti BHI MCA a T2 era maggiore rispetto a BHI MCA a T0: la media dei ranghi era 6,25 e la somma dei ranghi 25,00. In 0 pazienti era invariato. Considerando quindi lo Z score pari a -0,255 (calcolato sui ranghi positivi) e $p=0,799$, si può affermare che la differenza tra BHI MCA a T0 e BHI MCA a T2 non sia statisticamente significativa.

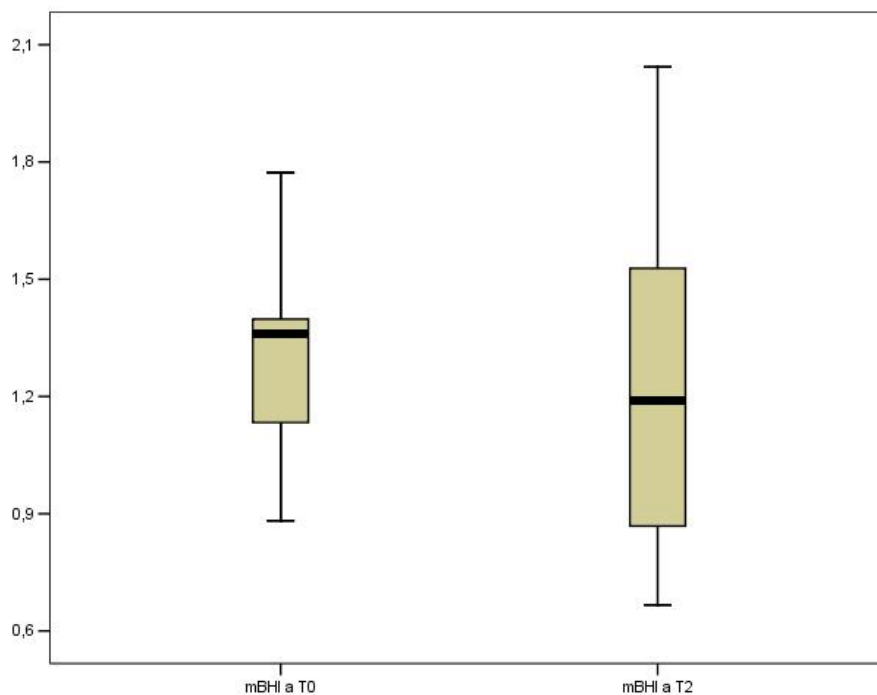


Figura 10. Confronto tra BHI MCA a T0 e BHI MCA a T2

Il *test bivariato di Pearson* invece ha valutato la correlazione di Pearson e il Sig. (2-tailed), ovvero “p value” ed è emerso che:

-tra BHI MCA e giorni/mese a T0 la correlazione di Pearson era 0,013 e p era 0,972, non essendo quindi statisticamente significativo;

-tra BHI MCA e farmaci/mese a T0 la correlazione di Pearson era -0,114 e p era 0,754, non essendo quindi statisticamente significativo;

-tra BHI MCA e giorni/mese a T2 la correlazione di Pearson era -0,159 e p era 0,660, non essendo quindi statisticamente significativo;

-tra BHI MCA e farmaci/mese a T2 la correlazione di Pearson era -0,159 e p era 0,660, non essendo quindi statisticamente significativo.

BHI MCA non correla quindi significativamente con giorni/mese a T0, farmaci/mese a T0, giorni/mese a T2 e farmaci/mese a T2.

Invece a conferma di quanto dimostrato precedentemente con il *test di Wilcoxon* si può notare come vi sia una correlazione statisticamente significativa tra giorni/mese a T0 e giorni/mese a T2 espressa da una correlazione di Pearson pari a 0,832 e $p=0,003$. Allo stesso modo una correlazione statisticamente significativa tra farmaci/mese a T0 e farmaci/mese a T2, espressa da una correlazione di Pearson pari a 0,824 e $p=0,003$.

