

GABAPENTINA E PREGABALINA NEL DOLORE NEUROPATICO CRONICO: VALUTAZIONE COSTO BENEFICIO

GABAPENTIN AND PREGABALIN IN CHRONIC NEUROPATHIC PAIN: COST EFFICACY EVALUATION

Paolo Marchettini, Eliana Mauri, Claudio Marangoni
Centro Medicina del Dolore, Istituto Scientifico San Raffaele,
San Raffaele - Turro Milano

RIASSUNTO

Il dolore conseguente a lesione del sistema nervoso è nella quasi totalità dei casi un dolore cronico difficile da curare. Nel 1998 apparve il primo trial sull'efficacia della gabapentina nel dolore da neuropatia diabetica. Gabapentina è risultata efficace anche nella cura della nevralgia postherpetica, delle sindromi dolorose croniche regionali complesse, del dolore neuropatico in corso di cancro, di sindrome da immunodeficienza acquisita e anche in forme miste di dolore neuropatico; è ben tollerata e a dosi medie il ritiro dagli studi clinici per effetti avversi equivale a quello del placebo. Recentemente è stata introdotta in Italia la pregabalina, approvata per il dolore neuropatico. Il farmaco è stato studiato nella neuropatia diabetica e nella neuropatia postherpetica. Non sono per ora disponibili studi di confronto tra i due farmaci e l'equiparazione delle dosi efficaci può essere soltanto stimata, confrontando i dati con placebo. Uno studio animale indicherebbe però che il rapporto di dose efficace tra gabapentina e pregabalina sia di circa 3 a 1. Anche ricorrendo a confronti tra le dosi di 6 a 1, gabapentina rimane nettamente più vantaggiosa, con un costo medio mensile per il SSN inferiore di circa 25 euro e continua pertanto a proporsi come farmaco di prima scelta nella cura del dolore neuropatico.

Parole chiave

dolore neuropatico, gabapentina, costo/efficacia, pregabalina

SUMMARY

Pain caused by injury of the nervous system is in almost all cases a chronic condition difficult to treat. In 1998 the first clinical trial on the efficacy of gabapentin to treat pain in diabetic neuropathy appeared. Gabapentin is also effective in treating post herpetic neuralgia, chronic regional pain syndrome, neuropathic pain in cancer, in immunodeficiency syndrome, and also in mix conditions of neuropathic pain. Gabapentin is well tolerated and at medium doses the drop out from clinical trials due to side effects equates placebo. Recently pregabalin, also approved for the treatment of neuropathic pain, has been introduced on the Italian market. The drug has been studied in diabetic painful polyneuropathy and in postherpetic neuralgia. Thus far, there are no studies available comparing the two drugs and comparison on the effective doses may only be estimated, relying on the comparison with placebo. One animal study might indicate that the ratio between effective doses of intravenous gabapentin and pregabalin should be about 3 to 1. Even comparing the drug with a ratio of 6 to 1, gabapentin remains much more advantageous, with an average inferior monthly cost of about 25 euro for italian NHS and remains the gold standard and first line treatment for neuropathic pain.

Key words

neuropathic pain, gabapentin, cost/efficacy, pregabalin

INTRODUZIONE

Dolore neuropatico

Il dolore neuropatico è conseguente a lesione del sistema nervoso centrale o periferico.¹ Le lesioni nervose periferiche colpiscono i tratti nervosi esterni al midollo, prima o dopo il ganglio (pre o post gangliari).

