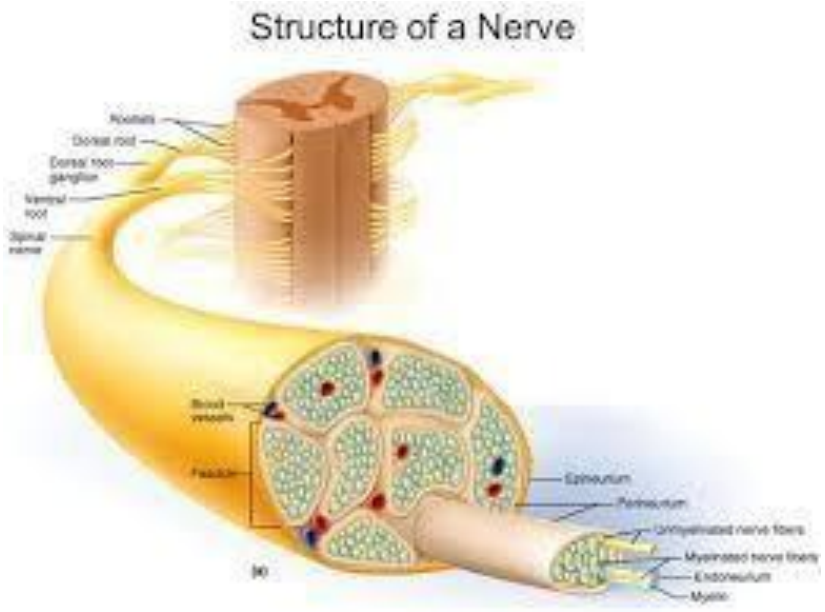
Maria Rita Lo Monaco

Neuropatie periferiche e nuove prospettive di trattamento

SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

Roma, 30 novembre - 3 dicembre 2022
UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE

Neuropatie



La "neuropatia" è una patologia che colpisce il sistema nervoso periferico, dovuta ad un danno a carico dei nervi.

Nervi MOTORI → responsabili dei movimenti volontari

Nervi SENSITIVI → ci permettono di sentire il dolore, le vibrazioni, il tatto, la temperatura, ecc.;

Nervi AUTONOMICI → controllano funzioni vegetative.

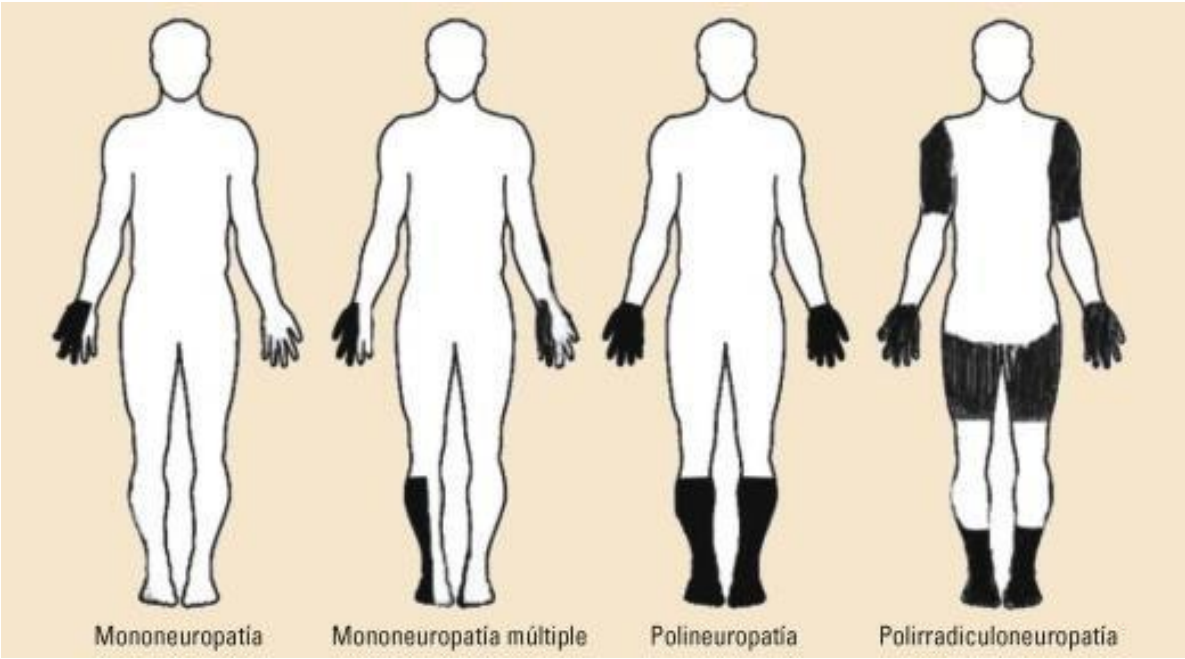
Caratteristiche cliniche – Sintomi e segni

Tipo di fibra	Negativi	Positivi
MOTORIA	IPO-AREFLESSIA DEBOLEZZA IPOTROFIA IPOTONIA	CRAMPI FASCICOLAZIONI MIOCHIMIE
SENSITIVA	IPO-AREFLESSIA ATASSIA IPO-ANESTESIA	DOLORE PARESTESIE DISESTESIE IPERALGESIA ALLODINIA
AUTONOMICA	IPOTENSIONE ANIDROSI ARITMIE CARDIACHE IMPOTENZA INCONTINENZA	IPERIDROSI IPERSCIALORREA

