

Rassegna

Trattamento del dolore neuropatico della polineuropatia diabetica

Treatment of painful diabetic polyneuropathy

V. Spallone¹,
C.M.A. Cefalo²

¹ Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Endocrinologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ² Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, IRCCS, Roma

RIASSUNTO

Malgrado la polineuropatia diabetica dolorosa interessi circa il 16% delle persone con diabete e abbia pesanti ricadute sulla qualità della vita, il suo riconoscimento precoce e l'appropriata gestione sono ancora obiettivi mancati. Ma se sotto-trattamento, sotto-dosaggio dei farmaci e la non aderenza prescrittiva alle linee guida disponibili sono una realtà documentata, bisogna riconoscere che anche con trattamenti appropriati l'efficacia e la soddisfazione del paziente non sono sempre raggiunti. È quindi ancora più stringente una corretta strategia terapeutica, che oltre all'obiettivo di ridurre il dolore, includa quello di migliorare o preservare la qualità della vita e la funzione, soprattutto negli anziani. Vi sono più classi di farmaci che agiscono sui diversi meccanismi del dolore neuropatico, e le linee guida delle società scientifiche indicano quelli di prima, seconda e terza linea. La scelta tra i farmaci di prima linea, antidepressivi noradrenergici serotoninergici e $\alpha 2\delta$ ligandi, è attualmente basata sulle comorbidità per ridurre gli eventi avversi e sfruttare effetti pleiotropici, mentre è ancora preliminare l'identificazione di predittori della risposta al trattamento (fenotipo del dolore o altre caratteristiche cliniche) che consentano una terapia individuale mirata. Se una diagnosi corretta di dolore neuropatico è il primo passo nel percorso terapeutico, la misura del dolore e del suo impatto sulla qualità della vita è essenziale per garantire scelte oculate nel follow-up, insieme a criteri chiari per la progressione dalla monoterapia alla terapia combinata, o ai farmaci di seconda e terza linea. Particolare cautela va esercitata nella scelta degli oppioidi come farmaci di seconda e terza linea per il dolore neuropatico cronico, con uso solo in casi selezionati e garantendo una valutazione periodica di efficacia e sicurezza. L'opzione delle terapie topiche e di quelle fisiche va considerata con favore per la loro sicurezza, così come le terapie riabilitative e comportamentali, pur con evidenze inconclusive per queste ultime. La polineuropatia diabetica dolorosa è una realtà multidimensionale che può trovare risposte più efficaci in un intervento multimodale che individui i bisogni e le risorse in campo e le integri in un approccio multidisciplinare. Identificare le barriere e i facilitatori per l'attuazione pratica di questa strategia è un bisogno con cui misurarsi nel prossimo futuro.

SUMMARY

Although painful diabetic polyneuropathy develops in about 16% of people with diabetes and has a heavy impact on their quality of life (QoL), its early diagnosis and appropriate management are still unmet needs. However, though under- and inappropriate treatment or under-dosage of medications is well documented in clinical practice, as well as poor adherence to guidelines, it is also true that efficacy and patients' satisfaction are not always obtained even with appropriate treatments. Thus an adequate therapeutic strategy is essential to pursue the goal of pain control, while also improving or preserving QoL and function. A number of pharmacological treatments are available that target different mechanisms of neuropathic pain and are classified in the guidelines of scientific societies as first-, second- and third-line agents. The choice among the first-line agents is now mainly aimed at comorbidities in order to lower the risk of adverse events and exploit the pleiotropic effects of drugs. On the other hand, there are only preliminary results in the search for predictors of analgesic response, pain phenotypes and clinical characteristics, which might orient a targeted choice in each individual patient. While correct diagnosis of neuropathic pain is the first step in the therapeutic pathway, quantitative measures of pain and QoL are essential to ensure appropriate decisions in the patient's follow-up, together with criteria to proceed from mono-therapy to combined treatment or to second- and third- line agents. Particular caution is needed when choosing opioids for second- and third-line therapy for chronic neuropathic pain: their use should be reserved for well-selected patients, and regular clinical reviews should be scheduled to assess and monitor their effectiveness and safety. For safety reasons, topical and physical treatments should be favorably considered, as well as psychological therapies, i.e. cognitive behavioral therapy, although the evidence is inconclusive for this latter. Painful diabetic polyneuropathy is a multidimensional entity that can achieve more effective responses through multimodal interventions to identify the needs and the available resources and integrate them in a multidisciplinary approach. Identifying the barriers and the facilitators to the practical application of this strategy are goals for the near future.

Corrispondenza: Vincenza Spallone, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Endocrinologia, Università di Roma Tor Vergata, via Montpellier 1, 00133 Roma – Tel. +39 06 20902787 – E-mail: vispa2@gmail.com

Parole chiave: dolore neuropatico, neuropatia diabetica, diabete, terapia, linee guida, pregabalin, duloxetina, oppioidi, terapie fisiche, capsaicina • **Key words:** neuropathic pain, diabetic neuropathy, diabetes, treatment, guidelines, pregabalin, duloxetine, opioids, neurostimulation, capsaicin

Pervenuto il 4/06/2018 • **Accettato** il 15/06/2018

Rilevanza clinica della polineuropatia diabetica dolorosa

La variante dolorosa della polineuropatia diabetica, la polineuropatia diabetica dolorosa (PNDD)¹, rappresenta la metà delle forme di polineuropatia diabetica e interessa quindi circa il 16% delle persone con diabete^{2,3}.

Il dolore neuropatico della PNDD si associa a ricadute negative sulla qualità della vita (QoL), in quanto interferisce con la capacità di godere della vita, con le attività quotidiane e con il sonno³, e risulta essere il maggior determinante di sintomi depressivi in persone con diabete⁴. A loro volta la depressione e i disturbi del sonno svolgono un ruolo prognostico negativo nella popolazione generale e in quella diabetica, e i disturbi del sonno sono associati a livelli di emoglobina glicata più alti di 0,35% nel diabete tipo 2⁵. La presenza di PNDD determina aumento del ricorso alle cure mediche e dei costi sociali, sia diretti legati ai trattamenti, sia indiretti secondari alla riduzione della capacità lavorativa. La presenza di dolore cronico di qualunque natura aumenta il rischio di difficoltà nell'autogestione del diabete, relativamente all'assunzione della terapia, attività fisica, adesione alla dieta, cura dei piedi e persino automonitoraggio glicemico⁶.

Per questa serie di motivi il riconoscimento precoce e l'appropriata gestione della PNDD sono estremamente importanti, ma ancora obiettivi mancati, malgrado vi siano raccomandazioni concordi di più società scientifiche sui farmaci di prima, seconda e terza linea per il trattamento⁷. Infatti più del 30% dei casi non viene trattato, dei casi trattati solo il 39% riceve farmaci appropriati per il dolore neuropatico⁸, e questi farmaci sono spesso sottodosati⁹. Inoltre da informazioni ricavate da database statunitensi, l'aderenza prescrittiva, intesa come una prima prescrizione di un farmaco di prima linea per almeno 30 giorni, era presente solo nel 59% di 10645 persone con neodiagnosi di PNDD¹⁰.

Presupposti del trattamento del dolore neuropatico

Una diagnosi corretta di dolore neuropatico è il primo passo nel percorso terapeutico (Fig. 1). Sapere se il dolore che ci si appresta a trattare è neuropatico ed è conseguenza della PNDD è condizione necessaria per l'appropriatezza delle scelte terapeutiche. La storia del dolore, la sua descrizione, la coesistenza di altri sintomi sensitivi non dolorosi, la presenza di fattori esacerbanti e allevianti devono suggerire la natura neuropatica del dolore (che secondo la definizione della *International*

Association for the Study of Pain [IASP] è un dolore causato da una lesione o malattia del sistema somatosensitivo)¹¹. La sua distribuzione neuroanatomica deve essere coerente con la localizzazione distale e simmetrica propria della polineuropatia diabetica, e deve essere associato con segni sensitivi nelle stesse sedi¹¹. L'uso di dispositivi come il *Douleur Neuropathique en 4 questions* (DN4) aiutano a discriminare il dolore neuropatico da quello nocicettivo con alta specificità e buona sensibilità anche per la PNDD¹². L'esame clinico utilizza dispositivi semplici per la funzione sensitiva periferica consentendo una diagnosi di probabile PNDD, mentre non sono richiesti nella pratica clinica esami strumentali come quello elettrofisiologico o la biopsia di cute che consentono la conferma diagnostica, a meno di presentazione atipica di segni e sintomi neuropatici^{11 13 14}.

