

## Trattamento del dolore neuropatico diabetico basato sulle evidenze

### Evidence based treatment of painful diabetic neuropathy

#### Summary

Duloxetine hydrochloride (DLX) is a balanced serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) which became in 2004 the first agent to receive the approval for the treatment of painful diabetic neuropathy (PDN) in USA. In well designed and controlled clinical trials the drug showed to be more effective than placebo in treating diabetic neuropathic pain at 60 mg qd or 60 mg bid with no significant adverse events on glycaemic control and other "sensitive" parameters in diabetics. Furthermore, duloxetine is the first agent with published data from long term (>52 weeks) follow up studies in PDN. Since no direct comparisons between different drugs in PDN are available, in a recent meta-analysis an indirect comparison was performed between DLX and pregabalin, and DLX and gabapentin, showing comparable efficacy and tolerability of the drugs evaluated. On the base of available studies, duloxetine seems to be an important treatment option for diabetic neuropathic pain.


Giorgino R. Evidence based treatment of painful diabetic neuropathy. *Trends Med* 2010; 10(1):1-11.

©2010 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

#### Riccardo Giorgino

Department of Internal Medicine,  
Endocrinology and Metabolic Diseases  
(Past Director)  
Bari University

Key words:  
**neuropathic pain**  
**diabetes**  
**treatment**  
**duloxetine**  
**pregabalin**  
**gabapentin**

 **Riccardo Giorgino**  
via Papa Pio XII, 60  
70124 Bari

Il diabete mellito (DM) è una delle patologie paradigmatiche delle società opulente. Alla progressiva riduzione dell'attività fisica imposta dalle migliorate condizioni di vita non si associa la necessaria riduzione dell'introito calorico: ne consegue la crescente propensione all'obesità sin dall'adolescenza, con alterazioni dell'omeostasi glicolipidica, iperinsulinemia e insulino-resistenza fino alla comparsa, sempre più precoce, di diabete mellito franco<sup>1,2</sup>. Gli effetti dell'iperinsulinemia prima e dell'iperglicemia poi sugli organi bersaglio sono devastanti e tanto maggiore è la durata dell'insulto, ovvero la precocità di esordio della malattia, tanto maggiore è il danno arrecato a tali organi<sup>3</sup>. Il sistema nervoso periferico, analogamente a rene, cuore ed endotelio non sfugge a

questa regola ed in alcuni casi la neuropatia diabetica periferica (Diabetic Peripheral Neuropathy -DPN-), prevalentemente a carico del piede e degli arti inferiori, può essere il sintomo d'esordio di una condizione prediabetica misconosciuta di lunga data<sup>4</sup>. Quando tale condizione si presenta, spesso in sovrapposizione ad altre complicanze, si registra un significativo peggioramento della qualità di vita e un importante incremento dei costi di gestione della malattia<sup>5</sup>.

Fra le varie presentazioni della neuropatia periferica, quella a prevalente componente algica (Painful Diabetic Neuropathy -PDN-), rimane a tutt'oggi una sfida per il clinico, che solo nel 40-50% dei casi riesce a liberare completamente il paziente dai sintomi e a restituirlo alla normalità<sup>6</sup>.

## La neuropatia diabetica in Italia: dimensioni del problema

Numerosi rilevamenti epidemiologici condotti in Europa indicano che la prevalenza di DM colpisce il 3-5% della popolazione generale, con il 90-95% dei casi diagnosticati come diabete mellito di tipo 2 (DM-2) e il 5-10% come diabete mellito di tipo 1 (DM-1)<sup>7,8</sup>. Mentre l'epidemiologia della malattia può variare sensibilmente in contesti etnici e socioeconomici diversi, con punte massime negli USA e minime nelle zone rurali della Cina, una volta che la malattia si è manifestata, il tipo e l'incidenza delle complicanze è largamente sovrapponibile fra le varie popolazioni<sup>9</sup>. Per quanto riguarda la situazione italiana, l'Associazione Medici Diabetologi nel III Congresso Nazionale di Ancona (2006) ha stimato in circa 2.5 milioni i pazienti con DM-2 ed in 150.000 (~5-6%) i portatori di DM-1, con una prevalenza media nella popolazione generale pari a circa il 4.5% e una morbosità incidente lievemente maggiore nei maschi (53.1%) rispetto alle donne (46.9%)<sup>10</sup>.

I pazienti candidati al trattamento farmacologico per la neuropatia periferica dolorosa possono essere stimati con facilità utilizzando gli studi di prevalenza della neuropatia in popolazioni diabetiche: questi indicano che il 30-50% di tutti i pazienti con DM presenta neuropatia, e di questi circa la metà presenta dolore neuropatico (neuropatia diabetica dolorosa)<sup>9</sup>. Si può quindi stimare che in Italia, su una popolazione di circa 2.5 milioni di

diabetici, vi siano 750.000-1.250.000 pazienti con neuropatia periferica, e di questi circa la metà è gravato da forme dolorose (PDN) che necessitano di trattamento farmacologico appropriato (figura 1)<sup>11,12</sup>.

Questi dati sono coerenti con quelli osservati nel 1997 dall'Italian Diabetic Neuropathy Committee, che registrò neuropatia diabetica nel 32.3% dell'intero campione esaminato<sup>13</sup>.