		BHIMCA	GIORNI/mese	farmaci mese
BHIMCA	Pearson Correlation	1	,013	-,114
	Sig. (2-tailed)		,972	,754
	N	10	10	10
GIORNI/mese	Pearson Correlation	,013	1	,864**
	Sig. (2-tailed)	,972		,001
	N	10	10	10
farmaci mese	Pearson Correlation	-,114	,864**	1
	Sig. (2-tailed)	,754	,001	
	N	10	10	10
GIORNI/mese T2	Pearson Correlation	-,159	,832**	,824**
	Sig. (2-tailed)	,660	,003	,003
	N	10	10	10
farmaci mese T2	Pearson Correlation	-,159	,832**	,824**
	Sig. (2-tailed)	,660	,003	,003
	N	10	10	10

Figura 11. Tabella 1 di correlazioni del *test bivariato di Pearson*

		GIORNI/mese T2	farmaci mese T2
BHIMCA	Pearson Correlation	-,159	-,159
	Sig. (2-tailed)	,660	,660
	N	10	10
GIORNI/mese	Pearson Correlation	,832**	,832**
	Sig. (2-tailed)	,003	,003
	N	10	10
farmaci mese	Pearson Correlation	,824**	,824**
	Sig. (2-tailed)	,003	,003
	N	10	10
GIORNI/mese T2	Pearson Correlation	1	1,000**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	10	10
farmaci mese T2	Pearson Correlation	1,000**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	10	10

Figura 12. Tabella 2 di correlazioni del *test bivariato di Pearson*

Capitolo 4 - DISCUSSIONE

L'utilizzo di anticorpi monoclonali per il trattamento dell'emicrania ad alta frequenza è stato da poco introdotto nelle possibilità terapeutiche di tale condizione. Risultati incoraggianti possono però essere tratti dagli studi svolti fin ora, sia in termini di efficacia e di sicurezza delle molecole che in termini di risposte emodinamiche alla somministrazione di tali farmaci. Nella fattispecie Erenumab si colloca all'interno di tale ragionamento. Dal mio studio emerge infatti che la somministrazione di Erenumab ha diminuito in maniera statisticamente significativa sia il numero di giorni al mese caratterizzati da emicrania, passando da una media di 18,50 a T0 a una media di 8,60 a T2 (Z score -2,807, $p=0,005$), che il numero di farmaci al mese utilizzati per l'attacco, passando da una media di 21,20 a T0 a una media di 8,60 a T2 (Z score -2,807, $p=0,005$). Ciò si colloca in linea con quanto già presente in letteratura. Ad esempio un'altra conferma si ha in un lavoro di Tepper et al³⁵: in questo studio di fase 2, randomizzato, doppio cieco e controllato con placebo, sono stati analizzati 667 pazienti, assegnati a gruppi in cui veniva somministrato placebo, Erenumab 70 mg e Erenumab 140 mg. I risultati evidenziano una riduzione degli attacchi emicranici mensili nei gruppi in cui veniva somministrato Erenumab rispetto al gruppo placebo, suggerendo quindi che tale terapia possa essere utilizzata come profilassi nell'emicrania cronica. Il profilo di sicurezza dei gruppi in cui veniva somministrato il farmaco era paragonabile a quello del gruppo placebo.

Dalla mia tesi emerge inoltre che Erenumab sia efficace in pazienti che abbiano già svolto più terapie di profilassi con scarsi risultati (ad esempio tossina botulinica A, Pregabalin, Cinnarizina ecc.). Anche tale dato si può trovare in letteratura in Garland et al³⁶, che dimostrano anche l'assenza di eccessivi effetti collaterali favorendo così l'aderenza del

