

**Il dolore neuropatico del paziente
con diabete mellito:
considerazioni sulla terapia**





SOMMARIO

Introduzione	VII
Efficacia di duloxetina e pregabalin nella terapia a breve termine della neuropatia diabetica	1
Efficacia di duloxetina e pregabalin nella terapia di mantenimento della neuropatia diabetica dolorosa periferica	5
Trattamento con duloxetina e qualità di vita	7
Profilo di tollerabilità e sicurezza di duloxetina e pregabalin	9
Maneggevolezza	13
Analisi dei costi	14
Comorbilità della depressione nel paziente diabetico con e senza dolore	15
Conclusioni	18
Bibliografia	21



INTRODUZIONE

In base ai dati raccolti dal *Center for Disease Control*, il 6,3% della popolazione statunitense, circa 18,2 milioni di persone, è affetto da diabete mellito^[1].


La neuropatia diabetica, una complicanza che si manifesta dopo un periodo prolungato di malattia diabetica e/o di controllo subottimale della glicemia, colpisce dal 10% al 20% dei pazienti^[2]. Quando la neuropatia coinvolge le vie sensorie può essere associata a una sintomatologia dolorosa caratteristica, il dolore neuropatico diabetico periferico (*diabetic peripheral neuropathic pain*, DPNP).

Nella neuropatia diabetica spesso il dolore si presenta in pieno sonno con aspetto bruciante o pungente. Vengono distinte le forme diffuse e focali. Le più frequenti sono le diffuse, che hanno un esordio insidioso e risultano spesso progressive. I sintomi sensitivi sono più evidenti dell'interessamento motorio, compaiono nelle porzioni più distali degli arti e progrediscono prossimalmente secondo una distribuzione “a guanto” o “a calza”. Il dolore, peraltro, è sempre presente nei

La neuropatia diabetica è una complicanza del diabete che solitamente si manifesta dopo un periodo prolungato di malattia diabetica, specie in presenza di un controllo non ottimale della glicemia, ed è caratterizzata da una sintomatologia dolorosa caratteristica, il dolore neuropatico diabetico periferico (DPNP)

pazienti neuropatici, anche se può presentare intensità più o meno variabile, ed è localizzato ai piedi e alle mani. Spesso, nella storia clinica del paziente, il dolore è presente da molti mesi. La sintomatologia clinica è in rapporto al tipo di fibra nervosa coinvolta e tipicamente sono presenti sintomi negativi, con riduzione della sensibilità, e sintomi positivi, con alterazioni della sensibilità periferica fino al dolore difficilmente controllabile. L'interessamento delle piccole fibre sensitive provoca una riduzione della sensibilità termica e dolorifica e questo a sua volta provoca un aumentato rischio di lesioni. Non raramente la neuropatia sensitiva risulta paucisintomatica, ma la ricerca di sintomi soggettivi quali la sensazione di “piedi freddi”, in assenza di compromissione vascolare periferica, o la presenza di crampi notturni permette di sospettare questa complicanza. L'interessamento del sistema nervoso autonomo si manifesta a carico di vari apparati in seguito alla compromissione del sistema nervoso ortosimpatico e parasimpatico, o dell'equilibrio funzionale di questi ultimi. Le manifestazioni cardiovascolari possono essere più suggestive per la diagnosi, ma è utile ricercare anche i sintomi gastrointestinali e genitourinari.

Il DPNP sembra risultare dalla concomitanza di vari fattori e meccanismi tra i quali ha un ruolo importante la sensibilizzazione del sistema nervoso centrale. Questa è prodotta dall'inattivazione dei sistemi inibitori, che svolgono una funzione di “analgesici endogeni”, e che sono rappresentati dalle fibre discendenti inibitorie^[3] attivate dalla serotonina (5-HT) e dalla norepinefrina (NE). Con l'intento di intervenire su que-



sto meccanismo di controllo del dolore, vengono impiegati gli antidepressivi triciclici e in particolare l'amitriptilina^[4]. Il rationale dell'impiego di questi farmaci sta nella loro capacità di inibire il *reuptake* della serotonina e della noradrenalina potenziando l'inibizione sulla trasmissione ascendente degli stimoli algogeni periferici.