### Strategie terapeutiche

Il paziente con neuropatia diabetica è per definizione un "paziente difficile", non solo per la malattia di fondo e le patologie ad essa correlate e limitanti sotto il profilo della terapia, ma anche per l'età media avanzata e l'elevata frequenza di politerapie difficilmente sospendibili. Ciò spiega le difficoltà di impostare un'efficace terapia antalgica per la neuropatia diabetica e il motivo per cui quasi un

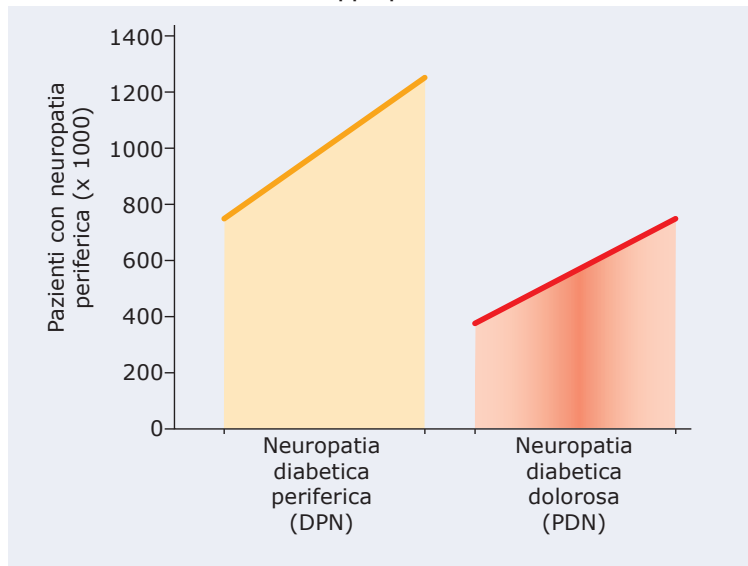
**Il 20-25% dei pazienti con neuropatia diabetica dolorosa non è trattato per il dolore neuropatico.**

quarto dei pazienti è lasciato privo di qualunque misura antalgica<sup>14</sup>.

### Cosa dicono le Linee Guida

Esistono due documenti di consenso specifici sul trattamento della neuropatia diabetica: quello dell'American Diabetes Association (ADA) del 2005, antecedente l'introduzione della duloxetina, e quello immediatamente successivo, originato da una *consensus conference* di 11 dei maggiori esperti statunitensi di neuropatia diabetica, contenente i risultati dei primi trial di registrazione di duloxetina<sup>6,15</sup>. Meno specifico è il documento della European Federation of Neurological So-

**Figura 1. Stima dei pazienti italiani con neuropatia diabetica dolorosa richiedenti trattamento appropriato.**



cieties (EFNS), che dà indicazioni sul dolore neuropatico di qualunque origine e in vari contesti clinici<sup>16</sup>. Ciò che emerge chiaramente da questi tre documenti è che il trattamento della neuropatia in generale, e di quella diabetica in particolare, dovrebbe basarsi su due criteri primari di scelta<sup>6</sup>:

- 1) prove certe di *efficacia clinica*;
- 2) rilevanza terapeutica di fattori relativi al singolo paziente.

A fronte di queste indicazioni, il confronto fra Linee Guida e pratica clinica evidenzia purtroppo ampie discrepanze e una scarsa acquisizione delle stesse negli atteggiamenti prescrittivi: per esempio nello studio di Berger il 39,7% dei pazienti con PDN era trattato con FANS, notoriamente poco o per nulla efficaci sul

dolore neuropatico e il 53,9% era trattato con oppioidi, laddove le Linee Guida ADA indicano questa classe terapeutica come terza linea<sup>14,15</sup>. In tabella 1 sono riportate le opzioni farmacologiche *evidence based* nella PDN.

### Il farmaco ideale nella PDN

Sulla scorta delle considerazioni sopra riportate appare evidente che i requisiti del “farmaco ideale” per il trattamento del dolore neuropatico nel diabetico sono *numerosi e specifici*, e non necessariamente soddisfatti da molecole utilizzate per altre forme di dolore neuropatico, come la nevralgia del trigemino o il dolore neuropatico a origine centrale. Il farmaco ideale nella PDN dovrebbe quindi essere:

- 1) efficace sulla variegata sintomatologia della PDN;

### Duloxetina è l'unico farmaco testato in modo mirato nella neuropatia diabetica dolorosa.

- 2) neutro su profilo glucidico, lipidico e cascata emostatica;
- 3) di agevole somministrazione;
- 4) utilizzabile anche in pazienti nefrocompromessi e anziani;
- 5) gravato da poche interferenze farmacologiche;
- 6) attivo anche in piani terapeutici di lunga durata;
- 7) associabile a molecole con meccanismo complementare.

Ad eccezione della duloxetina, specificamente testata nel paziente con neuropatia diabetica (maggior numero di studi

**Tabella 1.** Trattamento farmacologico nel paziente con PDN sulla base delle evidenze cliniche (Dati da Argoff CE et al 2006<sup>6</sup>).

Prima Linea (≥2 RCT in PDN)	Altro (≥1 RCT in altre neuropatie)
-Duloxetina* -Ossicodone CR -Pregabalin* -Triciclici	-Bupropione -Citalopram -Fenitoina -Metadone -Paroxetina -Topiramato
Seconda Linea (≥1 RCT in PDN)	Da evitare
-Carbamazepina -Gabapentina -Lamotrigina -Tramadol -Venlafaxina ER	-FANS, COXIB (bassa efficacia; sanguinamento gastrointestinale, rischio eventi cardio- e cerebrovascolari) -Meperidina (neurotossicità centrale) -Paracetamolo (rischio epatotossico) -Propossifene (neurotossicità centrale) -Amitriptilina (>60 anni) -Vitamina B6 (>250 mg/die per neurotossicità) -Pentazocina (neurotossicità, inibizione analgesia altri oppioidi)
Legenda: *= Unici approvati da FDA per PDN; CR= Rilascio controllato; ER=Rilascio protratto; FANS=Antinfiammatori non steroidei; COXIB=COX 2 inibitori.	

clinici controllati nella PDN) e del pregabalin, gli altri analgici, pur di uso frequente, sono utilizzati per estrapolazione, ovvero sulla base di evidenze maturate in altre forme di dolore neuropatico e in pazienti con profilo clinico meno complesso di quello normalmente riscontrato in corso di diabete: per tali ragioni gli unici due farmaci approvati dalla FDA nella PDN sono duloxetina e pregabalin. Le peculiarità fisiopatologiche e le differenti esigenze terapeutiche nel paziente con PDN rispetto ad altre neuropatie sono ben evidenti nelle Linee Guida EFNS, dove ciascuna neuropatia è trattata separatamente dalle altre e dove le opzioni terapeutiche variano, anche sensibilmente, in funzione della patologia di fondo<sup>16</sup>. La difficoltà a soddisfare tutti i requisiti sopra riportati è schematizzata in figura 2, dove sono riportate le più frequenti comorbidità associate al diabete e richiedenti particolare prudenza nell'impostazione di un piano terapeutico di lunga durata: si consideri solo che oltre l'80% dei diabetici ha un'età media >60 anni, che il 65-70% è affetto da ipertensione e che il 25-30%

presenta nefropatia cronica (CKD) in stadio 3-4, ovvero con un tasso di filtrazione glomerulare (GFR) <60 mL/minuto.