Occorre inoltre segnalare che per valutare la risposta al trattamento occorre misurare l'intensità del dolore e la QoL con una scala numerica e/o con dispositivi come il *Brief Pain Inventory*⁶.

Se sotto trattamento, sotto dosaggio dei farmaci e la non aderenza prescrittiva alle linee guida disponibili sono una realtà documentata anche in anni recenti, anche con trattamenti appropriati l'efficacia e la soddisfazione del paziente non sono sempre raggiunti. Questo rende ancora più stringente una corretta strategia terapeutica. Gli obiettivi del trattamento sono ridurre il dolore, migliorare o preservare la QoL, con particolare attenzione alla funzione soprattutto negli anziani che rappresentano una quota importante di questi pazienti.

Va condiviso col paziente il piano strategico con informazioni su benefici e rischi dei farmaci, vanno stabilite aspettative realistiche, chiariti i criteri per prosecuzione o discontinuazione della terapia, e garantito il follow-up. Occorre identificare le comorbilità (depressione, ansia, instabilità posturale, epato- e nefropatie, cardiopatie) che possono influire sulla scelta o il dosaggio del farmaco, o richiedere più attento monitoraggio terapeutico, le condizioni interferenti, i caregiver, le risorse personali e familiari.

Vista la non prevedibilità della risposta individuale ai farmaci, il tentativo terapeutico va condotto per tempi e a dosi adeguate, laddove è necessaria una titolazione cominciando con le dosi più basse e aumentandole ogni 3-7 giorni, fino a ottenere o una risposta soddisfacente del dolore o effetti collaterali intollerabili. La durata adeguata del *trial* può richiedere 6-8 settimane per gli antidepressivi triciclici (TCA), 3-8 per il gabapentin (con almeno 2 settimane alla dose massima tollerata), 4-6 settimane per il pregabalin, mentre la titolazione per la duloxetina non è necessaria, ma può essere opportuna in alcuni casi alla dose di 30 mg per 1-2 settimane.

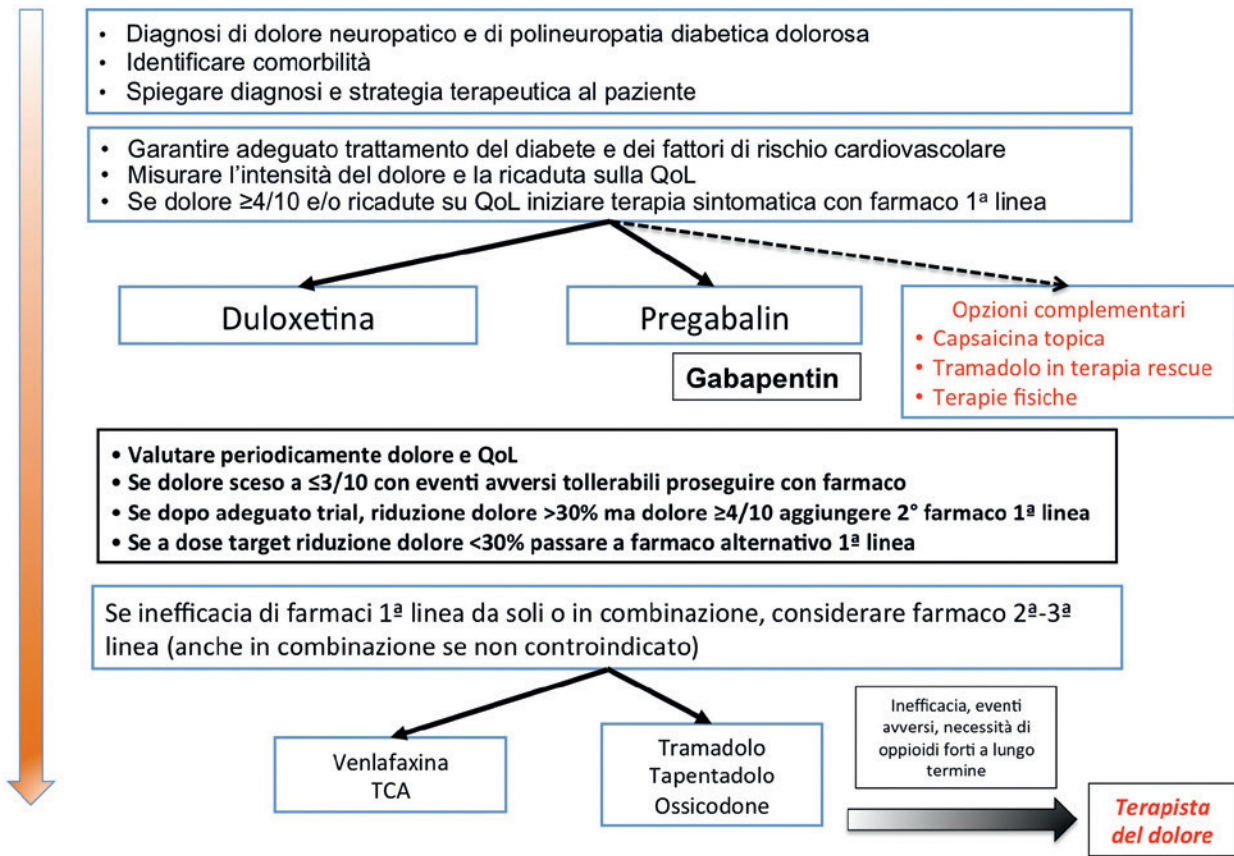


Figura 1. Algoritmo per la gestione terapeutica della polineuropatia diabetica dolorosa: dalla diagnosi di dolore neuropatico attribuibile a polineuropatia diabetica, alla valutazione delle comorbidità, informazione al paziente sulla strategia terapeutica, misura del dolore e del suo impatto sulla qualità di vita (QoL), decisione di trattamento farmacologico; scelta del farmaco di prima linea con eventuale integrazione con terapia topica, fisica o tramadolo in terapia salvataggio per dolore intenso nel periodo di titolazione del farmaco di prima linea; valutazione della risposta alla terapia in base alla riduzione del dolore e valutazione degli eventi avversi, ulteriori decisioni terapeutiche in visite periodiche per combinazione di farmaci, sostituzione, passaggio a farmaci di seconda e terza linea, o riferimento al terapista del dolore in caso di insuccesso, o per necessità di trattamento a lungo termine con oppioidi.

Terapie patogenetiche

Malgrado gli avanzamenti nella conoscenza dei meccanismi patogenetici della polineuropatia diabetica, e la mole di dati sperimentali e di studi clinici nell'uomo, non vi è evidenza di terapie farmacologiche in grado di modificare la storia naturale della polineuropatia diabetica o di farla regredire¹³. Considerando gli studi in cui l'endpoint primario erano i sintomi e il dolore, non vi sono dati conclusivi secondo l'*American Academy of Neurology* (AAN) a favore o contro l'uso di vitamine del gruppo B e dell'acido alfa-lipoico¹⁵, mentre una recente rassegna

governativa statunitense afferma che l'acido alfa-lipoico è superiore al placebo nel ridurre il dolore, pur con un basso livello di evidenza e limiti metodologici degli studi¹⁶. Non vengono fornite indicazioni conclusive invece sull'acetilcarnitina per dati insufficienti¹⁶. Attenzione recente è stata posta alla vitamina D risultata efficace (600.000 UI in unica dose intramuscolo) in uno studio in aperto in 143 partecipanti con diabete tipo 2 e PNDD con riduzione significativa del dolore fino a 20 settimane dalla somministrazione¹⁷. Studi in modelli animali di neuropatia diabetica suggeriscono un ruolo potenziale per composti naturali come

trattamenti alternativi dei sintomi della polineuropatia diabetica: erbe medicinali cinesi come quercetina, silimarina, e berberina, antiossidanti naturali come estratto di metanolo da *Allium cepa* (la cipolla comune), la *Momordica charantia* della famiglia delle cucurbitacee (melone amaro), e il J147, derivato della curcumina con proprietà neuroprotettive. Non vi sono comunque studi controllati nell'uomo che diano consistenza clinica a queste premesse sperimentali.

