



**DIVERSAMENTE
DAI TRIPTANI,
I NUOVI FARMACI PUNTANO
ALLE RADICI DEL DISTURBO
CON UN EFFETTO
DI PROFILASSI MIRATA**

EMICRANIA

con i gepanti
la profilassi
è ottimale

Lo scorso autunno la rivista americana *Pharmacy Times* (edita dalla *Pharmacy & Healthcare Communications* di New York), ha pubblicato l'articolo 'Pharmacists Can Provide Optimal Migraine Prevention Treatments', in cui Nicholas Trotta (New Mexico Veterans Affairs Health Care System di Albuquerque) e Jeffrey Fudin (Western New England College of Pharmacy and Health Sciences di New York) fanno un'ampia disamina della neonata classe dei gepanti, gli anticorpi monoclonali anti-CGRP che, riuscendo a prevenire l'insorgenza degli attacchi, potrebbero soppiantare i triptani, dagli anni

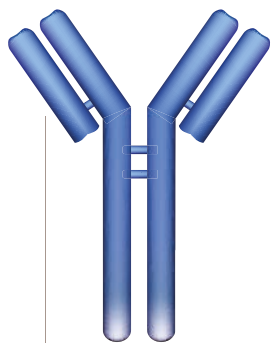
Novanta farmaci di riferimento nel trattamento acuto dell'emicrania. Gli autori esortano i farmacisti a familiarizzare con i nuovi farmaci non solo per poterli dispensare correttamente, ma anche per saper fornire ai pazienti un'ottimale consulenza sulla profilassi dell'emicrania, avendo ben presenti sia l'elevato costo di questi farmaci e la loro eventuale rimborsabilità da parte dell'Health Care System Usa, principale handicap dei gepanti, sia l'ovvia mancanza di dati di sicurezza a lungo termine e l'assenza di trial di confronto head-to-head fra le quattro molecole disponibili in Usa (erenumab, galcanezumab, fremanezumab ed eptinezumab, non ancora approvato da Fda). Tre di queste (galcanezumab, eptinezumab e fremanezumab) si legano direttamente al ligando CGRP, mentre uno (erenumab) si lega al recettore per il peptide.

Una nuova era per il trattamento della patologia

Dalla review appare evidente il divario temporale fra il nostro Paese e gli Stati Uniti, dove i gepanti sono arrivati anni prima e gli attori del sistema sanità, dalle società mediche, alle associazioni pazienti, alle case farmaceutiche, dibattono già da tempo il problema della rimborsabilità di questi farmaci, efficaci quanto costosi.

I gepanti, anticorpi monoclonali anti-CGRP, riuscendo a prevenire l'insorgenza degli attacchi, potrebbero soppiantare i triptani, dagli anni Novanta farmaci di riferimento nel trattamento acuto dell'emicrania, e far tramontare abuso e cronicizzazione, classici handicap della patologia

Quello della rimborsabilità è un problema con cui a breve anche il farmacista italiano dovrà confrontarsi, in una nuova era del trattamento dell'emicrania, che dovrebbe essere senza abuso. La diffusione di questi farmaci, infatti, promette di far tramontare i classici handicap dell'emicrania: oltre all'abuso, la cronicizzazione o la disabilità. Erunemab e fremanezumab sono già in fascia Cnn (C non negoziata). Negli studi real-life del primo è stata evidenziata un'efficacia quasi doppia rispetto a quanto ci si poteva attendere dagli studi registrativi, ottenendo un dimezzamento degli attacchi in 6-7 pazienti su 10 e un paziente cronico su 4 con una frequenza ridotta del 75% circa. Anche la stessa possibilità di una sola iniezione mensile, bimensile o trimestrale, a seconda del gepante utilizzato, allontanerà i pazienti dal vortice dell'abuso che rovina la loro esistenza, limitandoli sul lavoro e nelle attività domestiche, scolastiche e ricreative. Se i Centri Cefalee riterranno opportuno prescriberli, oltre ai cronici ne potranno comunque usufruire i pazienti con emicrania episodica che, quindi, non restano esclusi da questa nuova era.