### Target farmacologici nella neuropatia diabetica

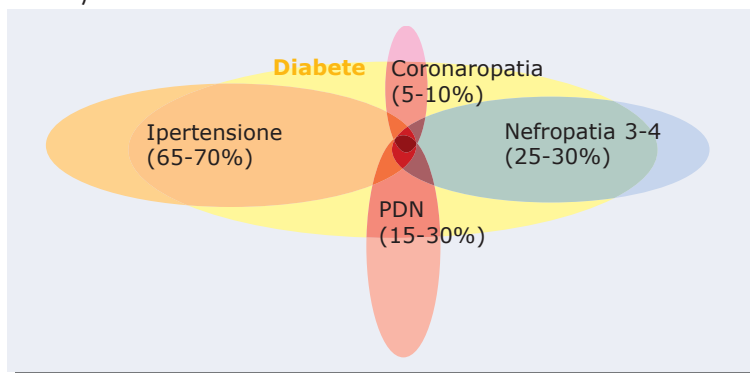
I meccanismi biologici che portano al quadro clinico della neuropatia diabetica cronica (dolore urente, ipoalgesia/iper-algesia, allodinia, etc) sono solo parzialmente noti e non sono oggetto della presente rassegna. In questo contesto è però utile sottolineare che essi sono la conseguenza del danno indotto dall'iperglicemia cronica e/o dalle variazioni continue e repentine dei valori glicemici, tipica la *neurite insulinica*, sicché uno stabile compenso metabolico è condizione essenziale per ridurre la sintomatologia ed è l'unica misura, insieme alla riduzione dello stress ossidativo, per migliorare la prognosi a lungo termine<sup>20-23</sup>. L'efficacia di uno stretto controllo glicemico nel lungo periodo (HbA<sub>1c</sub> <7.0) è nota da molti anni ed è stata confermata anche recentemente da una sub-analisi del BARI 2D<sup>24</sup>.

Per individuare i potenziali target farmacologici del dolore neuropatico è utile ricordare che nella PDN l'insulto metabolico alle terminazioni nervose, probabilmente mediato da esaltato stress ossidativo, determina ipereccitabilità dei nocicettori periferici primari (sensibilizzazione periferica) che, a sua volta, induce ipersensibilità dei neuroni centrali (sensibilizzazione centrale). Queste alterazioni determinano sintomi di varia natura: riduzione della soglia algica (**iper-algesia**), percezione dolorosa esagerata dopo stimolazione "non efficace" in condizioni fisiologiche (**allodinia**), fino alla generazione di impulsi dolorosi spuri nei gangli delle radici dorsali in totale assenza di stimoli algici<sup>25</sup>. I neurotrasmettitori maggiormente coinvolti sono tre: serotonina, noradrenalina e acido  $\gamma$ -amminobutirrico (GABA)<sup>26</sup>. Modulare le concentrazioni di questi mediatori nello spazio presinaptico significa agire direttamente sui meccanismi di formazione e conduzione del dolore.

### Duloxetina

Duloxetina (DLX) è un inibitore bilanciato del re-uptake di serotonina e noradrenalina (SNRI), l'unico della classe degli SNRI specificamente approvato dagli enti regolatori internazionali per il tratta-

**Figura 2.** Comorbidità complicanti le terapie farmacologiche nel paziente diabetico. (Dati da Molnar 2000<sup>17</sup>; Wernicke 2009<sup>18</sup>; Ravera 2009<sup>19</sup>).



**Il farmaco ideale nella PDN dovrebbe essere specifico per questo tipo di dolore e compatibile con la peculiare condizione metabolica e con i trattamenti in essere.**

mento del dolore neuropatico nel diabetico, nonché quello con gli studi clinici più protratti nella PDN (52 settimane). La molecola è rapidamente assorbita e raggiunge la concentrazione massima ( $C_{max}$ ) dopo circa 6 ore (~10 ore a stomaco pieno), con concentrazioni allo *steady state* raggiunte molto rapidamente (3 giorni) e un'emivita sufficientemente lunga (~12 ore) tale da consentire un'efficace copertura anche con la singola somministrazione giornaliera<sup>27,28</sup>.

Il farmaco è metabolizzato a livello epatico dagli isoenzimi 2D6 ed 1A2 del citocromo P-450 (CYP-450) che catalizzano l'ossidazione dell'anello naftilico, da cui originano i due principali metaboliti successivamente escreti con le urine<sup>27,29</sup>. L'escrezione del farmaco è prevalentemente urinaria (~80%) con la rimanente quota escreta per via biliare (~20%). La clearance della creatinina (CrCl) influenza le concentrazioni circolanti di duloxetina solo quando i valori siano <30 mL/min, sicché nessun aggiustamento della posologia è richiesto per anziani o nefropatici con valori di CrCl fino a 30 mL/min<sup>27,30</sup>.