Farmaci per il dolore neuropatico

I principali meccanismi del dolore neuropatico sono:

- a livello del recettore o terminale nervoso, la sensibilizzazione periferica e iper-espressione dei canali del sodio voltaggio dipendenti (Nav) e dei recettori vanilloidi TRPV;
- a livello delle sinapsi, la sensibilizzazione centrale e iperattivazione dei canali del calcio con ipereccitabilità;
- la disfunzione del sistema di modulazione discendente che inibisce la trasmissione centrale del dolore.

I farmaci inibitori dei canali del sodio e la capsaicina agiscono al livello del terminale nervoso, quest'ultima si lega ai recettori TRPV1 delle terminazioni periferiche dei neuroni nocicettori, determinando la loro defunzionalizzazione e conseguente analgesia. Gabapentin e pregabalin fanno parte di una nuova classe di farmaci, gli $\alpha_2\text{-}\delta$ ligandi, capaci di legarsi alla subunità $\alpha_2\text{-}\delta$ dei canali di calcio voltaggio-dipendenti, con conseguente rapida riduzione dell'ingresso di calcio e quindi del rilascio stimolato di neurotrasmettitori a livello sinaptico, come glutammato, noradrenalina, GABA, sostanza P, in particolare in neuroni iperattivati. Gli antidepressivi triciclici (TCA) agiscono inibendo il *reuptake* della sola noradrenalina (desipramina, maprotilina, nortriptilina) e anche della serotonina (5-HT) (amitriptilina, clomipramina, imipramina) a livello sovrasspinale nei sistemi discendenti di controllo del dolore, potenziando così la modulazione nocicettiva nel midollo spinale. Similmente un'azione combinata serotoninergica e noradrenergica è richiesta agli antidepressivi serotoninergici e noradrenergici (SNRI), venlafaxina e duloxetina, per ottenere efficacia analgesica. Gli oppioidi agiscono esercitando un'inibizione spinale pre- e post-sinaptica e soprasspinale.

Indicazioni dalle linee guida

Vi è una discreta omogeneità nelle indicazioni delle linee guida internazionali sviluppate dal 2010 in poi per il trattamento sintomatico del dolore neuropatico in generale o della PNDD (Tab. I). Vengono in genere consi-

derati di 1^a linea i TCA, la duloxetina, il gabapentin e il pregabalin, e di seconda linea gli oppioidi, in particolare il tramadolo, mentre di 3^a linea sono gli oppioidi forti, i farmaci con minore evidenza di efficacia o con problemi di sicurezza. Vi è comunque qualche differenza da segnalare come l'inserimento del pregabalin tra i farmaci di 2^a linea (e anche senza il gabapentin) da parte della *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) nelle linee guida rivolte ai medici di medicina generale¹⁸, l'inserimento della venlafaxina tra i farmaci di 1^a linea da parte della *European Federation of Neurological Societies* (EFNS)¹⁹, l'esclusività del pregabalin come farmaco di 1^a linea per l'AAN¹⁵ e declassamento alla 2^a linea della duloxetina, e una minore forza di raccomandazione per il gabapentin rispetto al pregabalin, oltre alla recente emarginazione alla terza linea per tutti gli oppioidi inclusi il tramadolo e il tapentadolo da parte dell'*American Diabetes Association* (ADA)¹³.

La Tabella II indica i risultati delle meta-analisi Cochrane sui principali farmaci per il dolore neuropatico con *Number Needed to Treat* (NNT) per una riduzione del 50% del dolore e *Number Needed to Harm* (NNH) per un evento avverso⁷. Anche per i farmaci di 1^a linea occorre trattare 5-6 pazienti per avere un responder. Una meta-analisi a rete ha identificato 65 studi clinici controllati (RCT) riguardanti 12632 pazienti con PNDD con 27 interventi farmacologici e valutato gli effetti dei farmaci in confronto diretto o indiretto per documentarne l'efficacia in una visione d'insieme e comparativa²⁰. I risultati indicano una riduzione significativa del dolore rispetto al placebo di SNRI, capsaicina topica, TCA e anticonvulsivanti almeno a tre mesi, mentre dati di efficacia a lungo termine erano considerati insufficienti per la maggior parte dei farmaci tranne che per gli anticonvulsivanti. Inoltre, il confronto tra farmaci suggeriva superiorità dei TCA sulla capsaicina topica e dei SNRI sugli anticonvulsivanti²⁰.

Infine, una recente rassegna sistematica nella PNDD²¹ ha concluso che tra gli anticonvulsivanti pregabalin e oxcarbazepina sono efficaci, mentre non vi è evidenza che lo sia il gabapentin, tra gli antidepressivi duloxetina, venlafaxina e TCA sono efficaci, tra gli oppioidi tramadolo e tapentadolo lo sono mentre non vi è evidenza sufficiente che lo sia l'ossicodone, tra i farmaci topici il botulino è efficace mentre la capsaicina crema a bassa concentrazione non lo è. Solo per gli SNRI la forma di evidenza era considerata moderata, mentre per tutti gli altri l'evidenza a favore o contro era bassa²¹.

Come si vede, diversi criteri di analisi sia nella stesura delle linee guida sia nelle meta-analisi possono portare a conclusioni non sempre omogenee almeno per alcuni agenti, per quanto sostanzialmente si confermano i da-

Tabella I. Trattamento farmacologico del dolore neuropatico o della polineuropatia diabetica dolorosa (PNDD) in accordo alle linee guida disponibili dal 2010 in poi (da Spallone 2012, mod.)⁷.

Società	Trattamento	Farmaci 1 ^a linea	Farmaci 2 ^a linea	Farmaci 3 ^a linea
NICE 2010 (National Institute for Health and Clinical Excellence)	PNDD (gestione non specialistica)	Duloxetina Amitriptilina	Pregabalin	Tramadolo Lidocaina 5% cerotto Ossicodone o morfina*
EFSN 2010 (European Federation of Neurological Societies)	PNDD	Duloxetina Gabapentin Pregabalin TCA Venlafaxina ER	Tramadolo**	Oppioidi forti
TEPDN 2010 (Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group)	PNDD	TCA Duloxetina Gabapentin Pregabalin	Tramadolo Ossicodone	
AACE 2011 (American Association of Clinical Endocrinologists)	PNDD	TCA Duloxetina Gabapentin Pregabalin	Lidocaina 5% cerotto Tramadolo Oppioidi forti	
AAN 2011 (American Academy of Neurology)	PNDD	Pregabalin	Gabapentin Acido valproico Venlafaxina Duloxetina Amitriptilina Destrometorfano Tramadolo Oppioidi forti (morfina, ossicodone) Capsaicina 0,075% crema Nitrati spray	
NICE 2013 (National Institute for Health and Clinical Excellence)	Dolore neuropatico (non specialisti)	Amitriptilina Duloxetina Pregabalin Gabapentin	Tramadolo (solo terapia acuta rescue) Capsaicina 0,075% crema	
Canadian Pain Society 2014	Dolore neuropatico	Gabapentin Pregabalin TCA Duloxetina Venlafaxina	Tramadolo Oppioidi forti	Cannabinoidi
NeuPSIG IASP 2015 (International Association for the Study of Pain)	Dolore neuropatico	Gabapentin Gabapentin enacarbil Pregabalin Duloxetina Venlafaxina TCA	Tramadolo Lidocaina 5% cerotto Capsaicina 8% cerotto	Oppioidi forti (ossicodone morfina) Tossina botulinica A (s.c.)
ICCPN 2016 (Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation)	Dolore neuropatico periferico	Duloxetina Venlafaxina Pregabalin Gabapentin	Tramadolo Lidocaina 5% cerotto Capsaicina 8% cerotto	Oppioidi forti Tossina botulinica (s.c.)
ADA 2017 (American Diabetes Association)	PNDD	Duloxetina Pregabalin	Gabapentin TCA; Venlafaxina	Tramadolo Tapentadolo Ossicodone (4 ^a linea)

TCA: antidepressivi triciclici.

* Solo su prescrizione specialistica (algologo, neurologo, diabetologo). ** Tramadolo di 1^a linea nelle esacerbazioni acute del dolore specie nella combinazione tramadolo/paracetamolo.

Tabella II. *Number needed to treat (NNT) per una riduzione del 50% del dolore, number needed to harm (NNH) per i farmaci di 1^a e 2^a linea nel trattamento del dolore neuropatico periferico secondo le review Cochrane disponibili (da Spallone 2012, mod.)* ⁷.