In casi eccezionali il dolore neuropatico periferico si manifesta in forma acuta, come nella nevralgia erpetica acuta o nella compressione radicolare improvvisa dell'ernia discale all'esordio. Questi dolori sono particolarmente intensi perché coincidono con la stimolazione immediata e simultanea dell'intero tronco nervoso. La nevralgia erpetica acuta può fin dall'inizio coinvolgere selettivamente le fibre amieliniche e produrre prevalentemente una sensazione di bruciore. Nelle forme traumatiche di radicolopatia o neuropatia, la sensazione provata ricorda di solito una scossa elettrica, con combinazione di formicolii, aghi, spilli e bruciori, sintomi dell'attivazione simultanea delle fibre di tutti i calibri. Tali sintomi acuti ricordano la scossa elettrica oltre che per la qualità, anche per l'istantaneità della durata e sono spesso seguiti da una sensazione dolorosa che dura a lungo nel tempo.²

Dolore cronico

L'elevata frequenza di scarica nervosa può modificare in modo permanente il comportamento neuronale, e la lesione diretta dell'assone prodotta dall'infiammazione, dall'ischemia o dal trauma può alterarne la stabilità di membrana con conseguente depolarizzazione ectopica o moltiplicazio-

ne d'impulsi. Per questi motivi la maggioranza dei dolori neuropatici sono cronici; durano, di fatto, ben più di tre mesi che è il tempo minimo per definire cronico un dolore secondo la IASP (International Society for the Study of Pain) e in alcuni casi durano addirittura per tutta la vita. L'intensità di uno stimolo è conseguente al numero di fibre nervose eccitate e alla loro frequenza di scarica (reclutamenti spaziale e temporale). Nei nervi periferici le fibre sono raccolte in gruppi secondo la modalità sensoriale trasmessa e le fibre della trasmissione nocicettiva non fanno eccezione. Quando il trauma o la malattia colpiscono un tratto del sistema nervoso periferico provocando dolore, vi è un'elevata probabilità che le fibre nocicettive coinvolte siano numerose. In aggiunta, una delle caratteristiche fisiopatologiche del dolore neuropatico è l'elevata frequenza di scarica dell'attività neuronale aberrante.³ Di conseguenza, nel dolore neuropatico cronico si verifica spesso la concomitanza di elevati reclutamenti spaziali e temporali ed è per questo motivo che i dolori neuropatici tendono di norma a essere particolarmente intensi.

Manifestazioni cliniche

Questi dolori intensi e di lunga durata non sono quasi mai conseguenti a gravi lesioni tissutali, perché il dolore origina direttamente dalle strutture nervose e non dalle regioni anatomiche in cui è localizzato il sintomo; il dolore si associa invece a distorsioni della sensibilità con combinazione di ipersensibilità e ipoestesia nel territorio innervato dal nervo lesa. La combinazione di elevata e continua intensità del dolore, l'assenza di alterazioni

anatomiche locali evidenti e i complessi disturbi della sensibilità costituiscono un insieme sintomatologico particolarmente disturbante, oltre che per la gravità del dolore in sé, anche per la totale estraneità della sensazione aberrante a qualunque esperienza sensoriale normalmente sperimentata. Questo stato di cose e l'apparente ineluttabilità e assenza di remissione del dolore sono all'origine dei gravi disturbi d'ansia e depressione che colpiscono oltre due terzi dei pazienti affetti da dolore neuropatico cronico.⁴ L'assenza di evidenti lesioni tissutali contribuisce allo scarso riconoscimento dello stato di malattia di cui soffrono questi pazienti, che spesso non sono diagnosticati accuratamente dai medici e neppure compresi dai familiari. Per comunicare questo dolore "non visibile" i malati non di rado sviluppano disturbi motori per proteggere la parte offesa e anche per manifestare in modo visibile l'handicap di cui soffrono. Queste alterazioni del movimento, non conseguenti a danno diretto delle vie motorie, possono essere interpretate come distonie o come dimostrazioni della natura psicologica dell'intera sintomatologia.