### Efficacia clinica e sicurezza d'uso

L'efficacia di duloxetina è stata testata in tre studi clinici di registrazione, randomizzati, controllati verso placebo, della durata di 12 settimane nei quali sono stati inclusi complessivamente 1.139 pazienti con diabete di tipo-1 (12%) o tipo-2 (88%) e PDN persistente da almeno 6 mesi<sup>31-33</sup>. Negli studi sono stati inclusi pazienti di entrambi i sessi con età >18

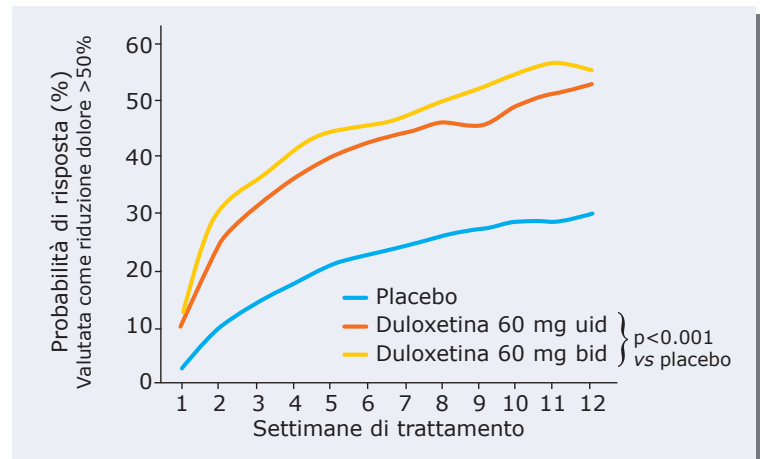
anni ma senza limite superiore di età e con varie comorbidità cardiovascolari. Inoltre, le successive sub-analisi per gruppi di età o per patologie concomitanti hanno consentito di valutare l'efficacia clinica in specifici sottogruppi, quali gli anziani o quelli con patologie cardiovascolari in atto. Al termine di questa fase, i pazienti sono stati nuovamente randomizzati al trattamento con DLX o terapie usuali (TCA, FANS, oppioidi anticonvulsivanti, etc) in *open label* e monitorati fino ad almeno 52 settimane con la possibilità per la prima volta di studiare efficacia e sicurezza delle varie terapie nell'uso cronico<sup>34-36</sup>. Gli studi di estensione a 52 settimane sono unici nel loro genere e consentono una comparazione diretta fra duloxetina e terapie usuali (triciclici, FANS, oppioidi, etc) in termini di sicurezza.

I tassi di risposta intesi come riduzione del dolore  $\geq 50\%$  rispetto al basale sono stati calcolati attraverso l'analisi comparativa dei 3 studi di registrazione e sono rappresentati in figura 3.

**Duloxetina è il primo farmaco ad essere stato testato in modo cronico (52 settimane) nella PDN con prove di sicurezza a lungo termine.**

L'end point primario di questo studio era l'efficacia di duloxetina verso placebo. L'efficacia è stata misurata con la scala di Likert (LS), sulla quale il paziente doveva segnare ogni giorno un punteggio da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore massimo immaginabile), in modo da avere una misurazione del dolore al basale e successivamente il dolore medio riportato giorno per giorno e settimana per settimana per tutta la durata dello studio. Variazioni di 1 punto rispetto al basale corrispondono quindi a variazioni del 20%. Sono inoltre stati utilizzati anche altri questionari per gli end point secondari, come la qualità di vita: il McGill Pain Questionnaire-Short Form (SF-MPQ) o il Brief Pain Inventory (BPI).

**Figura 3.** Stima della probabilità di risposta con DLX a due differenti dosaggi. (Adattata da Fishbain D 2006<sup>37</sup>).





Come si vede dalla figura 3 la dose di 60 mg uid è risultata superiore al placebo sin dalla prima settimana, con ulteriore e progressiva divaricazione della curva fino alla 12<sup>ma</sup> settimana. In questo come in altri trial, la dose di 60 mg bid si è dimostrata lievemente più efficace della singola somministrazione, con un guadagno di risposte, al netto dell'effetto placebo, prossima al 30%. Questi risultati sono stati confermati dai successivi due studi di registrazione, sicché è possibile utilizzare i dati aggregati relativi a tutti e tre gli studi, per oltre 900 pazienti valutabili. Se la risposta clinica è definita con due diversi criteri, ovve-

ro come riduzione del dolore medio rispetto al basale >30% o >50%, si ottengono i risultati di figura 4A. In figura 4B sono invece riportati i risultati ottenuti con la scala BPI su gravità del dolore e attività generale, una misura della qualità di vita.

### **Efficacia e sicurezza in specifici sottogruppi**

#### *Pazienti anziani (> 65 anni)*

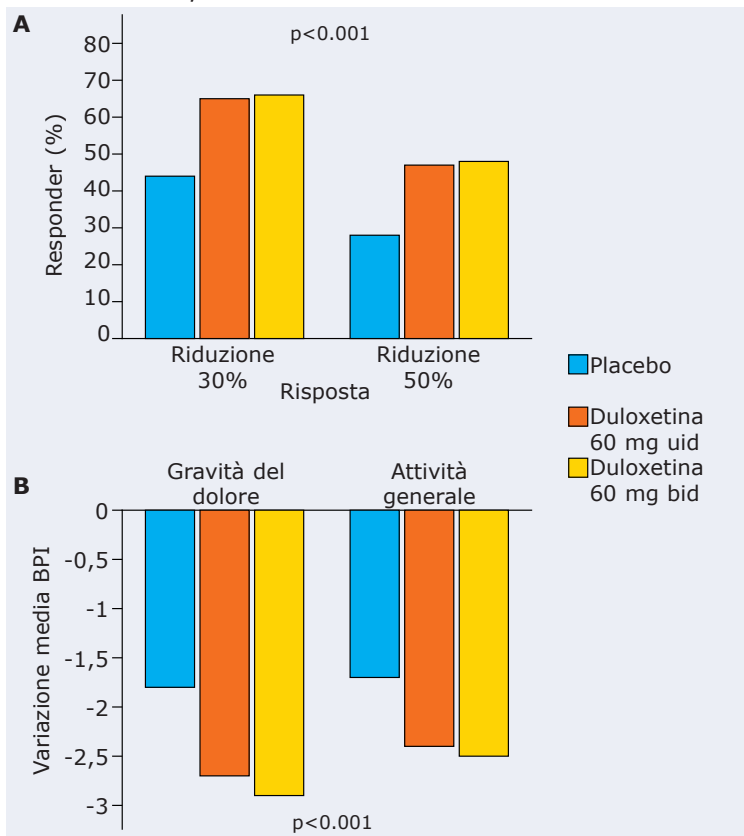
Nei tre studi di registrazione summenzionati e nelle relative estensioni a 52 settimane, circa il 30% dei pazienti aveva un'età ≥65 anni. In una analisi *post hoc* recentemente pubblicata, i dati di efficacia e sicurezza relativi a questa quo-