Farmaco	NNT	NNH
TCA		
Amitriptilina	5,1 (NP)	5,2 (NP)
SNRI		
Duloxetina	5 (60 mg)	N.D.
Venlafaxina	4,5 (NP)	N.D.
α₂δ Ligandi		
Gabapentin	5,9 (≥ 1200 mg) 8 (NPE)	6,6 (≥ 1200 mg) (PN)
Pregabalin	11 (300 mg) 6,3 (600 mg)	6,6 (300 mg) (NP) 6,1 (600 mg) (NP)
Oppioidi		
Tramadolo	4,4 (NP)	4,2 (NP)
Ossicodone RP	5,7 (NP)*	4,3 (NP)
Tapentadolo	N.D.	N.D.
Altri trattamenti		
Capsaicina (crema 0,075%)	N.D.	2,5 (reazioni cutanee locali) (NP)
Capsaicina (cerotto 8%)	11-12 (NPE e neuropatia HIV)	4,5 (irritazioni cutanee)

Dati ottenuti nella PNDD, nella nevralgia postoperatoria (NPE) o in condizioni di dolore neuropatico di diversa eziologia (NP).

N.D.: non disponibile nel dolore neuropatico periferico.

* Per Responder 30%, evidenza di qualità molto bassa.

ti per i farmaci di prima linea pregabalin e duloxetina ⁷. Una recente revisione della qualità delle linee guida sulla gestione del dolore neuropatico ²² ha mostrato carenze metodologiche soprattutto nel dominio dell'applicabilità che pertiene a barriere e facilitatori della implementazione, alle strategie per migliorare l'attuazione pratica e alla valutazione dei costi e delle risorse necessarie per l'applicazione nella pratica clinica.

In Italia i farmaci che hanno ricevuto l'indicazione al trattamento della PNDD sono duloxetina, gabapentin, e pregabalin, con l'indicazione della nota 4 ("dolore grave e persistente dovuto alla neuropatia diabetica").

Come scegliere tra le opzioni disponibili?

La scelta tra i farmaci di 1^a e 2^a linea nel singolo paziente deve considerare le sue comorbilità e i possibili eventi avversi dei farmaci (Tabb. III-IV). Il dolore neuropatico della PNDD non viene da solo, e le comorbilità sono la regola non l'eccezione, come dimostra lo studio tedesco osservazionale EMPATHY in cui circa il 90% dei pazienti con PNDD aveva almeno una comorbilità medica in particolare complicanze micro- e macrovascolari del diabete, depressione e dolore cronico di altra natura ²³. La Tabella III mostra i più comuni eventi avversi dei farmaci ^{6 20 21}, che possono portare a sospensione del trattamento in più del 9% dei pazienti per i farmaci di 1^a linea e fino al 38% con l'amitriptilina e al 70% con l'ossicodone ²¹.

Pertanto, avendo presenti le controindicazioni e il profilo di sicurezza dei farmaci, si dovrà usare cautela con i TCA in presenza di glaucoma, fenomeni ortostatici, anomalie cardiache o elettrocardiografiche e ipertensione, o con pregabalin e TCA in presenza di cadute o problemi di equilibrio (questo vale probabilmente anche per tramadolo e oppioidi forti), con il pregabalin in presenza di edema (evitare l'associazione con tiazolidinedioni e l'uso nello scompenso cardiaco), con la duloxetina in presenza di polifarmacoterapia per le interferenze farmacologiche. Pur in assenza di evidenze a riguardo, sarà preferibile l'uso della duloxetina o del pregabalin in presenza di depressione o ansia, rispettivamente (Tab. IV).

Per i TCA il vantaggio è nel costo e nell'efficacia, ma la bassa tollerabilità e lunga titolazione, ne limitano molto l'uso, la duloxetina ha il vantaggio della non titolazione, della monosomministrazione, il limite dei possibili effetti noradrenergici (su glicemie e pressione arteriosa, per quanto di rilievo modesto negli studi clinici), il gabapentin ha lo svantaggio della lunga titolazione, della breve emivita (che impone tre somministrazioni) e della farmacocinetica non lineare, il pregabalin invece rispetto al gabapentin ha maggiore prevedibilità della risposta per la sua farmacocinetica lineare, gabapentin e pregabalin possono essere usati anche nell'insufficienza renale avanzata con aggiustamento della dose, mentre la duloxetina è controindicata con eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Gli oppioidi hanno il limite della bassa tollerabilità e della possibile insorgenza di dipendenza, il vantaggio dell'efficacia (vedi paragrafo dedicato).

Terapie di combinazione

La limitata o parziale efficacia dei farmaci di prima linea ha spinto alla sperimentazione di terapie combinate

Tabella III. Terapia sintomatica della PNDD: farmaci di 1^a, 2^a e 3^a linea (da Spallone 2010; Waldfogel et al., 2017; Deng et al., 2016, mod.)^{6 20 21}.

Classe	Farmaco	Titolazione (mg/die)	Dose massima (mg/die)	NNT	NNH	Eventi avversi	Costo (dose efficace)	Cautele
1^a linea								
TCA	Amitriptilina	10-25 bedtime + 10-25 ogni 5-7 giorni fino a 75	150 SID	5.1	5.2	+++ (bocca secca, stipsi, palpitazioni, vertigini, disturbi dell'accomodazione, ritenzione urinaria, astenia, sedazione, ipotensione ortostatica, aritmie, aumento di peso, anoressia, capogiri, cefalea, insonnia)	+	No se ipertrofia prostatica, glaucoma ad angolo chiuso, postinfarto, disturbi conduzione, antiaritmici classe I Visionare ECG Evitare dosi > 100 mg in anziani Detitolare alla sospensione
SNRI	Duloxetina	60 dopo cena (titolazione con 30 mg per 7 giorni non necessaria ma consigliata)	120 SID/BID	5	N.D.	++ (nausea*, sonnolenza*, capogiri*, stipsi, dispepsia, bocca secca*, iperidrosi, astenia, riduzione appetito, cefalea*)	++	No se eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² Monitorare pressione arteriosa il 1° mese per possibile rialzo No se insufficienza epatica Non associare ad altri serotoninergici e a ciprofloxacina Cautela con anticoagulanti Detitolare alla sospensione
	Venlafaxina RP	37,5 + 37,5 ogni 7 giorni fino a 150	225 SID	4,5	N.D.	++ (nausea*, vomito, dispepsia, iperidrosi*, capogiri*, emicrania*, bocca secca*, sedazione, aumento pressione arteriosa, riduzione libido e disfunzione erettile, insonnia, nervosismo)	++	Cautela in cardiopatie, e insufficienza epatica e renale grave (dimezzare dose) Non associare ad altri serotoninergici Detitolare alla sospensione
α2δ ligandi	Gabapentin	300 bedtime + 300 ogni 4-7 giorni fino a 1800	3600 TID	5,9	6,6	++ (sonnolenza*, capogiri*, atassia*, astenia*, edema)	+++	Aggiustare dose nella IRC Titolazione più lenta anziani (da 100 mg) Detitolare alla sospensione
	Pregabalin	75 BID + 75 ogni 4-7 giorni fino a 300	600 BID/TID	6,3	6,1	++ (capogiri*, sonnolenza*, cefalea*, edema, aumento di peso, euforia, atassia, bocca secca)	++	Aggiustare dose nella IRC Cautela con 600 mg per età ≥ 75 anni. Cautela con TZD e NYHA III-IV Detitolare alla sospensione

(continua)

Tabella III (segue). Terapia sintomatica della PNDD: farmaci di 1^a, 2^a e 3^a linea (da Spallone 2010; Waldfoegel et al., 2017; Deng et al., 2016, mod.)^{6 20 21}.