Classificazione delle neuropatie

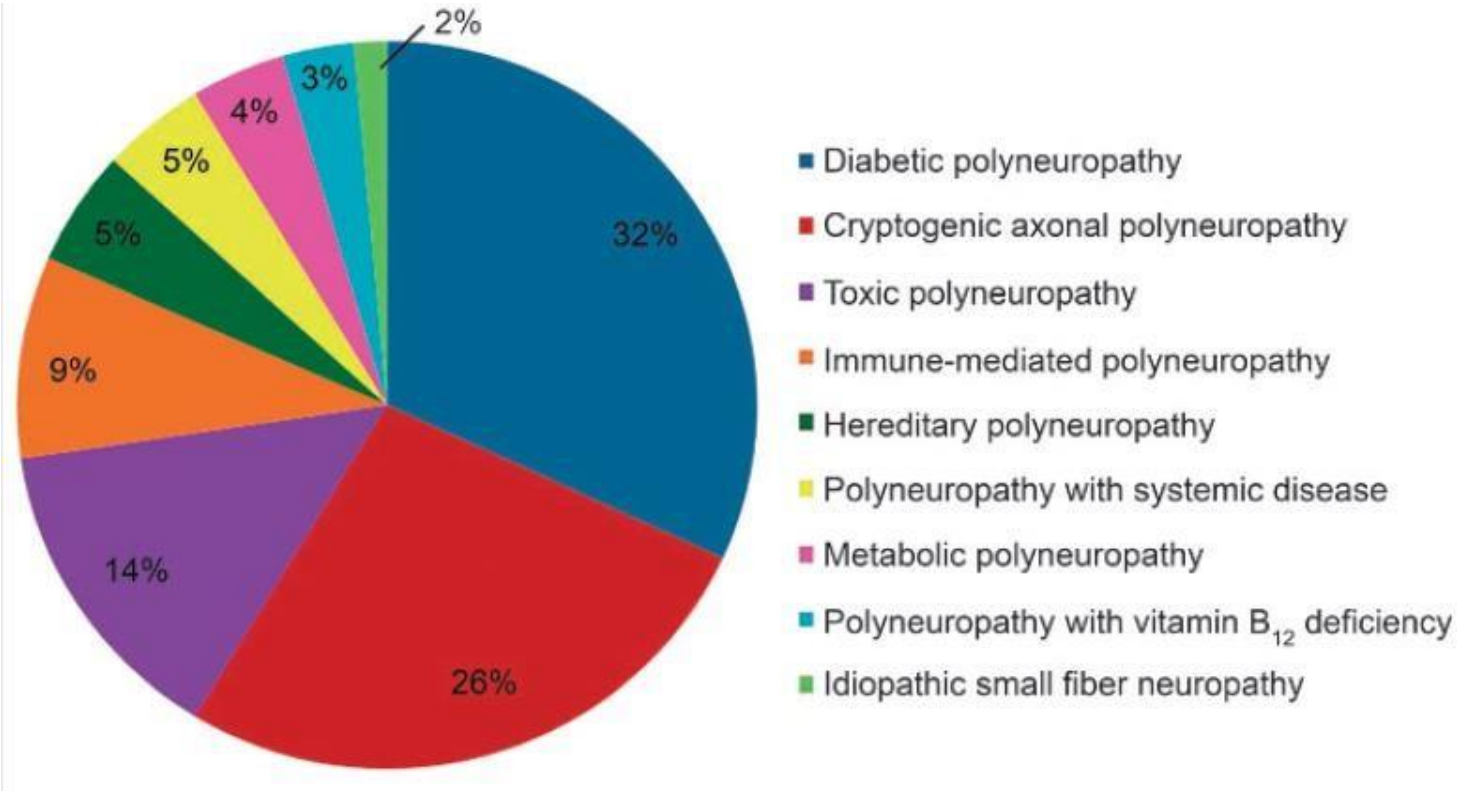
- Distribuzione anatomica delle neuropatie
- Tipo di fibre coinvolte (motorie, sensitive, autonomiche, miste)
- Modalità di esordio (acuto-subacuto-cronico)
- Interessamento prevalentemente mielinico o assonale

Neuropatie - Distribuzione anatomica



- Mononeuropatie/ radiculopatie: lesione di un singolo nervo o radice nervosa•
- Multineuropatie: interessamento di più nervi in maniera asimmetrica (es. vasculiti)
- Polineuropatie: interessamento diffuso e spesso prevalentemente distale e simmetrico (es. neuropatie metaboliche, tossiche, disimmuni)
- Poliradiculoneuropatie: neuropatie con coinvolgimento di più radici nervose (es. Guillain-Barré, CIDP)

Cause di neuropatia periferica



Russel, 2017- Continuum

Metaboliche
(diabete mellito, uremia, ipotiroidismo, deficit di vitamine B, etc)

Sostanze neurotossiche
(da farmaci, alcool, metalli pesanti, etc)

Autoimmuni
(Sindrome di Guillain Barrè, CIDP, etc)

Genetiche

Infettive
(HIV, Neuroborelliosi, etc)

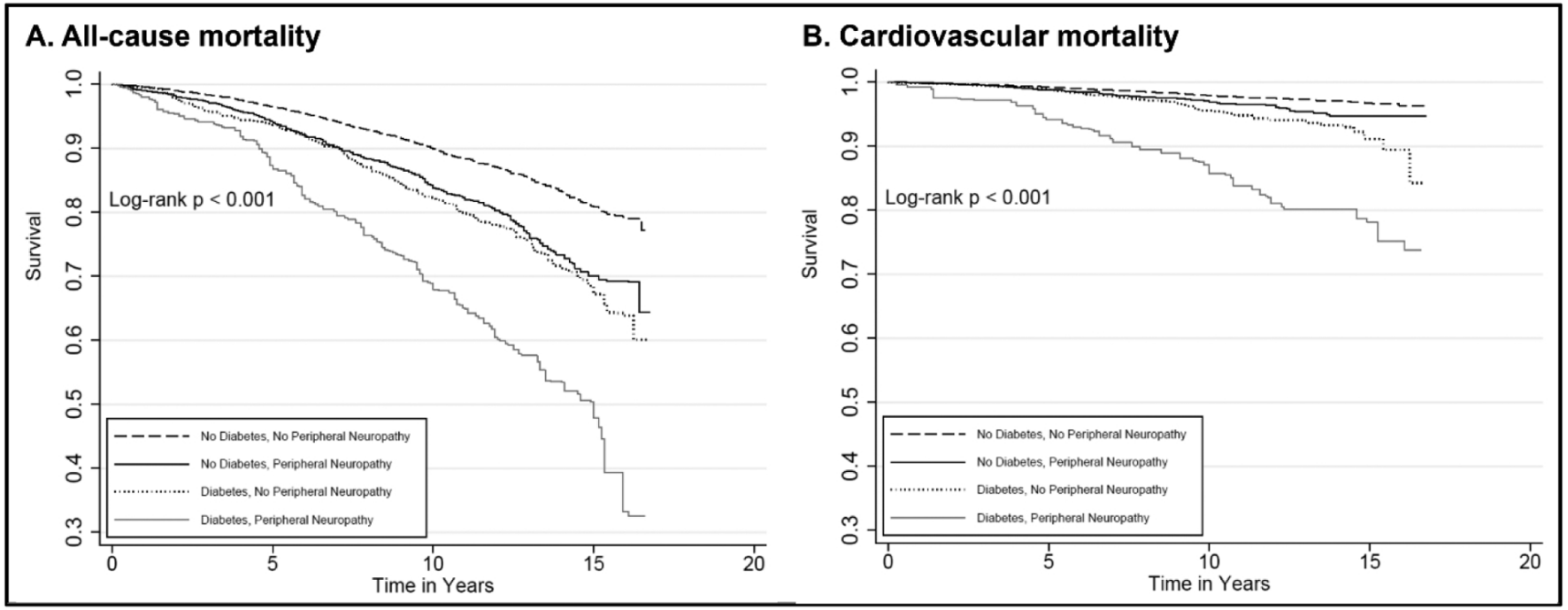
Epidemiologia

- Difficile stimare la prevalenza precisa nella popolazione generale

- Nella popolazione al di sopra dei 55 anni, prevalenza del 13,1%.