NEGLI STATI UNITI SI DIBATTE DA TEMPO SULLA QUESTIONE DELLA RIMBORSABILITÀ DEI GEPANTI, FARMACI TANTO EFFICACI QUANTO COSTOSI

Pareggio dei costi

La riduzione dell'abuso di farmaci, per lo più da banco, è peraltro risultata statisticamente significativa facendo calare il rischio di cronicizzazione e i costi di malattia, sia diretti che indiretti, compresi quelli di produttività sociale legati all'assenteismo per malattia e al cosiddetto presenzialismo che porta gli emicranici a presentarsi comunque sul luogo di lavoro anche con il mal di testa senza però rendere al 100% con una conseguente ipoproductività, che alla fine pesa sul bilancio delle aziende. Il taglio di tutti questi costi, uniti a quelli personali della malattia, ripaga il principale svantaggio del costo elevato dei gepanti, ai quali la rimborsabilità dovrebbe porre rimedio.

Una classe molto attesa

Diversamente dai triptani, che hanno rivoluzionato il trattamento acuto, i nuovi farmaci puntano alle radici del disturbo con un effetto di profilassi mirata rimasta a lungo insoddisfatta prima del loro avvento. Come scrivono Trotta e Fudin, i gepanti rappresentano "una classe molto attesa che può rappresentare solamente la punta dell'iceberg di una svolta

importante nei trattamenti dell'emicrania".

I vecchi farmaci di profilassi sono invece trattamenti aspecifici, presi a prestito da altre patologie e rivelatisi efficaci anche nell'emicrania, dove sono stati riciclati, restando però gravati da vari effetti collaterali che ne riducono la compliance.

Il loro elenco è andato via via allungandosi, a partire da quelli nati per malattie cardiovascolari come beta-bloccanti (propranololo) e calcio-antagonisti (flunarizina, nimodipina), agli antidepressivi (trazodone, amitriptilina), ai neuromodulatori (topiramato, valproato, lamotrigina, nati per l'epilessia) o agli antinfiammatori non steroidei (naprossene sodico), cioè i FANS da banco, il cui impiego punta però soprattutto sul trattamento acuto, in quanto inadatti alla profilassi per il rischio di abuso.

Il problema principale della vecchia profilassi rimane l'aderenza alla terapia: finora un paziente su cinque interrompeva il trattamento a causa della scarsa tollerabilità e degli effetti collaterali. In genere, fino a sei mesi resta aderente al trattamento solo un paziente con emicrania cronica su quattro, ma considerando il periodo di un anno la proporzione scende a uno su cinque.

Effetti collaterali dei farmaci di profilassi e per il trattamento acuto

Tanto per citare un effetto non grave, ma fastidioso, solo

MECCANISMO D'AZIONE DEI GEPANTI

Quando l'attacco emicranico insorge si attiva il sistema trigeminale, che svolge un ruolo chiave nella modulazione del dolore tramite il rilascio di specifici neuropeptidi fra cui il CGRP, uno dei più potenti vasodilatatori endogeni conosciuti (la sigla sta per Calcitonine Gene Related Peptide, cioè peptide correlato al gene della calcitonina). A scoprirlo nel 1993 fu Michael Moskowitz del Massachusetts General Hospital di Boston, che formulò la teoria dell'infiammazione neurogena come meccanismo base dell'emicrania, dove il CGRP gioca un ruolo fondamentale.

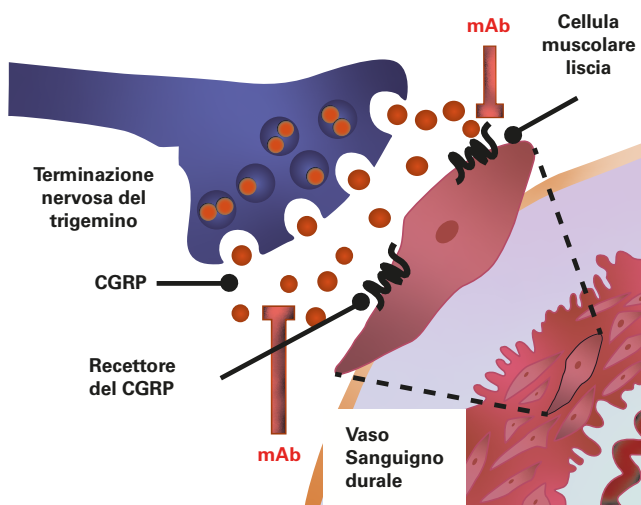
Tale peptide infiammatorio del dolore e i suoi recettori si trovano soprattutto in aree cerebrali importanti per la trasmissione degli impulsi dolorifici, come ad esempio il nucleo postero-ventrale mediale del talamo. Durante gli attacchi il CGRP va a legarsi ai suoi recettori che si attivano, contribuendo all'invio degli impulsi dolorifici, tant'è vero che negli emicranici i suoi livelli circolanti aumentano significativamente, soprattutto durante gli attacchi. Il maggior rilascio si verifica nelle prime fasi dell'attacco, sensibilizzando il nervo trigemino nei confronti di

segnali normalmente innocui, con il conseguente instaurarsi della condizione neuro-infiammatoria ipotizzata da Moskowitz, che si traduce nell'invio di segnali dolorifici al cervello.