Classe	Farmaco	Titolazione (mg/die)	Dose massima (mg/die)	NNT	NNH	Eventi avversi	Costo (dose efficace)	Cautele
2^a-3^a linea								
Oppioidi	Tramadololo	50 BID + 50 ogni 4-7 giorni fino a 200	400 QID	4,4**	4,2**	+++ (nausea, stipsi, cefalea, sonnolenza, capogiri)	++	No se dipendenza da oppioidi Aggiustare dose in anziani, se insufficienza renale ed epatica Cautela se epilessia e gravi patologie psichiatriche Non associare a serotoninergici
	Tapentadololo RP	50 BID + 50 ogni 4-7 giorni fino a 200	250 QID	N.D.	N.D.	+++ (nausea*, stipsi*, cefalea*, sonnolenza*, capogiri*)	++++	++ No se insufficienza epatica e renale grave Cautela con serotoninergici Detitolare alla sospensione
	Ossicodone RP	5 BID + 5 ogni 2 giorni fino a 60	80 BID	5,7**	4,3**	++++ (sonnolenza*, capogiri*, cefalea*, nausea*, stipsi*, vomito*, prurito*)	++++	Acquisire consenso informato No se malattie respiratorie gravi e storia di dipendenza Cautela se gravi patologie psichiatriche, epatiche e renali Detitolare alla sospensione

* Molto comuni da scheda tecnica (laddove indicato). ** Dagli studi pubblicati solo evidenza di qualità bassa o molto bassa.

BID: 2 somministrazioni; IRC: insufficienza renale cronica; N.D.: non disponibile; NNH: *number needed to harm*; NNT: *number needed to treat*; NYHA: classe scompenso cardiaco; QID: 4 somministrazioni; SID: 1 somministrazione; SNRI: antidepressivi serotoninergici noradrenergici; TCA: antidepressivi triciclici; TID: 3 somministrazioni; TZD: tiazolidinedioni

che hanno associato un anticonvulsivante come gabapentin, pregabalin e acido valproico a un antidepressivo (venlafaxina, nortriptilina o imipramina), a un oppioide (morfina o ossicodone) o a terapie locali (lidocaina topica o nitrati spray)⁶. Il razionale dell'associazione tra farmaci diversi sta nella possibilità di ridurre la tossicità e aumentare l'efficacia, sfruttando meccanismi d'azione diversi e complementari. Un'associazione particolare è quella tra tramadololo e paracetamololo, proposta anche come trattamento di prima linea in pazienti con esacerbazione del dolore¹⁹.

Lo studio di combinazione di maggior rilievo è stato il COMBO-DN disegnato con l'obiettivo di verificare se in presenza di una risposta parziale a un farmaco di prima linea come duloxetina e pregabalin alle dosi standard di

60 mg e 300 mg (negli USA la dose massima consentita di pregabalin è 300 mg) la combinazione dei due farmaci fosse superiore alla monoterapia alla massima dose (120 mg e 600 mg, rispettivamente). Nella terapia iniziale la duloxetina dimostrava superiorità sul pregabalin, nella monoterapia ad alta dose vi era un'apparente superiorità del pregabalin, la combinazione non aveva superiorità statisticamente significativa sulla monoterapia ad alta dose almeno per l'*end-point* primario (52 di responder in terapia combinata vs 39,3% in monoterapia ad alta dose, $p = 0,068$), mentre i risultati per alcuni *end-point* secondari favorivano la combinazione²⁴.

La IASP afferma che dagli studi disponibili non emergono evidenze che consentano raccomandazioni conclusive a favore della terapia combinata, ma la combina-

Tabella IV. Fattori clinici (correlati alle comorbidità) da considerare nella scelta dei farmaci per la polineuropatia diabetica dolorosa.

Comorbidità	TCA	SNRI (duloxetina)	$\alpha 2$ - δ ligandi (gabapentin, pregabalin)	Oppioidi
Anormalità cardiache o ECG	Evitare		Evitare se scompenso cardiaco	
Intolleranza ortostatica	Evitare			
Insufficienza renale		Evitare (< 30 ml/min)	Aggiustare dose	Evitare
Insufficienza epatica		Evitare		Evitare
Depressione	Preferire	Preferire		Cautela
Disturbo d'ansia generalizzato		Preferire	Preferire	
Disturbi sonno			Preferire	
Malattie respiratorie gravi				Evitare
Interazioni farmacologiche	Evitare	Evitare		
Aumento ponderale	Evitare		Evitare	
Edemi			Evitare	
Età avanzata	Cautela			Cautela

zione di pregabalin o gabapentin con duloxetina e TCA può rappresentare un'alternativa alla monoterapia ad alte dosi²⁵. Secondo le conclusioni di una Consensus di 6 esperti danesi (basata sul metodo Delphi) sulla terapia combinata per il dolore neuropatico di diversa eziologia, vi è buona evidenza a sostegno della combinazione di pregabalin e gabapentin con TCA, SNRI e oppioidi, e della combinazione di TCA con gli oppioidi²⁶.

La questione oppioidi

Gli oppioidi sono considerati generalmente e soprattutto per il loro profilo di sicurezza farmaci di 2^a linea nel trattamento del dolore neuropatico. Nelle ultime due linee guida della IASP e dell'ADA gli oppioidi scendono a farmaci di 3^a e 4^a linea, in particolare il tramadolo è di 2^a linea per la IASP e addirittura di 3^a linea insieme con il tapentadolo per l'ADA, mentre gli oppioidi forti come ossicodone e morfina diventano di 3^a e 4^a linea rispettivamente^{13 25}.

Questa valutazione prende le mosse dalle preoccupazioni per l'aumento di eventi avversi da oppioidi in USA ben rappresentate nel documento di linee guida per la prescrizione degli oppioidi per il dolore cronico del *Cen-*

*ters for Disease Control and Prevention*²⁷. Partendo dalla premessa che l'evidenza di efficacia a lungo termine degli oppioidi per il dolore cronico è limitata e che l'uso degli oppioidi si associa a rischi rilevanti tra cui disordini di uso e overdose, il documento delinea i criteri per un uso appropriato degli oppioidi per il dolore cronico (non solo neuropatico) quali:

1. considerarli sempre come terapia di seconda linea, da proseguire solo se c'è un significativo miglioramento del dolore e della funzione che superi i rischi, discutere col paziente dei rischi e benefici e delle reciproche responsabilità nella gestione terapeutica di medico e paziente;
2. valutare benefici ed eventi avversi col paziente entro 1-4 settimane dall'inizio della terapia o dell'aumento della dose, e se i benefici non superano i rischi di una prolungata terapia con oppioidi, detitolare fino alla discontinuazione;
3. prima dell'inizio e periodicamente, valutare i fattori di rischio per eventi avversi da oppioidi, come storia di overdose o disordine dell'uso di sostanze, dosi alte di oppioide (≥ 50 morfina milligrammo equivalente/die), e uso concomitante di benzodiazepine²⁷.

Di fronte al dibattito suscitato nel mondo scientifico da

questo documento, la IASP ha preso posizione sul tema e ha ribadito di sostenere con forza l'accesso agli oppioidi per il dolore severo di breve durata, adottando le precauzioni ragionevoli per evitare eventi avversi, ma raccomanda cautela nella prescrizione di oppioidi per il dolore cronico²⁸. Gli oppioidi a bassa dose e a medio termine possono avere un ruolo in pazienti attentamente selezionati e che possano essere monitorati, ma nell'uso continuativo e prolungato tolleranza, dipendenza e neuroadattamento ne possono compromettere efficacia e sicurezza. La IASP infine promuove il ricorso a strategie terapeutiche alternative orientate alla QoL in particolare quelle che integrano terapie comportamentali e fisiche²⁸.

È utile segnalare anche una rassegna Cochrane del 2017 che sintetizza i dati di 14 precedenti rassegne Cochrane sugli eventi avversi degli oppioidi nel trattamento a medio e lungo termine del dolore cronico non oncologico e conclude che nei 61 studi inclusi la prevalenza di eventi avversi era del 78% con un rischio relativo di 1,42 vs placebo e 1,21 vs comparatore attivo, e di eventi avversi seri del 7,5% con un rischio relativo di 2,75 vs placebo²⁹. Gli eventi avversi più frequenti erano stipsi, vertigini, sonnolenza, fatica, vampate, iperidrosi, nausea, prurito e vomito, mentre non vi erano dati su alcuni eventi avversi caratteristici come dipendenza, disfunzione cognitiva, disturbi dell'umore, ipogonadismo, disfunzione erettile, depressione respiratoria, apnee notturne (probabilmente non segnalati o non osservati per la durata limitata degli studi, di cui la maggior parte di 6-16 settimane e il più lungo di 13 mesi). La rassegna si conclude con la raccomandazione a segnalare tutti gli eventi avversi e a intraprendere studi di follow-up di lunga durata²⁹.