Hanewinckel R,, et al- Neurology, 2016

Neuropatia periferica: epidemiologia



NHANES database
1999–2004 (N = 7902)

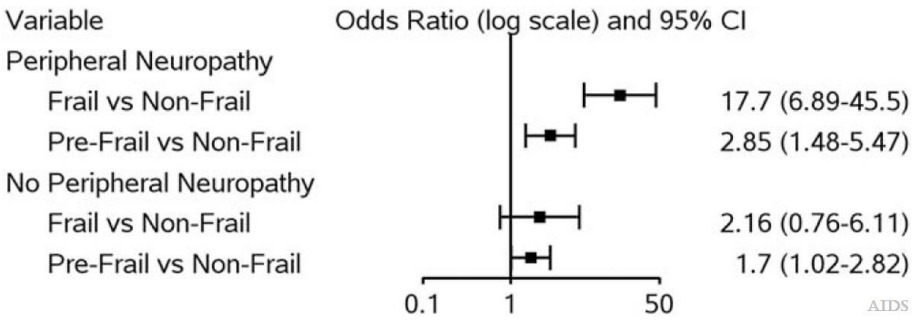
Hicks et al.
Ann Intern Med. 2021
Feb;174(2):167-174.

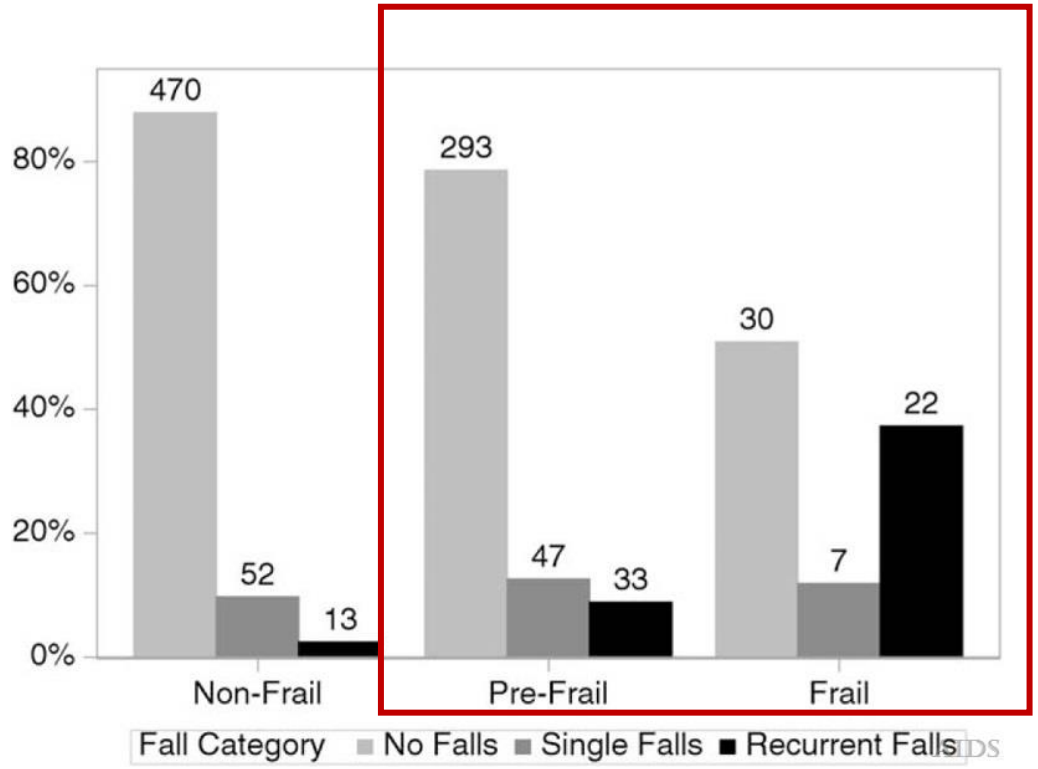
Prevalenza: 13.5% nella popolazione generale
70-70 anni: 22.2% nei non diabetici, 26.9% nei diabetici
80+ anni: 13.9% nei non diabetici, 10.7% nei diabetici

La presenza di neuropatia periferica si associa a un aumento della mortalità per ogni causa e per cause cardiovascolari, sia nei soggetti diabetici (in particolare con durata del diabete >10 anni), sia nei soggetti non diabetici

Neuropatia periferica: epidemiologia

Frailty is strongly associated with increased risk of recurrent falls among older HIV-infected adults
AIDS 31(16):2287-2294, October 23, 2017.





L'associazione con cadute e fragilità è particolarmente forte nella popolazione con neuropatia periferica

Obiettivi

1. Effettuare uno screening efficiente ed efficace (in meno di 2 minuti) di un paziente asintomatico quando vi è una diagnosi clinica in cui la neuropatia periferica è una complicazione frequente (ad esempio, il diabete mellito)

