

La terapia con anticorpi monoclonali nell'emicrania severa

Evidenze nello studio del medico di medicina generale

L'efficacia della terapia profilattica con Mab è stata subito evidente, marcata e inconfutabile, con una importante riduzione della frequenza mensile delle crisi emicraniche. Confermato anche l'impatto positivo economico e sociale, con il calo delle spese per farmaci, visite specialistiche e diagnostica strumentale, e la riduzione della disabilità lavorativa

Marcello Pugliese - Gilda Lospennato

Aggregazione Funzionale Territoriale Ssn - Asp4 "Cosenza1" - Cosenza

La terapia con Anticorpi monoclonali (Mab, dall'inglese *Monoclonal Antibodies*) nell'emicrania severa rappresenta una nuova conquista della ricerca medica nei casi di inefficacia dei trattamenti tradizionali. Nella nostra Aft abbiamo monitorato per 1 anno 4 assistiti che avevano i requisiti stabiliti da Aifa per ricevere la somministrazione di Mab, con piano terapeutico redatto da neurologi abilitati e fornitura dei prodotti da parte della farmacia territoriale competente.

Il nostro studio osservazionale

Quattro assistiti della nostra Aft, di età compresa tra 44 e 66 anni, 1 maschio e 3 femmine, affetti da emicrania, sono stati avviati al trattamento con Mab. Per tutti e 4 era stata formulata da specialisti neurologi la diagnosi di emicrania senza aura e emicrania cronica. La International headache society (Ihs) nella sua classificazione ICHD (International classification of headache disorders) definisce l'emicrania senza aura come disturbo

cefalalgico ricorrente che si manifesta in attacchi della durata di 4-72 ore. Le caratteristiche tipiche della cefalea sono la localizzazione unilaterale, la qualità pulsante, l'intensità moderata o severa, l'aggravamento in seguito ad attività fisica routinaria e l'associazione con nausea e/o fotofobia e fonofobia. I criteri diagnostici sono:

A. almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D;

B. la cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo);

C. la cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche: 1) localizzazione unilaterale, 2) dolore di tipo pulsante, 3) dolore con intensità media o forte, 4) aggravata da o/ che limiti le attività fisiche di routine (per es, camminare, salire le scale);

D. alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni: 1) presenza di nausea e/o vomito, 2) presenza di fotofobia e fonofobia. L'emicrania cronica, invece, è descritta come cefalea che si manifesta per 15 o più giorni/mese per più di tre mesi, che, in almeno 8 giorni/mese, presenta le caratteristiche dell'emicrania. I criteri diagnostici sono:

A. cefalea (di tipo emicranico e/o tensivo) per ≥ 15 giorni/mese da > 3 mesi che soddisfino 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 emicrania senza aura e/o i criteri B e C per emicrania con aura;

C. cefalea che soddisfino per ≥ 8 giorni/mese e per > 3 mesi qualsiasi dei seguenti criteri: 1) criteri C e D per emicrania senza aura, 2) criteri B e C per 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-33-5.

L'inizio della sintomatologia è stato datato dai pazienti a 2 decenni prima in 2 casi, 3 decenni in 1 caso, 4 decenni in 1 caso.

L'anamnesi dei 4 pazienti evidenzia lo stesso iter di visite specialistiche ed esami strumentali, e anche l'abitudine consolidata a tenere un diario delle cefalee nel quale scrivere il numero e il momento degli attacchi, i fattori scatenanti e la risposta al trattamento.

Tutti e 4 i pazienti, nella loro storia

clinica, hanno utilizzato farmaci profilattici per ridurre il numero e l'intensità delle crisi, constatando, nel tempo la riduzione progressiva della loro efficacia. In base alle prescrizioni specialistiche i pazienti hanno utilizzato in tempi diversi farmaci anticonvulsivanti (topiramato), beta-bloccanti (propranololo), calcio-antagonisti (flunarizina), antidepressivi triciclici (amitriptilina), antagonisti della serotonina (pizotifene), nutraceutici.

Per interrompere le crisi, invece, la loro anamnesi rivela un uso intensivo di Fans o paracetamolo, analgesici associati a caffeina, oppioidi, e, soprattutto, i triptani, agonisti selettivi dei recettori della serotonina, da tutti e 4 i pazienti definiti come i più efficaci. Questo eccessivo e continuativo uso di farmaci si è accompagnato nel tempo al viraggio verso emicranie quotidiane e più gravi, con assunzione di questi farmaci per più di 15 giorni al mese per molti mesi.