L'attivazione trigeminale che porta alla secrezione di CGRP genera una cascata di risposte infiammatorie tissutali (infiammazione neurogena sterile) e questo peptide induce vasodilatazione dei vasi meningei, stravasamento di proteine plasmatiche e degranolazione dei mastociti, con rilascio di ulteriori mediatori infiammatori come l'istamina, con una conseguente sensitivizzazione centrale e periferica:

- a livello centrale l'azione del CGRP sul tronco encefalico e sul talamo dà origine all'allodinia, l'eccessiva dolorabilità per stimoli che non sono dolorosi (ad es. accarezzamento di cuoio capelluto o cute)
- a livello periferico, aumenta l'eccitabilità neuronale con conseguente sovraccarico sensoriale percepito come doloroso: fotofobia, fonofobia ecc.

I gepanti si legano al CGRP o al suo recettore, prevenendo la cascata degli eventi descritti.



verapamil e valproato non fanno ingrassare. L'aumento ponderale è l'effetto indesiderato più comune di cui il farmacista dovrebbe informare i suoi pazienti, anche se spesso tali raccomandazioni sono sottovalutate, salvo poi lamentarsi con lui e con il medico curante se il mal di testa è migliorato, ma si

è ingrassati. Sono stati segnalati aumenti ponderali di 7 kg circa con flunarizina, mentre con il pizotifene si può arrivare quasi a 5. L'incremento appare più ridotto con amitriptilina (64% dei pazienti) o con propranololo (30%). L'aumento di peso è in genere recuperabile con la sospensione della terapia, che va comunque sempre effettuata sotto controllo medico: nel caso dei beta-bloccanti, ad esempio, già dopo 3 mesi di graduale sospensione metà dei pazienti ritorna al peso iniziale. Fra i farmaci di profilassi solo il topiramato è in controtendenza, tanto da essere stato soprannominato l'antiemcranico dimagrante: fa perdere in media 5 chili in nove mesi senza dieta (in media nel 70% dei pazienti).

Inizialmente sviluppato come ipoglicemizzante da utilizzare nel diabete, in un secondo tempo ne sono state scoperte le proprietà antiepilettiche, dopo di che è stato riciclato anche nell'emicrania. Secondo l'epilettologa svedese Ben Menachen dell'Università di Goteborg, il farmaco rallenta il metabolismo degli zuccheri e ciò spiega perché può contrastare sia gli attacchi emicranici che quelli epilettici. Altri antiepilettici riutilizzati nel trattamento dell'emicrania, come valproato o lamotrigina, quest'ultima usata soprattutto nella profilassi dell'emicrania con aura, non fanno invece dimagrire.

Un discorso a parte merita un farmaco che non è di profilassi, ma per il trattamento acuto e che, come il topiramato, indurrebbe calo ponderale: è il recentissimo LAT 8881, già noto come AOD9604, farmaco orale dell'australiana Lateral Pharma ancora in fase 2, da usare per emicrania con e senz'aura nell'adulto. È un peptide a catena corta (16 aminoacidi) ottenuto dal segmento C-terminale dell'ormone umano della crescita (human growth hormone, hGH) sviluppato nel 2007 come farmaco antiobesità e recentemente riproposto nel trattamento acuto di dolore neuropatico, algia osteoartritica ed emicrania. Oltre agli effetti collaterali, un altro importante motivo d'interruzione del trattamento di profilassi è la poca efficacia. L'indagine internazionale IBMS-II ha dimostrato che il

**I TRIPTANI SONO
LIMITATI DA UNA
STRETTA FINESTRA
TEMPORALE
D'IMPIEGO:
IL TRATTAMENTO
NON PUÒ
SUPERARE IL MESE
PER IL RISCHIO
DI INDURRE
EFFETTI
COLLATERALI**