2. Trattare i sintomi di neuropatia periferica dolorosa

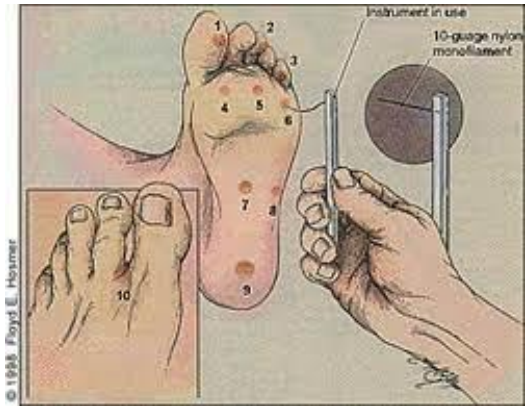
SCREENING PER NEUROPATIA PERIFERICA

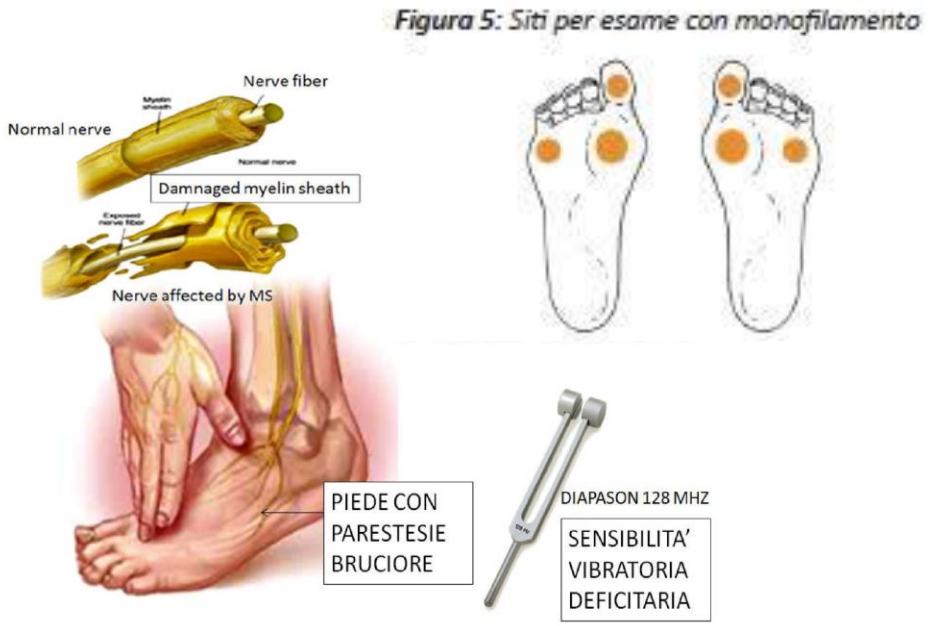
Da effettuare sempre nei pazienti affetti da patologie in cui la neuropatia periferica è una complicanza frequente

La **storia clinica** ed i **sintomi riferiti** (intorpidimento, formicolio, bruciore, dolore lancinante, sensazione di scossa elettrica), **sintomi disautonomici** come impotenza, ipotensione ortostatica ed iperidrosi) sono **poco sensibili** nel per riconoscere precocemente la neuropatia periferica e i pazienti asintomatici sono comunque a rischio di complicanze

SCREENING PER NEUROPATIA PERIFERICA

- Test del monofilamento di Semmes-Weinstein
- Test di vibrazione con un diapason a 128 Hz
- Percezione superficiale del dolore (puntura di spillo)
- Riflessi osteo-tendinei della caviglia





NEUROPATIE: TERAPIA

L'obiettivo primario è identificare l'eziologia e, se possibile, trattare la causa sottostante

I sintomi possono migliorare e occasionalmente risolversi in caso di eziologie curabili; tuttavia nella maggior parte dei casi il trattamento è solo sintomatico e serve principalmente a prevenire l'ulteriore sviluppo dei sintomi neuropatici

DOLORE NEUROPATICO

deriva da un danno o una disfunzione del sistema nervoso, periferico o centrale

CENTRALE:
Sclerosi multipla
Ictus
Lesione midollo spinale
etc

PERIFERICO:
Neuropatie periferiche
Sciatalgia
Nevralgia post erpetica
Nevralgia trigeminale etc

DOLORE NEUROPATICO

- E' causato da una lesione o da una malattia che colpisce il sistema nervoso somato-sensitivo

- È considerato un entità clinica distinta nonostante una grande varietà di eziologie (Finnerup et al., 2015)

- Ha un alto impatto sull'individuo e sulla società

- Indagini epidemiologiche hanno dimostrato che molti pazienti con dolore neuropatico non ricevono un trattamento appropriato per il loro dolore (Dworkin et al., 2012; Torrance et al., 2013)

TERAPIA DEL DOLORE NEUROPATICO

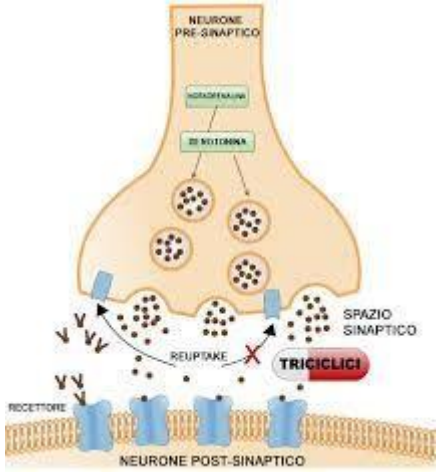
Diverse classi di farmaci vengono generalmente utilizzate per il trattamento del dolore neuropatico

Cause di fallimento della terapia:

- mancanza di accuratezza diagnostica
- farmaci talvolta parzialmente efficaci
- conoscenza insufficiente dei farmaci efficaci
- uso non appropriato nella pratica clinica

Martinez et al., 2014

Antidepressivi- TRICICLICI



- Sono tra i farmaci maggiormente utilizzati
- Amitriptilina - Desipramina – Nortriptilina
- Inibizione ricaptazione di serotonina e noradrenalina

incremento dell'attività inibitoria discendente delle vie che vanno dal tronco cerebrale al corno dorsale del midollo spinale.

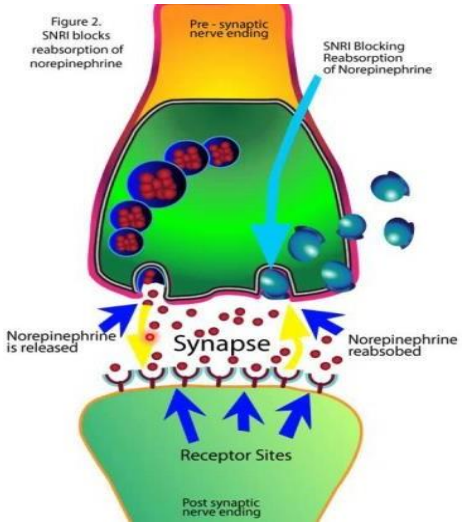
- Interagiscono con i recettori istaminergici, alfa adrenergici e muscarinici.

- La loro funzione analgesica appare essere indipendente dall'azione antidepressiva

ANTIDEPRESSIVI - TRICICLI

- Utilizzati da diversi anni nella gestione del dolore neuropatico. Evidenza di grado A nel trattamento della nevralgia post erpetica. Meno efficaci nel trattamento della neuropatia da HIV.
- AMITRIPTILINA, è il più utilizzato con 3 trial clinici randomizzati che ne dimostrano l'efficacia nel dolore neuropatico (Cochraine reviews 2005)
- Effetti collaterali: comuni secchezza delle fauci e sonnolenza. Altri: ipotensione ortostatica, aritmie cardiache. Ritenzione urinaria specialmente negli uomini con ipertrofia prostatica.
- Controindicazioni: glaucoma, aritmie cardiache, sindrome del QT lungo.
- Le amine tricicliche secondarie, nortriptilina e desipramina, sono anch'esse efficaci e presentano minori effetti collaterali anticolinergici.