ta di pazienti (n°=323) sono stati valutati separatamente e comparati con quelli ottenuti nei 701 pazienti con età <65 anni<sup>40</sup>. I risultati ottenuti da questa valutazione comparativa sono interessanti non solo per via dell'età ma anche perché i due gruppi variavano per gravità e durata della PDN e terapie farmacologiche concomitanti. Obiettivi di questa analisi erano sia l'efficacia sia la sicurezza di DLX.

**Efficacia clinica.** Poiché i dati di efficacia erano stati registrati solo nella *fase acuta* a 12 settimane, è stato possibile comparare l'efficacia del trattamento fra i due gruppi solo in questo arco di tempo. E' stato rilevato che l'età non influenza né la rapidità di esordio né il mantenimento nel tempo dell'effetto antalgico né l'ampiezza dell'effetto clinico (figura 5). Per quanto riguarda l'esordio della risposta clinica, questa è apparsa significativamente maggiore rispetto al placebo già a partire dal secondo giorno di trattamento per entrambi i dosaggi, e tale si è mantenuta fino alla 12<sup>ma</sup> settimana, analogamente a quanto osservato nei pazienti più giovani.

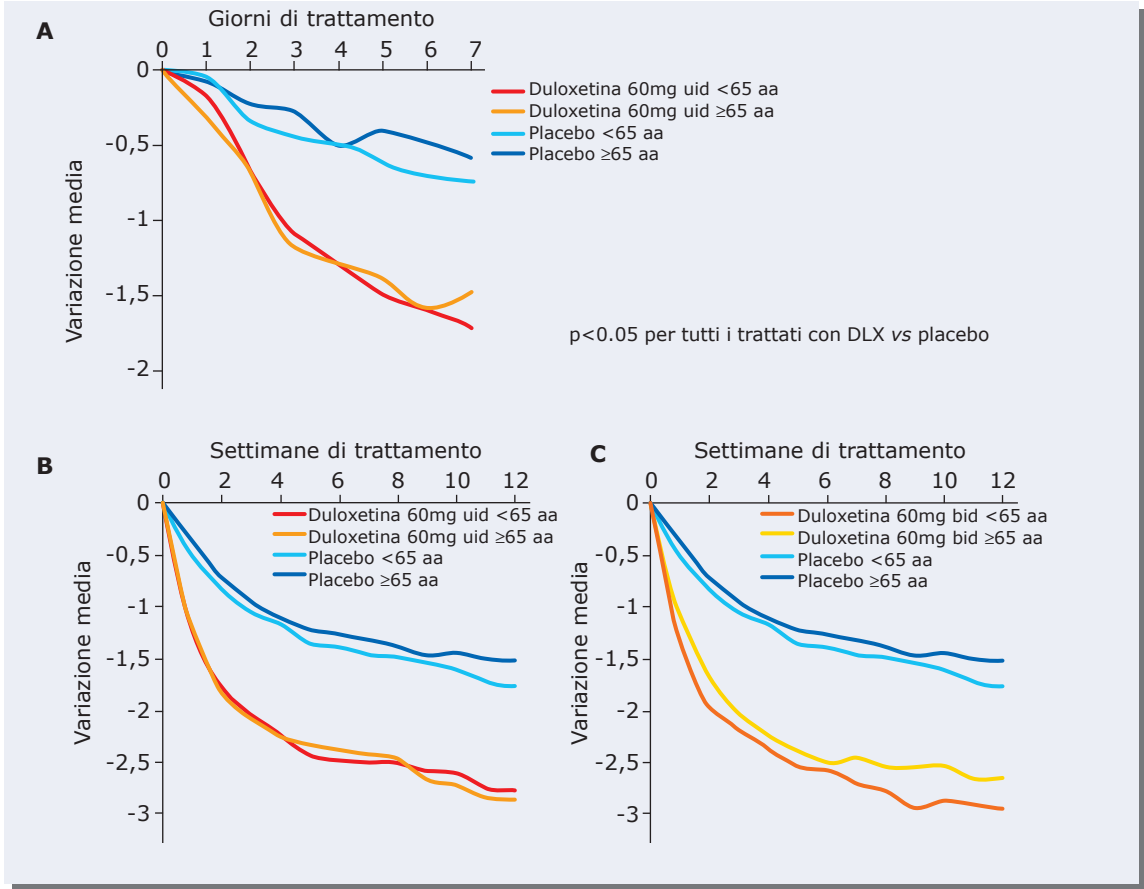
**Sicurezza.** La sicurezza è stata valutata sia nella fase acuta a 12 settimane sia nella estensione in aperto a 52 settimane. Questi sono dati unici,

**Figura 4.** Pazienti responder al trattamento con duloxetina stratificati per ampiezza dell'effetto antalgico (pannello A). Nel pannello B effetto del trattamento misurato con BPI. (Adattata da Pritchett YL 2007<sup>38</sup> e Smith T 2007<sup>39</sup>).