Ricorrendo i presupposti di eleggibilità al trattamento con Mab secondo le norme regolatorie Aifa, si è proceduto, pertanto, ad avviare la terapia con fremanezumab in 2 pazienti (entrambe femmine) e galcanezumab (1 maschio e 1 femmina). Entrambe le molecole sono anticorpi monoclonali umanizzati, rispettivamente IgG2Δa/kappa e IgG4, derivati da un precursore murino (cellule ovariche di criceto cinese, *Chinese Hamster Ovary*, Cho). Si legano selettivamente al ligando del peptide correlato al gene della calcitonina (Cgrp - Calcitonine gene related peptide) e impediscono a entrambe le isoforme del Cgrp (α - e β -Cgrp) di legarsi al recettore del Cgrp. Il rilascio del neuropeptide Cgrp, potente vasodilatatore i cui recettori sono ampiamente diffusi sia perifericamente (ganglio trigeminale, nucleo trigeminale cauda-

le, C1-C2) che centralmente (tronco encefalico, talamo), riveste un ruolo importante nella genesi delle crisi emicraniche. È stato osservato che i livelli di Cgrp aumentano in modo significativo durante l'emicrania e tornano a valori normali quando la cefalea si allevia. Sebbene non sia ben noto il meccanismo d'azione attraverso il quale i 2 Mab prevengano gli attacchi di emicrania, si ritiene che la prevenzione dell'emicrania sia dovuta all'effetto di modulazione del sistema trigeminale.

Fremanezumab e galcanezumab sono altamente specifici per il Cgrp e non si legano a membri della famiglia strettamente correlati (ad es. amilina, calcitonina, intermediaria e adrenomedullina).

L'indicazione al trattamento e la rimborsabilità Ssn dei Mab stabiliti da Aifa per Aimovig (erenumab), Ajovy (fremanezumab), Emgality (galcanezumab) e Vyepti (eptinezumab) vincolano alla seguente indicazione terapeutica:

- "Trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese (definita come punteggio del questionario Midas ≥ 11), già trattati con altre terapie di profilassi per l'emicrania e che abbiano mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania".

I Registri consentiranno la ripresa del trattamento nel momento in cui (a partire dal primo mese di sospensione) si dovessero ripresentare almeno 8 episodi di emicrania con punteggio Midas ≥ 11 .

Il Midas (Migraine disability assessment score questionnaire) è un questionario che offre un quadro della disabilità causata dagli attac-

chi emicranici nell'arco degli ultimi 3 mesi. Si tratta di un questionario molto semplice, ma con dimostrata validità e affidabilità. Il paziente deve rispondere a 5 domande che riflettono i giorni in cui le sue attività sono state impedito o nettamente limitate a causa dell'emicrania. Il punteggio totale si calcola dalla semplice somma dei punteggi ottenuti alle 5 domande.

Gradi di disabilità al Midas

Se la somma delle domande da 1 a 5 è compresa tra:

- 0 - 5 = grado I, disabilità minima o trascurabile
 - 6 - 10 = grado II, disabilità lieve
 - 11 - 20 = grado III, disabilità media
 - 21 o più = grado IV, disabilità grave.
- Con l'aggiornamento Aifa del 23/04/2025:

- *è possibile passare da un Mab anti-Cgrp a un altro in caso di scarsa tollerabilità;*
- *è possibile associare al trattamento con Mab anti Cgrp la tossina botulinica A;*
- *è eliminata la rivalutazione obbligatoria dopo 3 mesi e vengono impostate le rivalutazioni obbligatorie ogni 6 mesi;*
- *è eliminato l'obbligo di sospensione del trattamento dopo 12 mesi e viene inserita, nelle rivalutazioni dopo 12 e 18 mesi, una domanda relativa alla possibilità di considerare l'interruzione del trattamento.*

I pazienti, con piano terapeutico dello specialista neurologo, hanno ritirato il farmaco presso la farmacia territoriale competente, rispettando scrupolosamente le norme di corretta conservazione e trasporto che sono state loro impartite, e la somministrazione del farmaco è stata eseguita nella nostra infermeria.

Ogni penna preriempita di galcanezumab contiene 120 mg di Mab in 1 mL. La dose di 120 mg è stata somministrata per via sottocuta-

nea (in zone dell'addome, della coscia o del braccio) una volta al mese, con una dose iniziale di carico di 240 mg.

Ogni siringa preriempita di fremanezumab contiene 225 mg di Mab. All'avvio della terapia con Mab tutti e 4 i pazienti avevano autonomamente già sospeso ogni terapia profilattica convinti della loro inefficacia, utilizzando solo i triptani per interrompere le crisi emicraniche.

Risultati

Durante i 12 mesi di trattamento non è stata evidenziata alcuna variazione sugli esami bioumorali di routine né sui tracciati ecografici.