ANTIDEPRESSIVI SNRI (serotonin - noradrenaline re-uptake inhibitors)



- Superiori nel trattamento della neuropatia rispetto agli SSRI
- I principali sono la DULOXETINA (60-90 mg/die) e VENLAFAXINA (150 a 225 mg/die).
- Diversi studi mostrano la loro efficacia nel dolore neuropatico e uno studio randomizzato, in doppio cieco ha mostrato un efficacia della duloxetina comparabile all'amitriptilina (Kaur H. et al, Diabetes care, 2011)
- Vantaggi rispetto ai triciclici: minori effetti anticolinergici, ridotto blocco dei recettori alfa adrenergici, assenza prolungamento QT

Sindrup SH et al, Neurology 2003

ANTIEPILETTICI

I PRINCIPALI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO:

- Gabapentin
- Pregabalin
- Topiramato
- Zonisamide
- Oxcarbazepina / Carbamazepina
- Lamotrigina

ANTIEPILETTICI - GABAPENTIN e PREGABALIN

- Il meccanismo d'azione principale è il blocco dei canali al calcio (legame subunità α2-δ), particolarmente espressi nei nuclei del tronco encefalico che hanno un ruolo predominante nelle vie discendenti.
- Dosaggio efficace per il dolore neuropatico: Gabapentin (1200-1500mg /die) e Pregabalin fino a 600 mg/die
- Generalmente ben tollerati. Effetti collaterali: sonnolenza, vertigini, atassia e fatica. Pregabalin controindicato nei pazienti con trombocitopenia
- Eliminazione renale con scarsa interazione farmacologica con altri farmaci

ANTIEPILETTICI - GABAPENTIN e PREGABALIN

- GABAPENTIN

Dimostrata efficacia nel dolore neuropatico (Houtchens MK, et al.,Mult Scler 1997; Chapman V, et al., Pain 1998; Richter RW, et al.,Pain 2005; Segal AZ, at al., Neurology 1996; Rowbotham M, et al.,JAMA 1998)

- PREGABALIN

Efficacia dimostrata nel trattamento della nevralgia posterpetica e neuropatia diabetica in diversi trial (Dworkin RH et al, Neurol 2003; Sabatowski R et al.,Pain 2004, Rosenstock J. et al, Pain 2004; Lesser Het al., Neurology 2004; Ritcher RW et al., Pain 2006).

Scarsa efficacia nel trattamento della neuropatia da HIV (Simpson, DM, et al., Neurology 2010).

ANTIEPILETTICI - CARBAMAZEPINA

- **Meccanismo d'azione:** blocco dei canali del sodio voltaggio dipendenti

Indicazioni:

- Stabilita efficacia nella **nevralgia trigeminale** (indicazione registrata)
- Alcune evidenze di efficacia nel **dolore neuropatico** (Galer BS, Neurology 1995; Moosa RS et al., Eur J Clin Pharmac 1993) e nella **neuropatia diabetica** (Eisenberg et al, Drugs 2007)
- **Effetti collaterali:** vertigini, sonnolenza, leucopenia significativa, raramente sindrome di Stevens–Johnson, Iponatremia

Numerose interazioni farmacologiche

ANESTETICI - LIDOCAINA

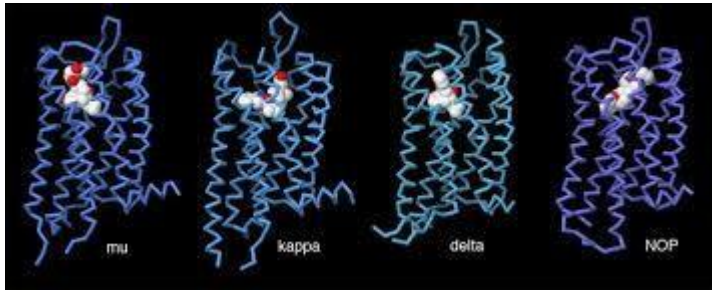
- **Meccanismo d'azione:** blocco dei canali del sodio voltaggio dipendenti. Viene somministrata con preparati ad uso topico ma studi con lidocaina ev hanno mostrato riduzione della scarica dei neuroni delle corna posteriori
- La lidocaina topica è utilizzata prettamente per dolore neuropatico ben localizzato come la nevralgia post-erpetica e alcuni casi di neuropatia diabetica.
- Una Cochrane Review 2014 ha mostrato che non sono presenti sufficienti trial clinici ma l'efficacia clinica in alcuni pazienti ne supporta l'uso

- Scarsi effetti collaterali data l'assenza di assorbimento sistemico

ANESTETICI- CAPSAICINA

- La capsaicina è un alcaloide derivato dal peperoncino. In uno studio su modello animale è stato mostrato che è in grado di ridurre la concentrazione di sostanza P nei neuroni primari afferenti.
- Agisce come agonista del «transient receptor potential vanilloid-1» (TRPV) con un'iniziale stimolazione del recettore che causa dolore e successivamente sollievo in seguito alla riduzione dell'espressione del TRPV1.
- Disponibile in crema o patch, viene utilizzata in genere come terapia di supporto in pazienti con nevralgia post-erpetica, neuropatia da HIV e diabetica.
- Effetti avversi in genere nel sito di applicazione

OPPIOIDI



- Meccanismo d'azione: agiscono sui recettori mu, delta e kappa spinali inibendo gli imput nocicettivi e la percezione del dolore.
- Azione forte: ossicodone, morfina e idromorfone
- Azione debole: tramadolo e tapentadolo
- Sebbene gli studi mostrino scarsa efficacia degli oppiacei nel trattamento del dolore neuropatico (Busse, DC, et al., JAMA 2018) sono indicati sia nelle linee guida Europee che degli U.S.A.