Terapie topiche

In forme localizzate di dolore neuropatico è ragionevole l'uso di terapie topiche.

La lidocaina è un anestetico che agisce stabilizzando le membrane neuronali per inattivazione dei canali del sodio. Il cerotto al 5% di lidocaina è stato valutato in pazienti con PNDD in uno studio in aperto di comparazione e in una seconda fase di combinazione con il pregabalin, risultando non inferiore al pregabalin con miglior profilo di sicurezza e maggiore beneficio sulla qualità della vita nella prima fase dello studio, e nella seconda fase risultando l'associazione superiore in efficacia ai singoli farmaci senza incremento degli eventi. Il cerotto di lidocaina al 5% inserito come opzione di seconda linea in alcune linee guida sul dolore neuropatico, è approvato da EMA e AIFA solo per nevralgia postoperatoria^{6,30}.

La capsaicina si lega ai recettori TRPV1 delle terminazioni periferiche dei neuroni nocicettori determinando la loro defunzionalizzazione e conseguente analgesia. È risultata efficace nella formula a bassa dose (crema allo 0,075% da applicare e massaggiare fino ad assorbimento sull'area del dolore 3-4 volte al giorno) in 3 su 5 studi nella PNDD, ma con evidenza limitata. Il cerotto ad alta concentrazione (8%) è stato approvato dall'EMA e AIFA per uso ospedaliero con applicazioni ripetibili ogni 3 mesi con supervisione medica. Due analisi Cochrane hanno valutato la capsaicina nel trattamento del dolore neuropatico di diversa eziologia, concludendo che sia l'applicazione ripetuta della crema a bassa dose sia il cerotto ad alta dose forniscono sollievo del dolore ad alcuni pazienti (NNT 12 per il cerotto), con possibile irritazione locale (NNH 2.5) a volte responsabile di sospensione del trattamento^{30,31}.

Vinik et al.³³ in uno studio in aperto di fase 3 in pazienti con PNDD hanno confermato la sicurezza a lungo termine osservando che l'uso ripetuto del cerotto di capsaicina 8% (applicazione per 30 o 60 min; 1-7 trattamenti con intervallo di almeno 8 settimane per una durata di osservazione di 52 settimane) in aggiunta alla terapia orale standard non determinava ricadute negative sulla QoL rispetto alla sola terapia orale, ma fosse addirittura superiore a questa. Inoltre questo studio non ha mostrato una progressione di danno nervoso (almeno secondo le misure di funzione sensitiva di piccole e grosse fibre usate). Questi dati potrebbero dare una risposta parzialmente rassicurante alle riserve sulla sicurezza del trattamento a lungo termine, che nascono dal fatto che la capsaicina induce un danno delle fibre intraepidermiche e che la conseguente risposta rigenerativa può essere compromessa anche precocemente nei pazienti con diabete.

Per la sua azione di inibire il rilascio stimolato di neuropeptidi nocicettivi (sostanza P, CGRP), e di glutammato e l'espressione dei recettori vanilloidi TRPV1 nelle terminazioni nervose e nei gangli delle radici dorsali, il botulino (BoNT/A), somministrato con 12 iniezioni intradermiche sul dorso del piede con dose complessiva di 50 e 100 U, è stato utilizzato in due studi di piccola numerosità nella PNDD con risultati promettenti (44 e 30% di responder vs 0% nel gruppo di controllo) e ha meritato l'inclusione nelle linee guida della IASP come farmaco di 3ª linea per uso specialistico nel dolore neuropatico periferico pur con debole forza di raccomandazione²⁵ e il riconoscimento di efficacia con evidenza di bassa forza anche in una recente rassegna sistematica²¹.

L'applicazione locale di gel di clonidina all'1%, agonista dei recettori α_2 -adrenergici, in grado di rilasciare una proteina G inibente, ridurre l'AMPC e quindi l'eccitabili-

tà dei nocicettori, ha dimostrato una modesta riduzione del dolore in due studi nella PNDD con una maggiore percentuale di responder (con riduzione del 30% del dolore) nel gruppo trattato vs placebo con NNT di 8,33, e una risposta tanto maggiore quanto più intenso era il dolore avvertito durante applicazione preliminare a livello tibiale di crema di capsaicina³³.

Perché donatori di ossido nitrico e promotori di incremento del flusso o per un meccanismo affine a quello proposto nella teoria del *gate control* (stimolazione di fibre non nocicettive), i nitrati somministrati mediante spray o come cerotto sono stati utilizzati in tre studi di piccola numerosità in pazienti con PNDD con risultati positivi sul dolore (molto limitati con cerotto, con sospensioni per cefalea e qualche beneficio sulla QoL).

Se nelle linee guida della AAN capsaicina crema, gliceril trinitrato spray e lidocaina cerotto sono indicati come farmaci di seconda linea con livello di evidenza B per i primi due e C per la lidocaina¹⁵, una recente rassegna Cochrane ha valutato il trattamento topico del dolore neuropatico cronico di varia eziologia³⁰, dando indicazioni di efficacia limitata solo per la capsaicina ad alta concentrazione nella nevralgia post-erpetica e polineuropatia da HIV con NNT di 11 e 12 e NNH di 16 per comparsa di dolore locale.

Occorre citare che una recente accurata meta-analisi sul trattamento della PNDD ha concluso per inefficacia della capsaicina a bassa dose, insufficienza di dati per capsaicina ad alta concentrazione, lidocaina e clonidina, e solo per il botulino evidenza di bassa forza di efficacia²¹. Queste conclusioni sembrerebbero molto deludenti, ma la presenza di alti NNT o l'impossibilità di calcolarne di affidabili non esclude che in pazienti selezionati la capsaicina o altre terapie locali siano in grado di alleviare il dolore e migliorare la QoL con un profilo di sicurezza accettabile. La selezione del paziente potrebbe dover privilegiare oltre ai casi di dolore localizzato quelli in cui sia presente il modello di dolore neuropatico del "nocicettore irritabile", vale a dire con preservata funzione delle piccole fibre sensitive, allodinia e iperalgesia, e non quello da "deafferentazione" con perdita di funzione sensitiva senza iperalgesia, come documentato in due studi in cui la risposta alla clonidina era predetta dal dolore evocato dalla applicazione di capsaicina e quella alla lidocaina dalla presenza del fenotipo "nocicettore irritabile"^{33 34}.

Terapie fisiche

Tra le terapie fisiche, quelle di neurostimolazione sono le più sperimentate nella PNDD. La TENS (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*) prevede la neurostimola-

zione elettrica ad alta frequenza e bassa intensità (sotto la soglia del dolore) o a bassa frequenza e alta intensità (tipo agopuntura) con elettrodi applicati sulla cute e attivazione delle fibre afferenti A, in modo da evocare parestesie che coprano l'area di dolore. L'ESCS (*Electrical Spinal-Corde Stimulation*) comporta l'impianto di elettrodi nello spazio epidurale alimentati da un generatore impiantabile, in modo da evocare parestesia nell'area di localizzazione del dolore neuropatico.

Diversi meccanismi di azione sono stati ipotizzati:

1. l'inibizione da parte delle grosse fibre mieliniche – attivate dalla neurostimolazione – sulle vie spinotalamiche della trasmissione centrale delle afferenze nocicettive secondo la teoria del "gate control";
2. la possibile attivazione del sistema oppioide anti-nocicettivo;
3. un'azione anti-ischemica mediata dal rilascio di fattori vasoattivi o angiogenetici come il VEGF.

La TENS è stata usata in 5 studi di piccola numerosità, in uno dei quali associato ad agopuntura: la procedura risultava efficace, sicura ma con esaurimento a distanza della risposta^{6 35 36}. La FREMS è stata utilizzata in uno studio italiano randomizzato doppio cieco crossover in 31 pazienti con NDD, in cui il trattamento attivo o placebo (elettrodi applicati senza stimolazione elettrica) erano somministrati per 3 settimane ciascuno, con riduzione significativa del dolore solo nel gruppo trattato, beneficio che persisteva a 4 mesi³⁷.

L'ESCS è stata valutata in una serie prospettica di 10 diabetici con NDD resistente alle terapie convenzionali, con efficacia ma invasività e alti costi.