Tuttavia gli antidepressivi triciclici, mediante l'azione su altri recettori, provocano una serie di effetti indesiderati tra cui ritenzione urinaria, sedazione, ipotensione ortostatica

e aritmie cardiache. Queste caratteristiche farmacologiche non si rivelano favorevoli al trattamento dei pazienti anziani e diabetici.

Recentemente, per il trattamento del dolore neuropatico è stato proposto l'uso di anticonvulsivanti. Si ritiene che l'effetto analgesico sia dovuto alla riduzione dell'ingresso di calcio nella cellula in seguito al legame coi canali del calcio presinaptici; in questo modo viene ridotto il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori. In Europa, gabapentin è autorizzato per il trattamento del dolore neuropatico periferico e centrale in soggetti adulti. Uno studio clinico su gabapentin nel dolore neuropatico ha confrontato il farmaco vs placebo in 165 pazienti trattati per 8 settimane. Al termine del trattamento, gabapentin si è dimostrato più efficace del placebo nel controllo del dolore. Tale differenza è stata ottenuta con

Il DPNP sembra risultare dalla concomitanza di vari fattori e meccanismi tra i quali ha un ruolo importante la sensibilizzazione del sistema nervoso centrale

dosaggi mediamente elevati del farmaco (il 67% dei pazienti ha utilizzato 3600 mg/die in 9 somministrazioni)^[5].

Pregabalin è un farmaco strutturalmente simile a gabapentin, approvato dalla *European Medicine Agency* con indicazione nel dolore neuropatico ed è utilizzato anche per il dolore neuropatico diabetico. L'efficacia di pregabalin 300 mg/die è stata testata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, della durata di 8 settimane, condotto su 146 pazienti con DPNP^[6]. La misura primaria di efficacia è stato il punteggio del dolore registrato su una scala di 11 punti sul diario tenuto dai pazienti. I pazienti trattati con pregabalin hanno registrato punteggi per il dolore significativamente minori rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo; tuttavia sono state rilevate differenze nel controllo del dolore di circa 1-1,5 punti, un valore statisticamente significativo ma di modesta utilità nel miglioramento della qualità di vita del paziente diabetico. Risultati simili sono stati ottenuti in altri studi clinici randomizzati di durata fino a 13 settimane e da uno studio in aperto con *follow-up* a 15 mesi condotti però sul dolore neuropatico refrattario^[7]; mancano tuttavia studi clinici di durata maggiore che abbiano indagato sicurezza, tollerabilità ed efficacia di pregabalin a lungo termine. In questo quadro si inserisce la nuova opportunità della terapia del DPNP con duloxetina, che nel 2005 ha ricevuto l'approvazione in Europa per questa indicazione e che è disponibile in Italia a questo scopo dal 2006.



EFFICACIA DI DULOXETINA E PREGABALIN NELLA TERAPIA A BREVE TERMINE DELLA NEUROPATIA DIABETICA

In Italia sono attualmente approvati per il trattamento del DPNP soltanto tre farmaci; tra questi i due più recentemente introdotti sono pregabalin e duloxetina.

Gli studi preclinici avevano già dimostrato le possibilità di duloxetina per il trattamento del DPNP^[8]. Già in questa fase appariva evidente come duloxetina potesse intervenire sul controllo centrale del dolore migliorando la funzione inibitrice delle vie discendenti. Tale meccanismo d'azione sembra quello richiesto per la terapia della neuropatia diabetica, dove la ridotta inibizione centrale svolge un ruolo di primo piano.

Duloxetina agisce sul controllo centrale del dolore migliorando la funzione inibitrice delle vie discendenti

Duloxetina inibisce in modo selettivo il *reuptake* della 5-HT e della NE in modo piuttosto ben bilanciato rispetto a questi due neurotrasmettitori. È stata la prima molecola ufficialmente approvata dall'*American Food and Drug Administration* per il trattamento del DPNP ed è l'unico farmaco ad avere ottenuto l'approvazione per questa indicazione in Europa.