I più utilizzati sono:

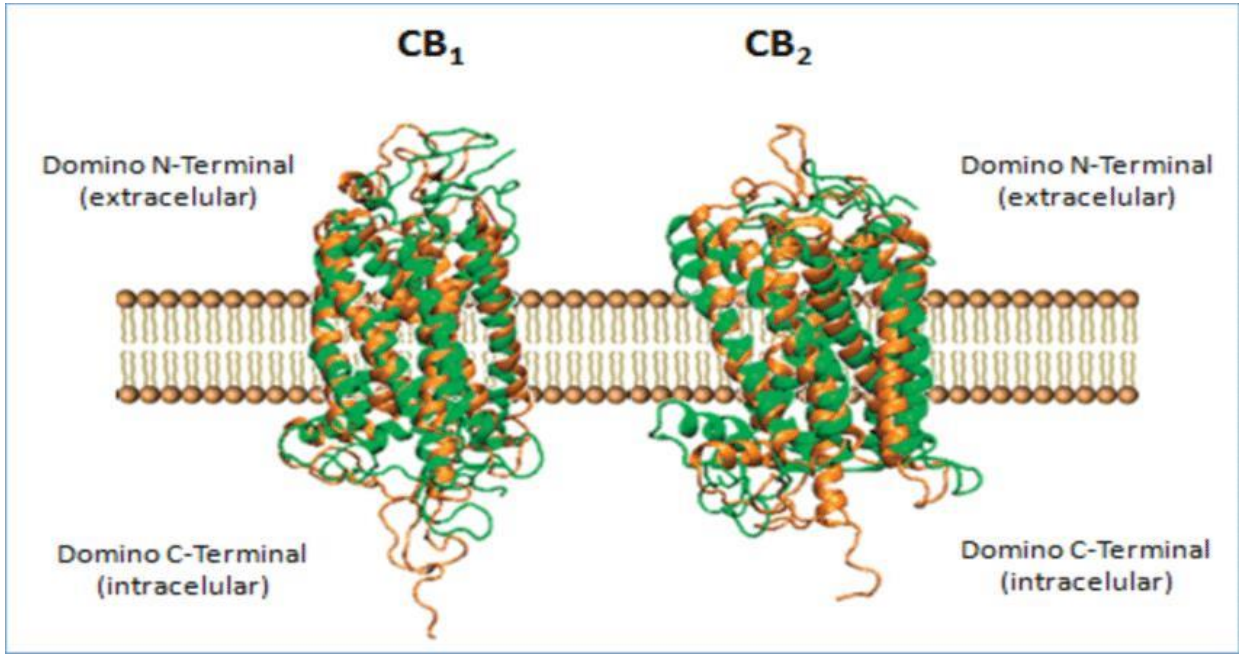
- TRAMADOLO: agonista oppiaceo debole e inibitore del re-uptake della serotonina e della noradrenalina
- TAPENTADOLO: oppiaceo con bassa affinità per il recettore mu e inibitore del re-uptake della noradrenalina

CANNABINOIDI

Inizialmente identificato il principio attivo principale della cannabis, il delta-9 -tetraidrocannabinolo (THC)

- Meccanismo: agiscono sui recettori CB1R e CB2R

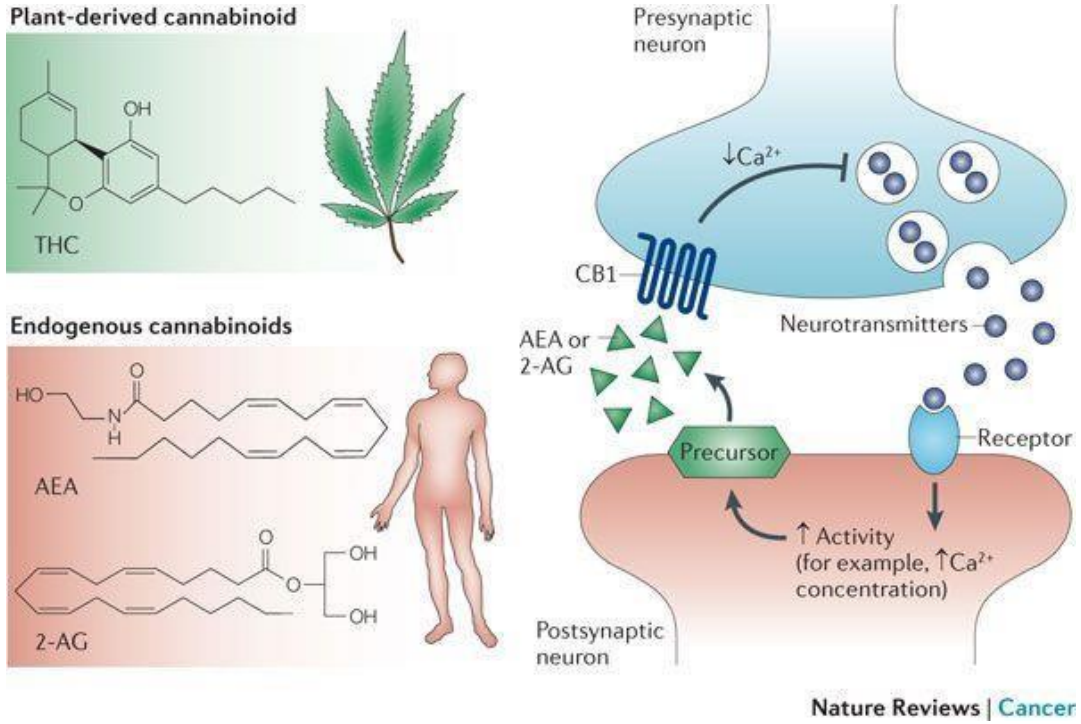
-CB1R : si trovano a livello del SNC (grigio periacqueduttale, midollo rostrale ventromediale, talamo, amigdala e corteccia)
-CB2R: cellule immunocompetenti tra cui linfociti e, in particolare, nelle mast-cellule.



CANNABINOIDI

Circa venti anni fa identificati due cannabinoidi endogeni, l'Arachidonoil etanolamina (ANANDAMIDE) e l' 2-arachidonilglicerolo (2-AG)

Il legame al recettore CBR1 determina la modulazione dei canali del calcio e del potassio e il rilascio di neurotrasmettitori.



CANNABINOIDI

- Gli esatti meccanismi con cui esplicano il loro ruolo non sono completamente chiari

- Alcuni studi mostrano che svolgono un ruolo a diversi livelli agendo su umore, sistemi di controllo del dolore, apprendimento e memoria. (Marsicano and Lutz, 2006; Kano etal., 2009)

- Presentano inoltre anche attività antiinfiammatoria

CANNABINOIDI E DOLORE NEUROPATICO

- Il delta-9- tetraidrocannabinolo e il cannabidiolo, utilizzati come spray orale, si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'intensità del dolore e migliorare la qualità del sonno nei pazienti con dolore centrale neuropatico da sclerosi multipla (Rog DJ et al, Neurology 2005; Nurmikko Tjet al, Pain 2007; Rog DJ et al., Clin Ther 2007)

- Effetti collaterali più frequenti vertigini, secchezza delle fauci e sonnolenza

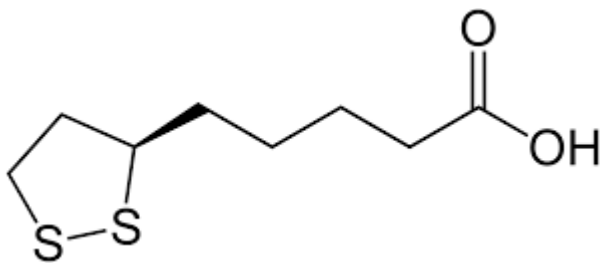
- Per dolore neuropatico di altra eziologia, studi su modelli animali promettenti ma ancora controversi i risultati sugli studi clinici.