EPIDEMIOLOGIA

Le neuropatie dolorose più comuni sono la nevralgia post erpetica e la polineuropatia diabetica. La nevralgia erpetica è quasi sempre clinicamente ovvia per la presenza di eruzioni cutanee, che mancano solo in casi eccezionali, ed è noto che in una percentuale di casi che aumenta con l'aumentare dell'età i dolori possono persistere

cronicamente anche dopo la guarigione cutanea.⁵ Il diabete è la più comune causa di malattia del nervo periferico nel mondo occidentale e circa il 20 per cento dei pazienti con diabete riferisce sintomi di dolore neuropatico nel corso della propria vita.⁶ I dolori sono di qualità e intensità che variano dalla parestesia disturbante, al crampo, al bruciore intenso e devastante; per l'elevato numero di casi osservabili anche questa neuropatia dolorosa è normalmente riconosciuta e diagnosticata. Tuttavia in alcuni casi il dolore compare prima che siano evidenti altri segni clinici di polineuropatia quali perdita dei riflessi, ipotrofia muscolare, alterazioni dell'esame elettromiografico. In questi casi, che paradossalmente sono quelli con i dolori di maggiore intensità perché la lesione colpisce primariamente le piccole fibre deputate alla trasmissione del dolore, l'origine neuropatica del dolore può essere sottostimata. La natura neuropatica del dolore è ancora poco diagnosticata in molte altre condizioni cliniche, in particolare in altre forme di neuropatia periferica infiammatoria o metabolica e nelle neuropatie iatrogene post chirurgiche e post traumatiche.

TRATTAMENTO

Il farmaco ideale per trattare il dolore neuropatico deve avere le seguenti caratteristiche:

- deve essere efficace sull'iperattività neuronale patologica;
- non deve interferire con l'attività neuronale fisiologica;
- deve avere un metabolismo sempli-

ce e una completa eliminazione per essere tollerato nel tempo.

Si riporta spesso che i comuni analgesici (paracetamolo, FANS e oppioidi) non siano efficaci sull'iperattività neuronale. In realtà anche i FANS riducono parzialmente l'iperattività neuronale, almeno nei modelli sperimentali animali,⁷ ma per ottenere qualche effetto clinicamente utile sono necessarie dosi tanto elevate e con assunzioni di così lunga durata da causare gravi effetti collaterali; inoltre i FANS non sono indicati nell'uso cronico ad alte dosi per il rischio di gastrolesività. Gli studi clinici sugli oppioidi nel dolore neuropatico documentano un'efficacia, ma soltanto nel dolore grave. Mancano inoltre dati sull'efficacia nel tempo che può essere ridotta per la tendenza a indurre tachifilassi.⁸ È noto da quasi mezzo secolo che alcuni dolori si curano meglio con antiepilettici che con analgesici. La nevralgia essenziale del trigemino è stata la prima condizione clinica trattata con un antiepilettico, la carbamazepina.⁹ Purtroppo la carbamazepina non è molto più efficace dell'amitriptilina e degli altri analgesici per curare gli altri tipi di dolore neuropatico.¹⁰ Per questo motivo la cura del dolore neuropatico per molti anni è rimasta approssimativa e quasi sempre affidata alla politerapia con combinazione di analgesici convenzionali, amitriptilina, carbamazepina e anche neurolettici ("cocktail litico"). Negli anni Ottanta gli studi sperimentali sui fenomeni positivi originanti dai nervi periferici rendevano sempre più evidente che dolore neuropatico e parestesie originavano dall'attività anormale delle fibre nervose periferiche. Questa attività ripetitiva