Le linee guida della EFSN sulla neurostimolazione nel dolore neuropatico affermano che la TENS è una valida alternativa terapeutica nella PNDD per la sicurezza e facilità di uso, malgrado l'evidenza scientifica limitata, mentre la ESCS in quanto procedura invasiva va riservata a pazienti ben selezionati e con dolore neuropatico refrattario ad altre terapie, e a centri specializzati con una evidenza di efficacia penalizzata dalla mancanza di studi controllati e basata su studi di bassa evidenza³⁸.

Una rassegna dell'AAN conclude che in base a due studi di moderata qualità la TENS è probabilmente efficace e quindi dovrebbe essere presa in considerazione nel trattamento della PNDD (livello A della forza di raccomandazione), e che mancano studi di comparazione della TENS con altri trattamenti farmacologici³⁵. Altre linee guida affermano che la TENS può essere considerata nella PNDD, ma i suoi effetti sono di breve durata e interessati da un consistente effetto placebo³⁶. Infine una rassegna sistematica ha concluso che la TENS è inefficace, mentre è efficace la FREMS e la ESC, e vi sono dati inconclusivi per l'agopuntura²¹.

In sintesi, la TENS è una possibilità terapeutica con un rapporto beneficio/rischio favorevole, in alternativa o additiva a quella farmacologica, sicura e di facile uso, vantaggi che motivano la sua ampia diffusione nel trattamento del dolore neuropatico, a dispetto di ogni considerazione se l'efficacia sia da effetto placebo o no^{36,38}. Occorre ricordare che alla luce del suo razionale, la TENS può funzionare se sono preservate le grosse fibre nervose e quindi in assenza di grave denervazione nella sede del dolore, e se l'area interessata dal dolore è di estensione limitata o innervata da nervi facilmente raggiungibili³⁸.

L'agopuntura tradizionale cinese è stata usata in Cina, e non solo, in numerosi studi anche controllati nella polineuropatia diabetica anche con dolore, con beneficio ma con molti limiti metodologici e un sostanziale rischio di bias, per cui non è possibile formulare conclusioni basate sull'evidenza³⁹. Vi sono limitati e controversi dati sull'efficacia dei raggi infrarossi con la terapia MIRE (*Monochromatic infrared energy*) e della magnetoterapia sui sintomi neuropatici nella polineuropatia diabetica e PNDD⁶, con una recente review che ha incluso 6 studi con un totale di 304 pazienti, che ha smentito l'effetto positivo sul dolore della terapia MIRE con una evidenza però di bassa qualità⁴⁰.

Nonostante alcuni studi suggeriscano un ruolo protettivo dell'esercizio fisico sulla progressione della polineuropatia diabetica e anche sui sintomi, mediato da possibile azione antiinfiammatoria o di modulazione dei canali Nav, i dati sul dolore neuropatico sono molto limitati, per cui mentre alcune linee guida in ambito neuroriabilitativo suggeriscono con bassa forza di raccomandazione che l'esercizio fisico nella PNDD può essere utile³⁶, un'altra rassegna conclude che per mancanza di studi mirati al dolore neuropatico della PNDD non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia dell'esercizio fisico¹⁶.

Predittori della risposta al trattamento nella PNDD

Un punto cruciale è identificare dei predittori della risposta al trattamento che possano orientare la scelta nel singolo paziente in base alle caratteristiche del dolore o alle peculiarità cliniche. Vi sono dati solo preliminari a riguardo. Nello studio osservazionale EMPATHY una maggior durata della PNDD, la presenza di comorbidità, complicanze macrovascolari, e dolore cronico, e di precedenti trattamenti per il dolore neuropatico, e una maggiore intensità di dolore e di interferenze del dolore sulla QoL predicevano la non risposta della QoL al trattamento; d'altro canto la presenza di depressione, di

dolore articolare e di maggiore interferenza del dolore sulla QoL erano predittori di superiorità della duloxetina al pregabalin²³. Nello studio Combo-DN una durata del diabete > 6 anni prediceva la risposta a duloxetina o pregabalin, mentre una superiorità della duloxetina vs pregabalin si osservava in pazienti senza disturbi dell'umore⁴¹. Invece la severità dell'interferenza del dolore sul sonno prediceva la risposta al pregabalin in 9 RCT in 3056 pazienti⁴².

Una sfida più complessa è quella del trattamento basato sui meccanismi del dolore neuropatico operanti nel singolo paziente. La premessa è nella fenotipizzazione del dolore neuropatico, fondata sulle caratteristiche sensitive del dolore (misurati con questionari di valutazione) e sulla loro combinazione con segni di perdita o di guadagno di funzione sensitiva nelle piccole e grandi fibre nervose, con i due fenotipi più rappresentativi del dolore da deafferentazione e quello del nocicettore irritable. I diversi fenotipi potrebbero sottendere meccanismi patogenetici del dolore neuropatico su cui intervenire con farmaci mirati e riconosciuti come efficaci su specifici fenotipi di dolore negli studi clinici.

Nello studio COMBO-DN il fenotipo del dolore neuropatico prediceva la risposta al trattamento: nei non responder a duloxetina 60 mg il dolore pressorio ed evocato era più responsivo alla terapia di combinazione con pregabalin vs duloxetina 120 mg, mentre parestesie e disestesie erano più responsivi a duloxetina 120 mg⁴³. Due studi infine hanno documentato che la persistenza di piccole fibre sensitive funzionanti predice la responsività all'oxcarbazepina⁴⁴ e che la presenza di irritazione cutanea alla capsicina predice la risposta alla clonidina cutanea³².

Occhio alla funzione e approccio multidisciplinare

Come emerge dagli studi clinici e osservazionali oltre che dall'esperienza personale, la maggior parte delle persone con PNDD ha un'età superiore a 60 anni. Il problema dell'efficacia e sicurezza del trattamento in questa categoria di pazienti diventa quindi rilevante, anche per la presenza di comorbidità, pluritratamenti con possibili interazioni farmacologiche, o alterazioni della farmacocinetica per assorbimento, metabolismo, escrezione renale che possono essere presenti negli anziani. Alla domanda se vi siano variazioni di efficacia e sicurezza in relazione all'età, alcuni studi hanno risposto di no per quanto riguarda l'efficacia di duloxetina e pregabalin, e ancora no per la sicurezza per la duloxetina e pregabalin alla dose di 300 mg/die, mentre per pregabalin a dose alta di