ANTIOSSIDANTI - ACIDO ALFALIPOICO

Lo stress ossidativo derivante da una maggiore formazione di radicali liberi e da difetti nei meccanismi di difesa antiossidante, gioca un ruolo importante tra i meccanismi putativi patogenetici di alcune patologie associate tipicamente al dolore neuropatico, come ad esempio la neuropatia diabetica.(Low et al., 1997)

Inizialmente utilizzato negli anni ‘50 per trattare stati di avvelenamento acuto come, ad esempio, l’insufficienza epatica associata all'ingestione di amanita phalloides. Negli anni seguenti si iniziò a prescriverlo anche per trattare i disturbi neuropatici.(Ziegler et al., 2004)

ACIDO ALFALIPOICO



Meccanismo d'azione:

- funzione antiossidante
- riduzione del glutatione e dell'acido ascorbico (vitamina C)
-cofattore di numerosi enzimi e può andare incontro sia a reazioni di ossidoriduzione, sia avere un ruolo come trasportatore di elettroni o di gruppi acetilici.
- ruolo nelle reazioni della deidrogenasi mitocondriale

ACIDO ALFA LIPOICO – STUDI CLINICI

- TRIAL SYDNEY 1: somministrazione ev di ALA per 3 settimane è stato associato a riduzione del dolore, parestesie e intorpidimento.
- TRIAL SYDNEY 2: studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo effettuato su 181 pazienti diabetici ha testato dosi giornaliere di 600, 1200 e 1800 mg di acido α-lipoico per os per il trattamento del dolore neuropatico. La dose giornaliera di **600 mg** per os si è dimostrata essere efficace nel determinare riduzione del dolore con meno effetti collaterali (nausea, vomito e vertigini).
- Questi risultati sono confermati anche da una metanalisi effettuata su 4 studi clinici (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) controllati, comprendente 1258 pazienti diabetici: significativo miglioramento dei sintomi principali della polineuropatia diabetica.(Ziegler et al., 2004)

ACIDO ALFA LIPOICO

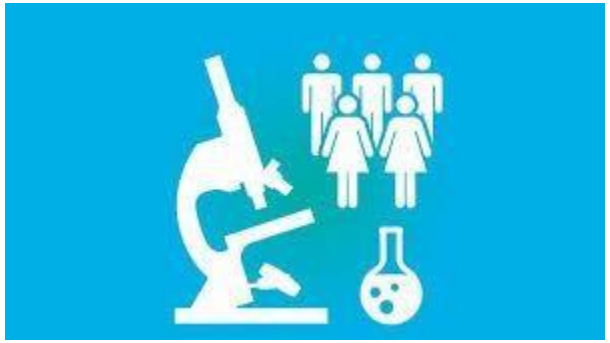
Su queste evidenze è stato proposto l'utilizzo dell'acido α-lipoico come **trattamento coadiuvante per il dolore neuropatico nei pazienti affetti da neuropatia diabetica** (Pessoa et al., 2015).

Tra le altre funzioni:

-migliora la sensibilità delle cellule all'insulina ed il trasporto del glucosio all'interno della cellula

-alcuni studi suggeriscono che sia in grado di aumentare il flusso sanguigno a livello delle terminazioni nervose con miglioramento della velocità di conduzione degli impulsi nervosi

N-palmitoil-etanolamide (PEA)



- Appartiene ad una famiglia di ammidi lipidiche endogene, le N-aciletanolammine.(BACHUR et al., 1965; Schmid et al., 1990).

- Il composto è stato usato molti decenni fa in alcuni paesi, ma a causa dell'iniziale mancanza di comprensione del suo meccanismo d'azione, l'interesse diminuì. Dagli anni '90 in poi, l'interesse è invece tornato a crescere a causa della scoperta dei suoi effetti in molti modelli animali per il dolore e l'infiammazione cronica.

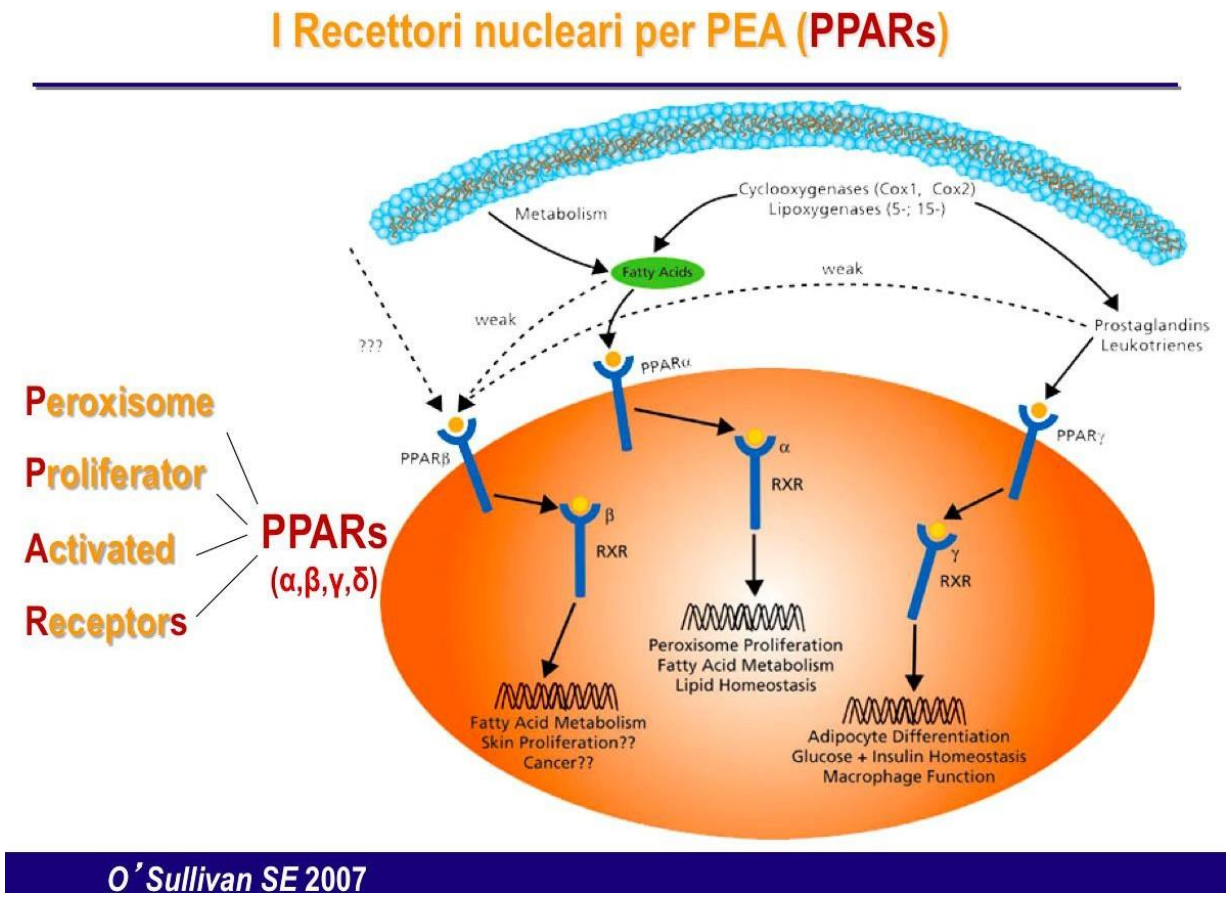
N-palmitoiletanolamide (PEA)