**Duloxetina è rapidamente efficace, sin dai primi giorni, e mantiene tale effetto immutato nel tempo, senza interferenze farmacologiche con i farmaci di uso più frequente nel diabetico e senza necessità di titolazione iniziale.**

**Figura 5.** Efficacia misurata con scala Likert (LS) dopo stratificazione per età (<65 vs ≥65 aa) e dosaggio: nel pannello (A) variazione del dolore durante i primi 7 giorni di trattamento; variazione della media settimanale del dolore con DLX 60 mg uid (B) o con DLX 60 mg bid (C). (Dati da Wasan AD et al. 2009<sup>40</sup>).



non essendovi altri farmaci che siano stati valutati in termini di sicurezza per un periodo così protratto. Complessivamente si può affermare che gli eventi avversi emersi nella fase cronica sono sovrapponibili nelle due popolazioni e non differiscono sostanzialmente per tipo e gravità da quelli osservati nella fase acuta. Inoltre, poiché nella estensione a 52 settimane i pazienti del braccio duloxetina ricevevano solo il dosaggio massimo consentito di 60 mg bid, ed erano comparati con le terapie usuali, il confronto ha permesso di verificare l'incidenza di eventi avversi sia sulla base dell'età (<65 anni

vs ≥65 anni) sia sulla base dei trattamenti adottati (duloxetina 60 mg bid vs terapie usuali). Nonostante l'uso del dosaggio massimo, le reazioni avverse a carico di duloxeti-

na sono state pressapoco simili negli anziani rispetto ai più giovani e molto spesso inferiori rispetto a quelle osservate nei pazienti in trattamento convenzionale (tabella 2).

**Tabella 2.** Frequenza di eventi avversi (%) nella popolazione ≥65 anni: comparazione fra duloxetina (60 mg bid) e pazienti in trattamento convenzionale (TC). (Dati da Wasan AD et al. 2009<sup>40</sup>).

Evento	DLX (%)	TC (%)	p
Sonnolenza	4.1	12.2	0.018
Iperidrosi	4.7	3.7	0.727
Dolore distale	3.5	9.8	0.045
Lombalgia	5.8	0.0	0.023
Artralgie	2.9	3.7	0.808
Edema periferico	5.8	11.0	0.159
Interruzioni totali	13.4	9.8	0.539

### Pazienti con comorbidità cardiovascolari

Le comorbidità cardiovascolari (CVC), incluse quelle più severe e pericolose (malattia coronarica, pregresso infarto acuto, etc), sono assai più frequenti nel diabetico che nella popolazione generale a parità di età, costituendo una oggettiva limitazione all'uso di farmaci aggiuntivi e politerapie preesistenti. Una valutazione comparativa di sicurezza in questi pazienti rispetto alla controparte senza CVC è stata condotta con una sub-analisi dei tre studi di registrazione summenzionati<sup>18</sup>. In questa analisi comparativa è stato possibile verificare che l'89.4% dei pazienti CVC-positivi assumeva uno o più farmaci cardiovascolari, il 71.3% assumeva ipoglicemizzanti orali e il 45.9% era in terapia insulinica. Dopo aggiunta di DLX, gli eventi avversi sono risultati simili nei due gruppi e, paradossalmente, i pazienti CVC-positivi essendo già farmacologicamente compensati per le relative comorbidità, hanno manifestato minor incidenza di eventi avversi.

E' inoltre stato possibile rilevare le variazioni di alcuni parametri dopo 52 settimane di trattamento: i dati più importanti in tal senso sono quelli relativi ai valori pressori, alla

frequenza cardiaca e al peso corporeo, trattandosi di parametri che potrebbero alterare la prognosi nel lungo periodo. Non sono state osservate variazioni di rilievo fra pazienti CVC-positivi e CVC-negativi e fra duloxetina (60 mg bid) e placebo (tabella 3).

Nessuna variazione significativa intergruppo, e fra i trattati e placebo, è stata osservata a 52 settimane per quanto riguarda il peso corporeo, rimasto stabile in pazienti già obesi di base (BMI compreso fra 30.9 e 32.7). Le variazioni pressorie sono state meglio tollerate dai pazienti con comorbidità perchè già "compensati". Poiché l'incremento della massa corporea è un marker di scarso compenso glicemico e un fattore di peggioramento della malattia diabetica, gli analgesici che inducono effetti avversi su questo parametro dovrebbero essere evitati o maneggiati con particolare cura. La neutralità di duloxetina su massa corporea e altri parametri dell'omeostasi glicolipidica era già stata confermata in un precedente studio, che aveva permesso non solo di comparare gli effetti acuti di duloxetina verso placebo, ma anche quelli cronici di duloxetina verso terapie convenzionali<sup>41</sup>. Per quanto riguarda gli effetti sul profilo lipidico e

**Duloxetina è risultata sostanzialmente neutra su profilo glucidico e peso corporeo, sia nella fase acuta (12 settimane) sia in quella cronica (52 settimane) indipendentemente dall'età dei pazienti studiati.**

peso corporeo, nel corso degli studi clinici non si è reso necessario alcun aggiustamento posologico delle terapie ipoglicemizzanti, confermando che la molecola non altera, direttamente o indirettamente, la sensibilità all'insulina.

Infine, un ulteriore dato circa la durata degli eventi avversi summenzionati. Una valutazione comparativa di diverse classi di farmaci utilizzate nella PDN ha evidenziato che gli eventi avversi a carico di duloxetina sono non solo di grado lieve-moderato ma soprattutto di breve durata: per esempio la nausea e le vertigini risolvono spontaneamente nell'arco della prima settimana, mentre la sonnolenza tende a scomparire nell'arco dei primi 14 giorni dall'inizio della terapia<sup>42</sup>.