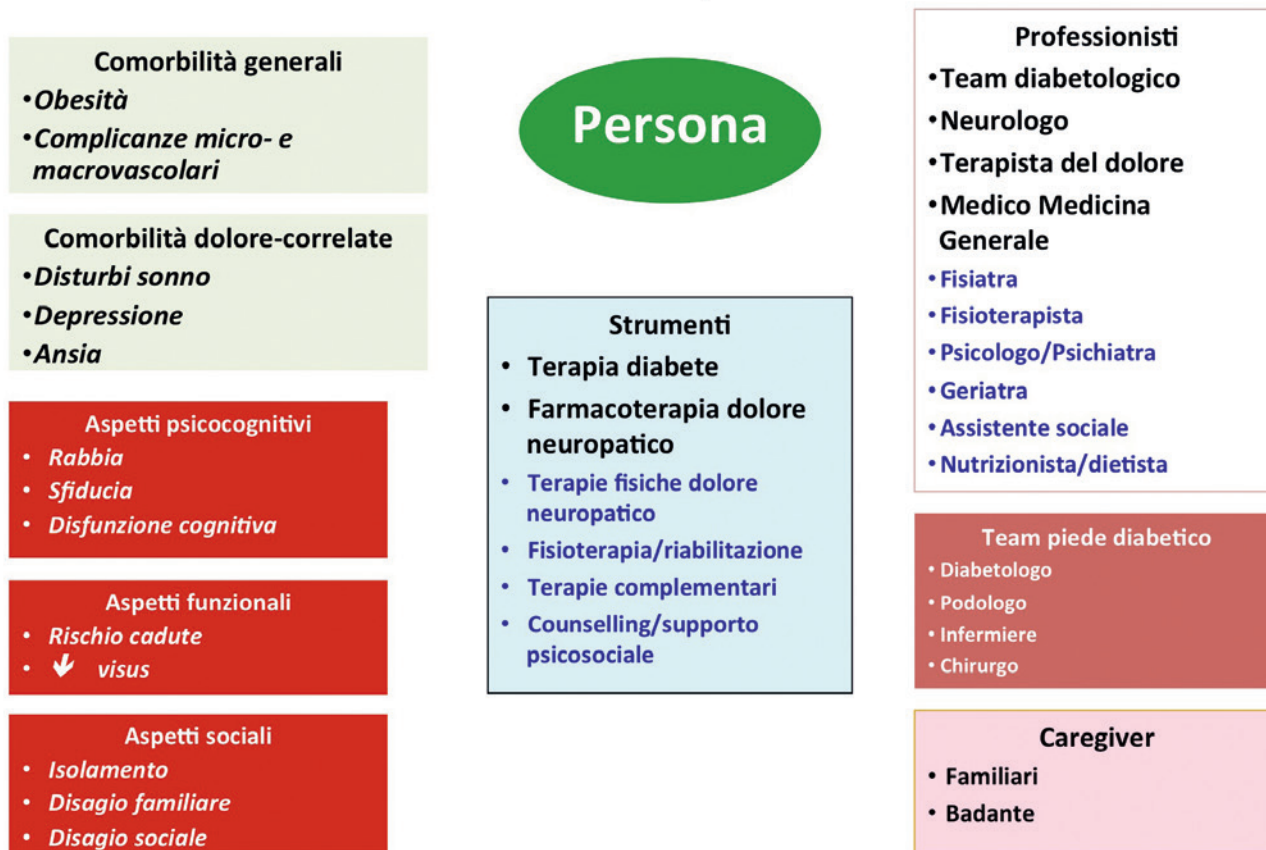


Figura 2. Approccio multidimensionale e interdisciplinare alla gestione della persona con diabete e dolore neuropatico cronico.

600 mg/die aumenta l'incidenza di vertigini, sonnolenza e astenia in pazienti con età sopra i 75 anni ⁴⁵.

L'attenzione alla sicurezza e funzione negli anziani diventa quindi prioritaria e sicuramente in queste persone emerge con maggiore evidenza che la PNDD rappresenta un fenomeno multidimensionale che necessita di un approccio multidisciplinare ⁴⁶ (Fig. 2).

Conclusioni

La diagnosi del dolore neuropatico è il primo passo per una gestione efficace del dolore, e la valutazione del dolore e della QoL sono necessari per un adeguato follow-up e progressione della terapia (Fig. 1).

La strategia terapeutica deve essere orientata sia al dolore sia alla funzione e alla QoL con attenzione alle comorbilità e alle condizioni interferenti.

La terapia è multimodale, prevede trattamento farmacologico sistemico e topico, ma anche misure fisiche, riabilitative e psicoterapiche, e richiede quindi una gestione multidisciplinare ⁴⁶, identificando e modulando l'approccio alle risorse disponibili (Fig. 2).

Persistono criticità tra cui i limiti di efficacia e sicurezza dei farmaci e la necessità di favorire e facilitare l'aderenza alle linee guida.

Conflitto di Interessi

Nessuno.

Bibliografia

- 1 Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. *Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments*. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
- 2 Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, et al. *Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes*. *Handb Clin Neurol* 2014;126:3-22.
- 3 Spallone V, Vermigli C. *Neuropatia e assistenza al diabetico*. In: Bonora E, Sesti G, Eds. *Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia*. Bologna: Bononia University Press 2016, pp. 233-53.
- 4 D'Amato C, Morganti R, Greco C, et al. *Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities*. *Diab Vasc Dis Res* 2016;13:418-28.
- 5 Lee SWH, Ng KY, Chin WK. *The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Sleep Med Rev* 2017;31:91-101.
- 6 Spallone V. *La neuropatia diabetica dolorosa*. Milano: Elsevier 2010, pp. 1-108.
- 7 Spallone V. *Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle?* *Curr Diab Rep* 2012;12:403-13.
- 8 Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A. *Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study*. *PLoS One* 2013;8:e74195.
- 9 Happich M, Schneider E, Boess FG, et al. *Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study*. *Clin J Pain* 2014;30:875-85.
- 10 Margolis JM, Princic N, Smith DM, et al. *Development of a novel algorithm to determine adherence to chronic pain treatment guidelines using administrative claims*. *J Pain Res* 2017;10:327-39.
- 11 Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. *Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice*. *Pain* 2016;157:1599-606.
- 12 Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. *Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy*. *Diabet Med* 2012;29:578-85.
- 13 Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. *Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care* 2017;40:136-54.
- 14 AMD SID Standard Italiani per la cura del diabete 2018. www.standardsitaliani.it.
- 15 Bril V, England J, Franklin GM, et al. *Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*. *Neurology* 2011;76:1758-65.
- 16 Dy SM, Bennett WL, Sharma R, et al. *Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Comparative effectiveness review*. Agency for Healthcare Research and Quality, March 2017. Report N.: 17-EHC005-EF. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- 17 Basit A, Basit KA, Fawwad A, et al. *Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy*. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;4:e000148.
- 18 Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings*. London: National Institute for Health and Care Excellence, (UK) 2013. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK266257.
- 19 Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-88.
- 20 Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. *Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis*. *Ann Intern Med* 2014;161:639-49.
- 21 Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. *Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review*. *Neurology* 2017;88:1958-67.
- 22 Deng Y, Luo L, Hu Y, et al. *Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review*. *BMC Anesthesiol* 2016;16:12.
- 23 Ziegler D, Schneider E, Boess FG, et al. *Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice*. *J Diabetes Complications* 2014;28:698-704.
- 24 Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. *Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain*. *Pain* 2013;154:2616-25.
- 25 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
- 26 Holbech JV, Jung A, Jonsson T, et al. *Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process*. *J Pain Res* 2017;10:1467-75.
- 27 Dowell D, Haegerich TM, Chou R. *CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain*. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1-49.
- 28 IASP *Statement on opioids*. www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=7194.
- 29 Els C, Jackson TD, Kunyk D, et al. *Adverse events associated with*

- medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD012509.
- 30 Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. *Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews*. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD008609.
- 31 Derry S, Rice AS, Cole P, et al. *Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD007393.
- 32 Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, et al. *Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study*. *BMC Neurol* 2016;16:251.
- 33 Campbell CM, Kipnes MS, Stouch BC, et al. *Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy*. *Pain* 2012;153:1815-23.
- 34 Demant DT, Lund K, Finnerup NB, et al. *Pain relief with lidocaine 5% patch in localized peripheral neuropathic pain in relation to pain phenotype: a randomised, double-blind, and placebo-controlled, phenotype panel study*. *Pain* 2015;156:2234-44.
- 35 Dubinsky RM, Miyasaki J. *Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology* 2010;74:173-6.
- 36 Ferraro F, Jacopetti M, Spallone V, et al. *Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation (ICCPN). Diagnosis and treatment of pain in plexopathy, radiculopathy, peripheral neuropathy and phantom limb pain. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain on Neurorehabilitation*. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;52:855-66.
- 37 Bosi E, Bax G, Scionti L, et al. *FREMS European Trial Study Group. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) as a treatment for symptomatic diabetic neuropathy: results from a double-blind, randomised, multicentre, long-term, placebo-controlled clinical trial*. *Diabetologia* 2013;56:467-75.
- 38 Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et al. *EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain*. *Eur J Neurol* 2007;14:952-70.
- 39 Dimitrova A, Murchison C, Oken B. *Acupuncture for the treatment of peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis*. *J Altern Complement Med* 2017;23:164-79.
- 40 Robinson CC, Klahr PDS, Stein C, et al. *Effects of monochromatic infrared phototherapy in patients with diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Braz J Phys Ther* 2017;21:233-43.
- 41 Marchettini P, Wilhelm S, Petto H, et al. *Are there different predictors of analgesic response between antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy?* *Eur J Pain* 2016;20:472-82.
- 42 Vinik A, Emir B, Parsons B, et al. *Prediction of pregabalin-mediated pain response by severity of sleep disturbance in patients with painful diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia*. *Pain Med* 2014;15:661-70.
- 43 Bouhassira D, Wilhelm S, Schacht A, et al. *Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study*. *Pain* 2014;155:2171-9.
- 44 Demant DT, Lund K, Vollert J, et al. *The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study*. *Pain* 2014;155:2263-73.
- 45 Semel D, Murphy TK, Zlateva G, et al. *Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies*. *BMC Fam Pract* 2010;11:85.
- 46 Tamburin S, Lacerenza MR, Castelnovo G, et al. *Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation (ICCPN). Pharmacological and non-pharmacological strategies in the integrated treatment of pain in neurorehabilitation. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation*. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;52:741-52.