paziente al trattamento. Ulteriori dimostrazioni in merito sono presenti in un lavoro di Ashina et al³⁷ nel quale è stata valutata una riduzione $\geq 50\%$ della media dei giorni/mese di emicrania nel 41,3% dei pazienti nel gruppo Erenumab 140 mg, nel 35,6% nel gruppo Erenumab 70 mg e nel 14,2% del gruppo placebo. Tutti avevano già effettuato precedentemente più di 2 terapie di profilassi. Ancora dal gruppo di lavoro di Tepper et al³⁸ è stata effettuata una valutazione somministrando Erenumab per 52 settimane (studio open-label prosecuzione di uno studio doppio cieco di 12 settimane). L'efficacia è stata dimostrata per tutta la durata del periodo con una riduzione clinicamente significativa sia dei giorni di emicrania al mese che della necessità di ricorrere al trattamento specifico dell'attacco. Nella realtà italiana Barbanti et al³⁹ hanno confrontato studi di fase 2 e 3, randomizzati e controllati con placebo valutando una effettiva diminuzione degli attacchi in pazienti con emicrania cronica. Con uno studio retrospettivo e osservazionale poi, mirato ai pazienti trattati con Erenumab 70 mg nella loro unità ospedaliera tra dicembre 2018 e marzo 2019, hanno dimostrato come ci fosse una riduzione non solo dei giorni con attacchi emicranici, ma anche della necessità dell'uso di farmaci analgesici.

Altro elemento valutato nella mia tesi è la risposta vascolare al trattamento con Erenumab. Valutando il BHI dell'arteria cerebrale media il risultato che emerge non è statisticamente significativo nonostante comunque non vi sia un'alterazione della dinamica vascolare. La media infatti era 1,2788730 a T0 mentre era 1,2405470 a T2. (Z score pari a -0,255, $p=0,799$). Inoltre il BHI dell'arteria cerebrale media non correlava significativamente con giorni/mese a T0, farmaci/mese a T0, giorni/mese a T2 e farmaci/mese a T2. Sicuramente l'esiguo numero di pazienti è uno dei motivi per cui si è ottenuto tale risultato. Infatti in letteratura studi con numerosità campionaria maggiore dimostrano che la molecola oltre ad avere un buon profilo di sicurezza e efficacia, non determina problematiche di rilievo dal

punto di vista cardiovascolare. Nella fattispecie Erenumab nello studio di Depre et al⁴⁰ è stato somministrato in pazienti con angina stabile a causa di malattia coronarica documentata. I parametri valutati erano il tempo totale di esercizio (TET), il tempo all'angina indotta dall'esercizio fisico e la depressione ST all'ECG. Lo studio era randomizzato, doppio cieco e controllato con placebo. I risultati hanno dimostrato che il cambiamento di TET rispetto al basale nel gruppo Erenumab era non inferiore al placebo. Non vi è stata alcuna differenza nel tempo di angina indotta dall'esercizio nei gruppi Erenumab e placebo. Ciò a dimostrazione che la molecola, nonostante il meccanismo d'azione, non ha influenzato negativamente sulla condizione di pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Altra importante prova a favore della sicurezza ed efficacia vascolare di Erenumab si trova nello studio di Ohlsson et al⁴¹ nel quale è stato valutato l'effetto della molecola sulla dinamica vascolare in arterie cerebrali e meningee umane isolate, in presenza o assenza di vari mediatori vasodilatatori (Nicardipina e Sostanza P) e vasocostrittori (Sumatriptan e Diidroergotamina). Le risposte vascolari alla somministrazione di tali agenti non erano influenzate dall'uso di Erenumab. Sicuramente anche in tale ambito sono necessari studi effettuati sul lungo periodo come evidenziato anche Kudrow et al⁴² che, nonostante l'elevata numerosità campionaria (2 443 pazienti analizzati confrontando 4 studi doppio cieco e controllati con placebo e i corrispettivi studi open-label), hanno affermato tale necessità.