### Efficacia clinica verso pregabalin e gabapentin

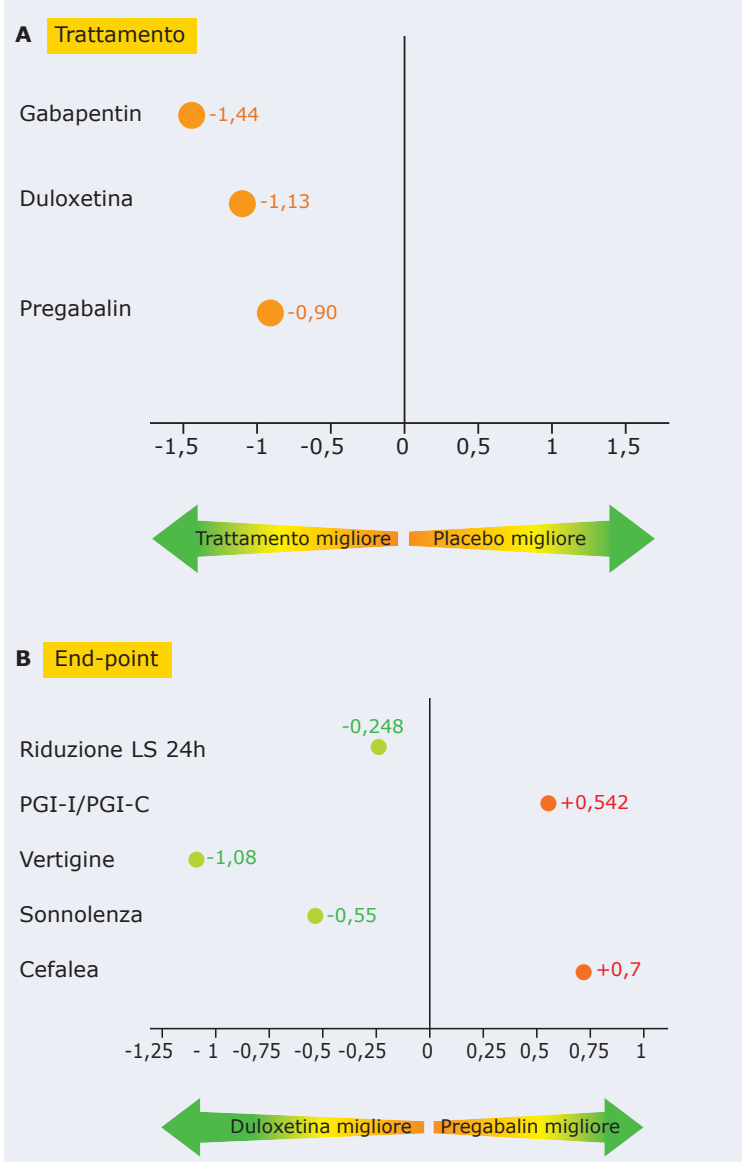
Ad oggi non sono ancora disponibili studi diretti di confronto verso pregabalin (PGB), gabapentin (GBP) o terapie convenzionali (TCA, oppioidi SSRI, etc). Tuttavia, è stata recentemente pubblicata una meta-analisi che ha valutato separatamente gli effetti verso placebo di duloxetina (3 trial per complessivi 1.018 pazienti con durata di 12 settimane), pregabalin (6 trial per complessivi 1.554 pazienti con durata da 5 a 12

**Tabella 3.** Variazione di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), frequenza cardiaca (FC) e peso corporeo in relazione alla presenza o meno di complicanze cardiovascolari (CVC) dopo almeno un anno di trattamento con duloxetina alla dose massima (60 mg bid). (Dati da Wernicke JF et al. 2009<sup>18</sup>).

Parametro	CVC-positivi	CVC-negativi
PAS (mmHg)	-2.20	-3.12
PAD (mmHg)	-0.26	+0.11
FC (bpm)	+1.82	+2.98
Peso (Kg)	-0.15	+0.36



**Figura 6.** Variazione del punteggio medio (LS) del dolore nelle 24 ore per ciascuna molecola verso placebo (A); effetto comparativo di duloxetina vs pregabalin per alcuni end-point clinici (B) (Dati da Quilici et al 2009<sup>43</sup>).



settimane), gabapentin (2 trial per complessivi 225 pazienti con durata di 8 settimane) ed ha successivamente comparato, *indirettamente*, gli effetti di duloxetina *vs* pregabalin e *vs* gabapentin<sup>43</sup>. In termini di efficacia clinica, misurata come variazione dello score medio giornaliero sulla scala di Likert di ciascuna delle tre molecole verso placebo, dulo-

xetina (-1.13) è risultata superiore a pregabalin (-0.90) e prossima a gabapentin (-1.44) (figura 6).

Questa meta-analisi ha dimostrato la non inferiorità di duloxetina rispetto a pregabalin, verso cui mostra un'efficacia clinica simile o forse superiore, con un'incidenza di eventi avversi minore per alcuni parametri (vertigini e sonnolen-

za) e maggiore per altri (cefalea e PGI). Questi dati, congiuntamente a quelli ottenuti da alcune sub-analisi condotte nella fase *open label* a 52 settimane, sono indicativi sia dell'efficacia sia della sicurezza anche in condizioni particolari, per esempio nei cardiopatici o nei soggetti anziani ( $\geq 65$  anni).

## Conclusioni

I dati acquisiti negli ultimi cinque anni suggeriscono che duloxetina è dotata di un robusto effetto antalgico nei pazienti con PDN, effetto correlato con il suo peculiare profilo farmacologico di inibitore doppio e bilanciato di noradrenalina e serotonina, senza interferenze evidenti o apprezzabili con altri siti recettoriali o canali ionici. Questo meccanismo d'azione conferisce al farmaco una buona "duttilità" in pazienti ad elevato rischio di interferenze farmacologiche con uno schema posologico semplice, senza alcuna necessità di titolazione iniziale né aggiustamento della dose in caso di nefropatia almeno fino a 30 mL/minuto. Per evitare l'effetto rebound la sospensione, come per tutti i farmaci utilizzati nella PDN, dovrà essere graduale, con titolazione a scalare, nell'arco di 7-14 giorni in