I 2 trattamenti sono stati complessivamente ben tollerati. Gli effetti collaterali segnalati sono stati: lieve dolenzia nel sito d'iniezione (con tumefazione evidente per fremanezumab e assente per galcanezumab), vertigini (con risoluzione spontanea dopo 8-12 ore), stipsi (soprattutto con galcanezumab, nei 7-10 giorni successivi alla iniezione, efficacemente trattata con macrogol), e ipostenia generalizzata con scomparsa spontanea dopo 12-24 ore.

Per valutare l'efficacia dei 2 trattamenti abbiamo preso in considerazione, grazie ai diari giornalieri compilati dai 4 pazienti, il numero mensile medio di giorni di emicrania durante il periodo di trattamento, la riduzione rispetto al periodo precedente dei giorni mensili di emicrania, il numero di crisi modificate da gravi a moderate o lievi, e la variazione rispetto all'anno precedente del numero mensile medio di giorni di assunzione di medicinali per la cefalea acuta e la quantità degli stessi assunti per interrompere le crisi (valori recuperati facilmente tramite il report delle prescrizioni eseguite tramite il gestionale dello studio).

L'efficacia della terapia profilattica con Mab è stata subito evidente, marcata e inconfutabile. Il paziente maschio in trattamento con galcanezumab è passato da una media di 12 crisi emicraniche al mese, di entità medio-severa e di 24-36 ore di durata, a 1-2 crisi al mese, di entità lieve-media e risoluzione entro poche ore, e con un periodo di circa 3 mesi caratterizzato da assenza completa di crisi. Il consumo di rizatriptan orodispersibile è passato da una media di 3 confezioni (da 6 compresse) al mese a una media di 1 confezione ogni 2 mesi. L'altra paziente femmina trattata con galcanezumab ha riportato un risultato altrettanto positivo, passando da una media di 3 crisi al mese (con durata di ogni crisi variabile da 48 a 72 ore) a 1 crisi ogni 2-3 mesi, ma di entità lieve-media e risoluzione entro le 12 ore. Il consumo di almotriptan si è ridotto da 3 scatole al mese (da 6 compresse) a 3 scatole nell'intero anno.

Il miglioramento dei sintomi è stato evidente anche nelle 2 pazienti trattate con fremanezumab: a fronte di dolore e tumefazione nella zona di iniezione per 24-36 ore dopo l'iniezione, in entrambe è stato constatato un crollo del numero di crisi emicraniche.

La prima paziente, che nella fase pre-trattamento registrava una media di 4 crisi al mese, di entità severa, di durata di 36-72 ore e con importanti sintomi neurovegetativi, è passata a 1-2 crisi a bimestre, di entità lieve-media e risoluzione entro 12 ore, e con lunghi periodi caratterizzati da assenza completa di crisi. Il consumo di rizatriptan orodispersibile è passato da una media di 3 confezioni (da 6 compresse) al mese a 1 confezione ogni 4 mesi. L'altra paziente femmina trattata con fremanezumab ha riportato un risultato similmente positivo, passando da una

media di 4 crisi al mese (con durata di ogni crisi variabile da 24 a 72 ore) a 1 crisi ogni 2 mesi, di entità lieve-media e risoluzione entro le 12 ore. Il consumo di rizatriptan si è ridotto da una media di 3 scatole al mese (da 6 compresse) a 1 confezione ogni 2 mesi.

Confermato anche l'impatto positivo a livello economico e sociale, con la riduzione delle spese per acquisto di farmaci e per l'esecuzione di visite specialistiche ed esami di diagnostica strumentale, e con la notevole riduzione della disabilità a livello lavorativo, documentata con l'emissione di 1 solo certificato medico di malattia, per 1 giorno, per emicrania, rilasciato nell'intero anno di monitoraggio dei 4 pazienti a fronte di 14 certificati medici per malattia, per emicrania, per un totale di 19 giorni, rilasciati ai 4 assistiti nell'anno precedente all'avvio della terapia con Mab.

Spetterà adesso agli specialisti neurologi valutare le modalità del follow-up.

BIBLIOGRAFIA

1. PUBLIC HEALTH & HEALTH POLICY. Facts and figures about Migraine. Istituto "Mario Negri Sud".
2. Emicrania - MSD-5 Manual. DiStephen D. Silberstein, MD, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Reviewed ByMichael C. Levin, MD, College of Medicine, University of Saskatchewan. Revisionato/Rivisto feb 2025
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) - ICHD (The International Classification of Headache Disorders) - 3^a edition
4. Confinia Cephalalgia - Official Journal of the Italian Society for the Study of Headaches (SISC)
5. Ornello R. et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine. Cephalalgia 2025.