42,8% dei pazienti trattati con beta-bloccanti e il 40,8% di quelli trattati con neuromodulatori ha interrotto il trattamento per mancanza di efficacia. Il citato articolo di Pharmacy Times sottolinea come le linee guida 2012 dell'American Academy of Neurology (ANN), oggetto nel 2015 di un aggiornamento ancora in corso, abbiano definito questi farmaci inefficaci. Trotta e Fudin non risparmiano dalle critiche nemmeno i triptani, nonostante la loro comprovata efficacia, a causa della loro stretta finestra temporale d'impiego, che non può superare il mese di trattamento per il rischio di indurre effetti collaterali. Tutti i farmaci di profilassi hanno comunque sempre avuto valori medi di efficacia del 50% circa, ben inferiori a quelli che i nuovi anticorpi monoclonali hanno presentato già dai primi studi di Fase 1-3 e ora nella pratica clinica, a fronte di effetti collaterali mai significativi (lieve dolore nel sito di iniezione e prurito), tant'è che attualmente l'AHS (American Headache Society) li raccomanda sia nell'emicrania episodica che in quella cronica.

L'efficacia dei gepanti

Nel 2016 l'anti-CGRP TEV 48125, oggi fremanezumab, fu somministrato una volta ogni 28 gg a pazienti adulti con almeno 15 attacchi di emicrania al mese. Il miglioramento si è verificato già dal primo mese, un atout da non sottovalutare se si pensa che,

come indicano Richard Lipton e Stephen Silberstein, alla base della riduzione della compliance c'è spesso la mancanza di un rapido sollievo. Risultati analoghi a quelli dello studio di fase II b di Robblee e VanderPluym della Mayo Clinic di Scottsdale, che lo scorso agosto sul Journal of Pain Research, con il dosaggio di 675 mg riportano per l'emicrania episodica una riduzione da 8,9 attacchi/mese a 5,3 dopo 12 settimane e a 4,2 dopo 6 mesi. Quest'estate su Lancet, il fremanezumab, l'ultimo gepante in ordine di apparizione sul mercato italiano, è stato definito, in base allo studio FOCUS presentato al congresso Pain Week di Las Vegas da Michel Ferrari e coll., un'efficace e ben tollerata terapia di prevenzione per i casi in cui hanno fallito da 2 a 4 precedenti trattamenti di profilassi, dato confermato anche da un altro studio di Ladislav Pazdera e coll. presentato sempre a Las Vegas. Inoltre, questo anticorpo umanizzato IgG2a, approvato da FDA nel 2018, da EMA nel 2019 e in dirittura d'arrivo alla rimborsabilità AIFA, potrebbe essere impiegato anche nella profilassi della cefalea a grappolo cronica.

Relazioni causali e di genere

Le ragioni per cui gli emicranici tendono a sviluppare un'ipersensibilità nei confronti del CGRP o a produrne in eccesso sono state a lungo dibattute. Fra i primi studi a indicare

una correlazione causale fra emicrania e CGRP è interessante quello pubblicato da ricercatori di Perugia, Roma e Firenze su PNAS nel 2012. Molecole anti-CGRP, ipotizzavano ante-litteram i ricercatori italiani, avrebbero potuto opporsi all'onda elettrica della Spreading Depression corticale scoperta da Leao nel '44, che si propaga nell'encefalo in senso postero-anteriore durante l'attacco emicranico. Un'altra spiegazione chiama in causa l'incapacità dei pazienti emicranici a sopportare lo stress: l'ormone dello stress, la corticotropina, fa infatti aumentare la produzione di CGRP. Anche il fatto che le donne siano più colpite da emicrania rispetto agli uomini potrebbe trovare una spiegazione che va oltre a quella del diverso assetto ormonale perché la produzione di CGRP presenterebbe differenze di genere. Già al 58° Meeting annuale dell'American Headache Association (AHS) di San Diego del 2016 Gretchen Tietjen e coll. dell'Università di Toledo (Ohio) hanno indicato che nel corso di un attacco negli uomini il CGRP aumenta dell'11% e nelle donne del 17%. Uno degli ultimi articoli su questo particolare aspetto è comparso a Maggio 2019 sul Journal of Neuroscience indicando che, quantomeno nell'animale, l'attivazione dei recettori meningei CGRP si osserva solo in roditori femmina e, sia la risposta in acuto che la sensitizzazione dei recettori indotta da due differenti stimolazioni, sono genere-specifici.