**Alcuni degli eventi avversi più frequenti come nausea, sonnolenza e vertigine sono risultati di grado lieve-intermedio ed autolimitanti, con risoluzione spontanea nell'arco di 1-2 settimane dall'inizio del trattamento.**

relazione alla dose assunta. Benché la molecola non sia stata ancora sottoposta a comparazioni testa-testa con altri farmaci utilizzati nel dolore neuropatico nei pazienti diabetici, gap che si auspica possa essere colmato al più presto almeno rispetto alle molecole specificamente approvate per questa patologia, la recente meta-analisi di Quilici e

collaboratori suggerisce che DLX è efficace e sicura quanto pregabalin e gabapentin, molecole notoriamente attive nel dolore neuropatico in generale. Non va inoltre sottovalutato il rapido esordio dell'effetto antalgico, evidente sin dai primi giorni, e la possibilità di combinazione con altre classi di farmaci con differenti meccanismi d'azione per

umentare i tassi di risposta nei "pazienti difficili". L'insieme di queste caratteristiche rende duloxetine una scelta sicura ed efficace nella neuropatia diabetica dolorosa, con percentuali di risposta già con la dose di 60 mg/die superiori al 60%, un valore ragguardevole se comparato ai tassi di risposta normalmente ottenuti con le monoterapie usuali. **T.M.**

## Bibliografia

1. **Rappaport EB, Usher DC.** Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Ann* 2006;35:822-826.
2. **Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E.** The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:559-579.
3. **Rogus JJ, Warram JH, Krolewski AS.** Genetic studies of late diabetic complications: the overlooked importance of diabetes duration before complication onset. *Diabetes* 2002; 51:1655-1662.
4. **Vinik AI.** Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clin Ger Med* 1999; 15:293-320.
5. **Gordois A, Scuffham P, Shearer A, et al.** The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003; 26:1790-1795.
6. **Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, et al.** Consensus guidelines: treatment planning and options. *Diabetic peripheral neuropathic pain.* *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (4 Suppl):S12-S25.
7. **Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M.** Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* 2008;88:1254-1264.
8. **Shaw J.** Epidemiology of childhood type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 Suppl 9:7-15.
9. **Veves A, Backnja M, Malik RA.** Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Medicine* 2008; 9:660-674.
10. **Centro Studi dell'Associazione Medici Diabetologi Italiani.** Atti III Convegno Nazionale. Ancona Ottobre 2006.
11. **Galer BS, Gianas A, Jensen MP.** Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description and quality of life. *Diabetes Clin Pract* 2000; 47:123-128.
12. **Schmader KE.** Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002; 18:350-354.
13. **Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, et al.** A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Italian Diabetic Neuropathy Committee.* *Diabetes Care* 1997; 20:836-843.
14. **Berger A, Duke EM, Oster G.** Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004; 5:143-149.
15. **Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al; American Diabetes Association.** Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:956-962.
16. **Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al; EFNS Task Force.** EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13:1153-1169.
17. **Molnar M, Wittmann I, Nagy J.** Prevalence, course and risk factors of diabetic nephropathy in type-2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2000; 6:926-936.
18. **Wernicke JF, Prakash A, Kajdasz DK, et al.** Safety and tolerability of duloxetine treatment of diabetic peripheral neuropathic pain between patients with and without cardiovascular conditions. *J Diabetes Complications* 2009; 23:349-359.
19. **Ravera M, Noberasco G, Re M, et al.** Chronic kidney disease and cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetics: a primary care perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 4:1528-33.
20. **Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al.** Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39:1377-1384.
21. **Calcutt NA, Backonja MM.** Pathogenesis of pain in peripheral diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2007; 7:429-434.
22. **Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL.** Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev Endocr Metab Disord*

- 2008; 9:301-314.
23. **El-Salem K, Ammari F, Khader Y, et al.** Elevated glycosylated hemoglobin is associated with subclinical neuropathy in neurologically asymptomatic diabetic patients: a prospective study. *J Clin Neurophysiol* 2009; 26:50-53.
  24. **Pop-Busui R, Lu J, Lopes N; BARI 2D Investigators.** Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14:1-13.
  25. **Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R.** Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77 (Suppl 1):S184-S189.
  26. **Baron R.** Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000; 16:S12-S20.
  27. **Lantz R, Gillespie T, Rash T, et al.** Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 2003; 31:1142-1150.
  28. **Karpa KD, Cavanaugh JE, et al.** Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator. *CNS Drug Rev* 2002; 8:361-76.
  29. **Kuo F, Gillespie T, Kulanthavel P, et al.** Synthesis and biological activity of some known and putative duloxetine metabolites. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14:341.
  30. **Eli Lilly & Co 2007.** Cymbalta (duloxetine) package insert. Riasunto delle caratteristiche del prodotto.
  31. **Goldstein D, Lu Y, Detke MJ, et al.** Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116:109-118.
  32. **Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al.** A double blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2005; 6:346-356.
  33. **Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al.** A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67:1411-1420.
  34. **Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, et al.** Duloxetine in long term management of diabetic peripheral neuropathic pain: an open label 52 week extension of a randomized controlled clinical trial. *Curr Therap Res Clin Exp* 2006; 67:283-304.
  35. **Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, et al.** An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2007; 8:503-513.
  36. **Raskin J, Smith TR, Wong K, et al.** Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006; 9:29-40.
  37. **Fishbain D, Berman K, Kajdasz DK.** Duloxetine for neuropathic pain based on recent clinical trials. *Curr Pain Headache Rep* 2006;10:199-204.
  38. **Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, et al.** Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. *Pain Medicine* 2007; 8:397-409.
  39. **Smith T, Nicholson RA.** Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:833-844.
  40. **Wasan AD, Ossanna MJ, Raskin J, et al.** Safety and efficacy of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in older patients. *Curr Drug Safety* 2009; 4:22-29.
  41. **Hardy T, Sachson R, Shen S, et al.** Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007; 30:21-26.
  42. **Robinson-Papp J, Simpson MD.** Safety profile of treatment in diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2007; 8 (S2):S43-S49.
  43. **Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al.** Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009; 9:6.

