

DULOXETINA: UNA NUOVA OPZIONE PER IL TRATTAMENTO DEL DPNP**Stefano Jann****Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano**

Le neuropatie diabetiche, come gruppo, sono le complicanze croniche più comuni del diabete mellito e si manifestano sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2. La prevalenza stimata di polineuropatia nei pazienti diabetici è stata recentemente calcolata in un range tra 28.5 e 36.3% (1). Approssimativamente il 10% dei diabetici è affetto da neuropatia al momento della diagnosi di diabete ed oltre la metà degli adulti con diabete hanno una neuropatia dopo 25 anni (2). L'incidenza è simile nei due tipi di diabete mellito.

Vi sono diverse sindromi cliniche riconducibili ad una neuropatia diabetica: la classica polineuropatia cronica sensitivo-motoria diabetica, la neuropatia diabetica prossimale o amiotrofia diabetica, la mononevrite multipla diabetica, le neuropatie da intrappolamento, le neuropatie craniche, le radicolopatie diabetiche (del tronco), la neuropatia dolorosa diabetica (DPNP), la neuropatia diabetica disautonomica e la polineuropatia CIDP-like.

Si stima che 21 milioni di americani siano affetti da diabete e che 50 milioni di americani abbiano un test di tolleranza al glucosio alterato. Se la neuropatia diabetica dolorosa si ipotizza colpisca il 16% di questa popolazione di pazienti possiamo stimare che 11.5 milioni di americani siano affetti da DPNP (3).

La DPNP può essere definita come un processo patologico che colpisce in modo predominante o esclusivo le fibre mieliche di piccolo calibro o le fibre amieliniche. Sono ovviamente compresi anche i quadri ove queste fibre sono colpite a livello radicolare o gangliare. I pazienti affetti da DPNP lamentano dolore sia spontaneo che evocato. Il dolore spontaneo può essere trafittivo, simile ad una scossa elettrica, parossistico, urente, crampiforme. Quello evocato è caratterizzato da allodinia, iperalgesia ed iperpatia. L'allodinia è la risposta dolorosa ad uno stimolo che non è doloroso, l'iper-algesia è una risposta dolorosa esagerata ad uno stimolo che comunque è doloroso. I pazienti con iperpatia hanno una elevata soglia del dolore ma hanno una esagerata risposta dolorosa a stimoli sopra soglia ed una estensione del dolore al di fuori dell'area stimolata. Il dolore neuropatico caratteristicamente aumenta durante i periodi di riposo e può essere estremamente fastidioso di notte. Molti pazienti riferiscono di dovere dormire a piedi scoperti per evitare le disestesie da contatto con le lenzuola.

Il trattamento della DPNP deve essere sia eziologico che sintomatico. Il Diabetes Control and Complications Trial ha chiaramente evidenziato il beneficio che un miglioramento del controllo glicometabolico ha sulla neuropatia diabetica (4). Comunque oltre ai tentativi di raggiungere uno stretto controllo glicemico non c'è un trattamento eziologico efficace della neuropatia diabetica. Una volta instauratasi la neuropatia è irreversibile.

Accanto a questa correzione del metabolismo glucidico una terapia sintomatica deve essere garantita al paziente. È importante ricordare che la gestione efficace del dolore cronico deve comprendere la gestione dei sintomi associati al dolore, non del solo dolore visto che questi altri sintomi possono essere origine di una disabilità maggiore del dolore stesso. Questi sintomi includono la depressione, l'ansia, perdita di autostima, l'insonnia etc. Quindi il primo obiettivo deve essere un significativo miglioramento della qualità di vita del paziente.

Ci sono numerosi farmaci utilizzabili nel dolore neuropatico.

La selezione del farmaco più appropriato dipende in larga parte dal tipo di dolore e dai desiderati effetti collaterali (es. sedazione in casi di insonnia). Ci sono quattro farmaci di prima linea utilizzabili nella DPNP: duloxetina, oxycodone CR, gabapentin/pregabalin, ed antidepressivi triciclici. Sono considerati di prima linea perchè vi sono almeno due studi controllati in doppio cieco che ne confermano l'efficacia. Duloxetina e Pregabalin sono approvati dall'FDA e dall'EMA per il trattamento della DPNP.

Duloxetina è un potente inibitore bilanciato del reuptake di serotonina e noradrenalina (SNRI). E' approvata da FDA ed EMA per il trattamento anche della depressione. E' stata studiata nel trattamento del dolore neuropatico in corso di DPNP in due trial clinici randomizzati in doppio cieco contro placebo ed è stata autorizzata l'indicazione la trattamento del dolore neuropatico alla dose di 60-120 mg al dì (5,6). Questi studi hanno evidenziato che a partire dalla prima settimana e per le 12 settimane del trial vi era un numero significativamente maggiore di pazienti con una riduzione del 50% del dolore nel gruppo trattato con duloxetina rispetto al gruppo trattato con placebo. In un terzo studio 334 pazienti affetti da DPNP sono stati randomizzati a ricevere placebo o duloxetina alla dose di 120 mg al dì e 240 mg al dì (7). Una riduzione del 50% del dolore si è avuta nel 27% dei pazienti trattati con placebo, nel 53% di quelli trattati con duloxetina alla dose di 120 mg al dì e nel 43% di quelli trattati con 240 mg al dì. Anche a queste dosi il farmaco è stato ben tollerato con modesti effetti collaterali gastrointestinali. Gli effetti collaterali comprendevano nausea, sonnolenza, e vertigini ma la maggior parte di questi era limitata alla prima settimana.

Per quanto riguarda l'evento nausea è importante ricordare che la nausea si concentra nella prima settimana di trattamento e che nel 94% dei casi è di livello medio o moderato e se andiamo ad osservare le percentuali di discontinuazione dovute a nausea queste sono del 0,4 % negli studi condotti al dosaggio di 60mg

In 8 studi clinici l'evento avverso "ansia" è stato riportato con un'incidenza che variava dal 2-5% nei pazienti trattati con duloxetina, mentre nei pazienti trattati con placebo si è verificato con una percentuale che variava dal 0-6 %. Negli studi clinici duloxetina non ha causato ritenzione urinaria. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di ritenzione o esitazione urinaria. Nessun paziente ha richiesto cateterizzazione. Contrariamente ad altri SNRI non ha mostrato alterazioni ECG nei pazienti trattati. Duloxetina ha il vantaggio di trattare il dolore neuropatico ed una concomitante depressione alla stessa dose.

BIBLIOGRAFIA

1. Hsu WC, Chiu YH, Chiu HC, Liou HH, Jeng YC, Chen TH: Two-stage community-based screening model for estimating prevalence of diabetic polyneuropathy (KCIS No. 6). *Neuroepidemiology* 2005; 25 (1): 1-7.
2. Feldman EL, Russel JW, Sullivan KA, Golovoy D: New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurology* 1999; 12(5): 553-563.
3. Daousi C, Macfarlane IA et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 976-982.
4. Diabetes Control Complications Trial (DCCT) Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complication Trial. *Ann Neurol* 1995; 38(6): 869-880.
5. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-118.
6. 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 Med* 2005; 6: 346-356.
7. 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.