Numerosi studi preclinici hanno mostrato i possibili meccanismi d'azione:

- mastociti
- sui recettori cannabinoidi CB2-like cannabinoid receptors
- canali del K
- NFkB, fattore di trascrizione che gioca un ruolo chiave nella regolazione della risposta immunitaria alle infezioni e infiammatoria

N-palmitoiletanolamide (PEA)

Il meccanismo predominante appare quello sul recettore PPARα
(nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor)
regolatore di reti geniche che controllano il dolore e l'infiammazione



PEA

Sei studi randomizzati in cieco che hanno testato il ruolo del PEA in diverse tipologie di dolore: lombosciatalgia, dolore di origine odontoiatrica, dolore pelvico, dolore da infiammazione dell'articolazione temporo-mandibolare.

- Soggetti arruolati: 1 studio 636 pazienti, nei restanti campione di 20-38 pazienti

Gabrielsson, , 2016

Efficacy	Strengths (+) and Weaknesses (–)
Guida *et al.* [41] **lumbosciatic algias with 300 or 600 mg Normast** **Significant reduction of VAS scores on day 21 from 6.6 ± 1.7 (means ± SD) to 4.6 ± 1.7 for placebo; 6.5 ± 1.9 → 3.6 ± 1.8 for 300 mg PEA and 7.1 ± 1.8 → 2.1 ± 1.7 for 600 mg PEA. Similar result found for Roland-Morris disability questionnaire (measures back pain)** **Very few dropouts in the PEA groups**	+ Well-powered study (636 patients) + Clear inclusion and exclusion criteria + Intention to treat analysis; repeat measurements of VAS scores and drug safety – Efficacy data only reported for end of study data (Day 21). Authors did not report their findings on Days 7 and 14 of treatment.
Canteri *et al.* [43] **follow-up study to** [41], **significant reduction on day 21 for PEA groups compared to placebo**	Smaller, confirmatory study (35–38 patients per group) – Efficacy data reported graphically (without error bars) for end of study data alone (day 21)
Bacci *et al.* [37] **Patients undertaking bilateral lower third molar extractions; randomized, split-mouth, single-blind study. Placebo or Normast 600 mg from 6 days before surgery to 9 days after surgery** **VAS scores on day 3 were 3.8 ± 3.1 cm *vs* 5.5 ± 2.4 cm; day 7: 1.0 ± 1.8 *vs.* 1.5 ± 2.2 cm (Normast vs. placebo)**	Small study (30 patients, 26 completed protocol) – hard to assess its clinical relevance compared with, say, the standard NSAID treatment, where studies of pain relief have usually focussed on h after dosing [64] as opposed to days, as here
Cobellis *et al.* [44] **women with pelvic pain, PEA (2 × 400 mg) + transpolydatin (40 × 2 mg/day) vs. placebo and vs. celecoxib (200 × 2 mg/kg/day × 7 days)** **reported VAS scores for dysmenorrhea, deep dyspareunia and non-menstrual chronic pelvic pain. Found efficacy of PEA + transpolydatin at 3 months (example for pelvic pain score): placebo reduced from ~7.3 → ~4.8 cm; PEA + transpolydatin reduced from ~7.5 → ~2.2 cm (celecoxib reduced from ~7.8 → ~1.4 cm).**	+ Used non-parametric statistics for VAS scores since they were not normally distributed. + Long-term treatment + Comparator drug (celecoxib) – Small study (20–21 patients/group) – Data presented graphically rather than in a table
Marini *et al.* [42] **patients with temporomandibular joint inflammatory pain, Normast (300 + 600 mg per day) vs. Ibuprofen (600 mg × 3 per day) for two weeks.** **Similar reduction in VAS days 1–8. Thereafter ibuprofen plateaued out (at ~3.7 cm) whereas PEA group continued down to 0.8 cm on day 14.**	– Small study (24 patients) The patient population appears to be remarkably homogeneous in terms of their pain scores, with, for example, baseline and final VAS (in mm) of 70 ± 0.22 and 7.7 ± 0.19 (means ± SE) for the PEA group. The variation of the VAS is usually an order of magnitude higher.
Murina *et al.* [35] **60 days of treatment with PEA (2 × 400 mg per day) + polydatin (2 × 40 mg per day) vs. placebo in patients with vestibulodynia. All patients received transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS).** **Large response in placebo (TENS) group (from 6.2 ± 1.1 → 2.3 ± 1.5 cm). Greater effect of TENS in patients with recent onset of the disorder who were given PEA + polydatin**	+ Long treatment time – Small study (20 patients) – Large response in placebo (TENS) group (from 6.2 ± 1.1 → 2.3 ± 1.5 cm) per sig reduce chance of seeing additional PEA effect – Unclear whether the significant finding was part of the original study design or a *post-hoc* subgroup analysis

N-palmitoiletanolamide (PEA)

- Necessari ulteriori trial clinici con un campione maggiore di pazienti, maggiore durata di trattamento e accurata valutazione delle misure di outcome

- Tali dati clinici risultano promettenti e altri studi hanno confermato l'effetto antinfiammatorio ed antinocicettivo del PEA (Calignano et al., 2001)

CONCLUSIONI

- Nella genesi e mantenimento del dolore neuropatico sono implicati numerosi meccanismi

- Pertanto necessaria una terapia multimodale che si avvalga di trattamenti farmacologici e non, che agiscano su target differenti

GRAZIE PER L’ATTENZIONE