Capitolo 5 - CONCLUSIONI

Gli anticorpi monoclonali sono quindi una grande risorsa per il trattamento dell'emicrania senz'aura ad alta frequenza. Nella fattispecie lo studio effettuato in questa tesi è un'ulteriore prova di quanto già presente in letteratura: conferma l'efficacia dell'utilizzo di Erenumab nel trattamento di profilassi dei pazienti con emicrania senz'aura ad alta frequenza, comprovato dalla riduzione dei giorni/mese con attacco emicranico e dei farmaci/mese utilizzati per l'attacco. Rimane ovviamente il limite della bassa numerosità campionaria. Si impone come necessità futura lo sviluppo di studi su campioni più ampi di popolazione per valutare l'efficacia della molecola anche su larga scala e sicuramente ulteriori ricerche saranno volte a comprendere l'efficacia e la sicurezza del trattamento a lungo termine. Ad oggi infatti l'utilizzo è esclusivo all'interno di trial clinici e come farmaci compassionevoli in attesa di approvazione definitiva da parte dell'AIFA.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2017.
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: A review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010.
3. Ferrante T, Castellini P, Abrignani G, et al. The PACE study: Past-year prevalence of migraine in Parma's adult general population. *Cephalalgia*. 2012.
4. Berra E, Sances G, De Icco R, et al. Cost of Chronic and Episodic Migraine: a pilot study from a tertiary headache centre in northern Italy. *J Headache Pain*. 2015.
5. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017.
6. Bigal ME, Lipton RB. The Epidemiology, Burden, and Comorbidities of Migraine. *Neurol Clin*. 2009.
7. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016.
8. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018.
9. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007.
10. Eikermann-Haerter K, Yuzawa I, Qin T, et al. Enhanced subcortical spreading depression in familial hemiplegic migraine type 1 mutant mice. *J Neurosci*. 2011.
11. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein- like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis

- via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci*. 1993.
12. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain*. 2019.
 13. Su M, Yu S. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Mol Pain*. 2018.
 14. Goadsby PJ, Classey JD. Evidence for serotonin (5-HT)1B, 5-HT1D and 5-HT 1F receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input. *Neuroscience*. 2003.
 15. Bergerot A, Storer RJ, Goadsby PJ. Dopamine inhibits trigeminovascular transmission in the rat. *Ann Neurol*. 2007.
 16. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014.
 17. Edvinsson L. The Trigemino-vascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*. 2017.
 18. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: Trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett*. 1985.
 19. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990.
 20. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018.
 21. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*. 2016.

22. Straube A, Andreou A. Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain*. 2019.
23. Marconi E, Pecchioli S, Nica M, et al. Epidemiology and determinants of chronic migraine: A real-world cohort study, with nested case-control analysis, in primary care in Italy. *Cephalalgia*. 2020.
24. Diener HC, Solbach K, Holle D, Gaul C. Integrated care for chronic migraine patients: Epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2015.
25. Peng KP, Wang SJ. Migraine diagnosis: Screening items, instruments, and scales. *Acta Anaesthesiol Taiwanica*. 2012.
26. Gilmore B, Michael M. Treatment of acute migraine headache. *Am Fam Physician*. 2011.
27. Ha H, Gonzalez A. Migraine headache prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019.
28. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015.
29. Edvinsson L. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies. *Headache*. 2018.
30. Taylor FR. CGRP, Amylin, Immunology, and Headache Medicine. *Headache*. 2019.
31. Hargreaves R, Olesen J. Calcitonin Gene-Related Peptide Modulators – The History and Renaissance of a New Migraine Drug Class. *Headache*. 2019.
32. Deng H, Li GG, Nie H, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020.
33. Raffaelli B, Reuter U. The biology of monoclonal antibodies: Focus on calcitonin gene-related peptide for prophylactic migraine therapy. *Neurotherapeutics*. 2018.
34. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the Prevention of Migraine

- and Cluster Headache: A Narrative Review. *Headache*. 2019.
35. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017.
 36. Garland SG, Smith SM, Gums JG. Erenumab: A First-in-Class Monoclonal Antibody for Migraine Prevention. *Ann Pharmacother*. 2019.
 37. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018.
 38. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia*. 2020.
 39. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L. Erenumab: from scientific evidence to clinical practice—the first Italian real-life data. *Neurol Sci*. 2019.
 40. Depre C, Antalík L, Starling A, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients With Stable Angina. *Headache*. 2018.
 41. Ohlsson L, Haanes KA, Kronvall E, Xu C, Snellman J, Edvinsson L. Erenumab (AMG 334), a monoclonal antagonist antibody against the canonical CGRP receptor, does not impair vasodilatory or contractile responses to other vasoactive agents in human isolated cranial arteries. *Cephalalgia*. 2019.
 42. Kudrow D, Pascual J, Winner PK, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology*. 2020.