Un primo studio clinico è stato condotto su 477 pazienti con DPNP esenti da depressione. Il trattamento con duloxetina 60 mg uid, 20 mg uid o 60 mg bid è risultato efficace nel

controllo del dolore^[9]. La selezione di pazienti non depressi ha messo in evidenza che duloxetina ha esercitato un effetto clinico sul dolore indipendente dalla componente emotiva di quest'ultimo.

Successivamente, Ruskin e coll.^[10] hanno pubblicato un lavoro con i dati provenienti da un *trial* multicentrico randomizzato e controllato in doppio cieco, della durata di 12 settimane. Hanno partecipato a questo studio 26 centri, che hanno arruolato pazienti di età superiore a 18 anni, con una sintomatologia dolorosa causata da una neuropatia da diabete di tipo 1 o 2. La sintomatologia dolorosa doveva essere presente da almeno 6 mesi; che si trattasse di un dolore di origine neuropatica è confermato dal fatto che questi pazienti avevano un punteggio di almeno 3 alla *Michigan Neuropathy Screening Instrument*. Sono stati esclusi i pazienti con diagnosi di disturbo distimico, depressione maggiore, ansia generalizzata, disturbo bipolare e psicosi in base al *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* quarta edizione (DSM-IV). Dopo un periodo di screening, 330 pazienti sono stati randomizzati a ricevere duloxetina 60 mg uid, duloxetina 60 mg bid o placebo. L'*endpoint* primario è stata la media settimanale del punteggio del dolore nelle 24 ore registrato su scala Likert a 11 punti e annotato su un diario. Gli *endpoints* secondari sono stati la media settimanale del peggior dolore diurno e del peggior dolore notturno su scala Likert, il *Brief Pain Inventory* (BPI), lo *Short Form McGill Pain Questionnaire*. Duloxetina ad ambedue le dosi studiate è risultata superiore al placebo per tutti gli *endpoints* a eccezione



dell'allodinia a partire dalla settimana 4 ($p \leq 0,05$ vs placebo per tutti gli *endpoints* eccetto l'allodinia).

Nel 2006 è stato pubblicato uno studio di durata analoga e con disegno simile al precedente che ne ha confermato i risultati^[11]. Il punteggio medio settimanale del dolore, registrato su base quotidiana su una scala Likert a 11 punti è risultato significativamente migliore nel gruppo trattato con duloxetina 60 mg uid e 60 mg bid rispetto al gruppo placebo (a partire dalla prima settimana in un sottogruppo di pazienti) e per tutta la durata dello studio ($p \leq 0,001$ vs placebo). Questo lavoro ha confermato i risultati dello studio precedente sia nella significatività dei dati (che sembra anche più evidente) sia nella variazione del punteggio, che raggiunge e supera i 3 punti della scala Likert con duloxetina bid.

Infine, Pritchett e coll.^[12] hanno esaminato i dati aggregati di 3 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 12 settimane, condotti su pazienti con DPNP da almeno 6 mesi, trattati con duloxetina. Dopo una settimana di trattamento, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta (riduzione $\geq 30\%$ del punteggio medio del dolore sulle 24 ore) nei gruppi trattati con duloxetina 60 mg uid e 60 mg bid è stata significativamente maggiore (27,8% e 27,9%, rispettivamente) in confronto al gruppo placebo (13,9%, $p < 0,001$ per ambedue i confronti). Inoltre, la risposta è stata mantenuta per tutta la durata dello studio.

L'efficacia di pregabalin sul DPNP è stata valutata in un'analisi combinata dei risultati di 7 studi controllati randomizzati di durata compresa tra 5 e 11 settimane e con dosi comprese tra

150 e 600 mg/die^[13]. È stata ottenuta risposta al trattamento (definita come una riduzione del dolore $\geq 50\%$) nel 47% dei pazienti trattati con 600 mg/die, nel 39% di quelli che hanno ricevuto 300 mg/die e nel 27% dei pazienti trattati con la dose minore, rispetto al 22% di risposte nel gruppo placebo.

La percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta è stata significativamente maggiore nei gruppi trattati con duloxetina 60 mg uid e 60 mg bid (27,8% e 27,9%, rispettivamente) in confronto al gruppo placebo (13,9%, $p < 0, 001$ per ambedue i confronti)

Quilici e coll.^[14] hanno realizzato una metanalisi degli studi sull'efficacia nel DPNP di duloxetina, pregabalin o gabapentin. Il lavoro sottolinea come l'efficacia delle 3 molecole sia sostanzialmente confrontabile. I 3 farmaci sono risultati superiori al placebo per tutti i parametri di efficacia studiati

e hanno presentato alcune differenze rispetto alla tollerabilità. Il confronto indiretto tra duloxetina e pregabalin non ha dimostrato differenze nel punteggio medio del dolore nelle 24 ore, ma sono emerse differenze significative a favore di pregabalin nell'efficacia misurata con il *Patient Global Impression of Improvement/Change* e a favore di duloxetina per l'incidenza di vertigini. Non sono state trovate differenze statisticamente significative tra duloxetina e gabapentin per i criteri di efficacia e di tollerabilità valutati.



EFFICACIA DI DULOXETINA E PREGABALIN NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO DELLA NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA PERIFERICA

Il DPNP ha andamento tipicamente cronico e necessita di un trattamento che dimostri efficacia, tollerabilità e sicurezza mantenute nel tempo. Per pregabalin, è disponibile una valutazione di efficacia per trattamenti di 3 mesi ripetuti fino a 5 volte. Per duloxetina sono stati pubblicati uno studio di efficacia fino a 34 settimane e uno studio che ha valutato la qualità di vita a 52 settimane.

Skljarevski e coll.^[15] hanno valutato il mantenimento a lungo termine dell'effetto di duloxetina 60 mg uid in pazienti che avevano ottenuto la riduzione del dolore $\geq 30\%$ (punteggio BPI medio) alla settimana 8 di trattamento. Lo studio ha arruolato 216 pazienti, 184 dei quali hanno completato le 8 settimane di trattamento con duloxetina 60 mg/die. Hanno proseguito il trattamento con lo stesso dosaggio nel braccio di mantenimento 103 pazienti (*responders*), mentre 69 pazienti hanno proseguito il trattamento con duloxetina 120 mg uid (*non responders*), per 26 settimane. La valutazione a 6 mesi ha confermato il mantenimento dell'efficacia nei pazienti *responders*. In questo braccio soltanto il 10% dei pazienti ha dovuto aumentare la dose a 120 mg/die. Nel braccio dei *non responders*, dopo l'aumento del dosaggio a 120 mg/die, il

32% dei pazienti ha avuto una riduzione del dolore $\geq 50\%$ fino al termine dello studio.

Uno studio ri-randomizzato della durata di 52 settimane, volto allo studio degli effetti sulla qualità di vita, ha confermato l'efficacia di duloxetina a lungo termine^[16].

Come accennato sopra, non sono a oggi disponibili studi randomizzati a lungo termine su pregabalin nel DPNP. Per una valutazione preliminare degli effetti di pregabalin nel trattamento di mantenimento, è stato condotto uno studio in aperto che ha arruolato pazienti refrattari ad altri trattamenti e che avevano già partecipato a uno studio controllato con pregabalin. Gli 81 pazienti entrati nello studio hanno assunto pregabalin a dose flessibile di 150-600 mg/die per un periodo di 3 mesi ripetuto fino a 5 volte e i risultati sono stati analizzati a 15 mesi. Il dolore misurato sulla scala visuoanalogica del questionario *Short Form McGill Pain* è risultato ridotto in quantità clinicamente rilevante durante i cicli di trattamento ed è tornato ai livelli basali nei periodi di intervallo^[17].