aveva molte analogie con l'epilessia salvo l'inesauribilità che era specifica del nervo periferico. In questo clima culturale ripresero impulso i tentativi di curare i dolori neuropatici con antiepilettici. Fortunatamente in quegli anni si erano resi disponibili antiepilettici di nuova generazione, dal profilo di tollerabilità più favorevole, che si dimostrarono più efficaci della carbamazepina per trattare questi dolori. I successi con questi farmaci erano però spesso incostanti e non riproducibili su larga scala. Nel 1998, però Backonja¹¹ e colleghi riportarono che la gabapentina era efficace nel trattare i dolori da neuropatia diabetica in un trial controllato in doppio cieco in un gruppo numeroso di pazienti. Studi successivi confermarono l'efficacia della gabapentina nel dolore neuropatico e il farmaco divenne lo standard di riferimento terapeutico "gold standard" per questo tipo di dolore, di cui si può affermare che abbia fatto la storia. La gabapentina è risultata significativamente efficace non soltanto nei dolori neuropatici più studiati, come la neuropatia diabetica e la nevralgia postherpetica,¹² ma anche in altri dolori neuropatici incluse le lesioni nervose periferiche,¹³ nei dolori neuropatici da cancro¹⁴ nei dolori da neuropatia da immunodeficienza acquisita¹⁵ e nelle sindromi dolorose croniche regionali complesse.¹⁶ Gabapentina è un farmaco particolarmente sicuro: in una revisione degli effetti collaterali riportati in tre diversi trial clinici controllati, la percentuale di drop out per effetti avversi era equivalente al placebo, per dosi medie di 1800 mg die.¹⁷

Tra i farmaci introdotti sul mercato

sottoposti prevalentemente a studi clinici sul dolore, vi è la pregabalina, con un'indicazione al trattamento del dolore neuropatico periferico. In base ai dati delle sperimentazioni cliniche, gabapentina e pregabalina sono entrambe efficaci nella cura del dolore da neuropatia diabetica e nevralgia postherpetica.^{11,12,18,19}

L'esperienza sul campo nell'uso clinico pluriennale ha largamente confermato l'efficacia di gabapentina per la cura di queste condizioni dolorose, e anche la sua efficacia in altre sindromi di dolore neuropatico cronico; per pregabalina non ci sono ovviamente per il momento esperienze dirette. Secondo un'analisi dell'Agenzia Italiana del Farmaco, la letteratura disponibile "non dimostra consistenti vantaggi in termini di efficacia o sicu-

rezza" della pregabalina rispetto alla gabapentina.²⁰

Nei trial clinici gabapentina è stata somministrata a dosaggi di 900-3600 mg die. Pregabalina è stata testata con risultati significativamente positivi a 150 e 300 e 600 mg/die. In uno studio aperto per quanto riguarda la dose, con possibilità di raggiungere la posologia fino a 600 mg die i pazienti hanno preferito i dosaggi più alti.²¹ Non esistendo un'esperienza pratica delle posologie medie di pregabalina utilizzate nella realtà clinica, qualora si volesse confrontare gabapentina e pregabalina per efficacia e costo è inevitabile limitarsi a un'analisi stimata. I confronti tra i due farmaci si affidano per il momento a modelli teorici con simulazione dei risultati, e il profilo d'efficacia della pregabalina nei con-

fronti della gabapentina è per il momento soltanto ipotetico. L'unico studio di confronto tra gli effetti dei due farmaci disponibile riguarda la modificazione delle soglie meccaniche in ratti con lesione nervosa sperimentale. In questo studio gabapentina e pregabalina sono state somministrate per via endovenosa a dosi di 10-30-60-100 mg/Kg e 5-10-20-50 mg/Kg. Le dosi di 10 mg/Kg di gabapentina e di 5 mg/Kg di pregabalina non inibivano le risposte d'evitamento, a 30 mg/Kg di gabapentina e 10 mg/Kg di pregabalina si registravano già effetti significativi e simili tra i due farmaci. La curva di risposta proporzionale alle dosi era uguale tra i due farmaci.²² Se si dovessero confrontare le posologie di questo modello con la realtà clinica si potrebbe

Tabella 1
Pregabalina vs Gabapentina.
Costi della terapia giornaliera e mensile per il SSN

<i>PREGABALINA</i>		<i>GABAPENTINA</i>			<i>Differenza</i>	
<i>Posologia giornaliera</i>	<i>TDC (€)</i>	<i>TMC (€)</i>	<i>Posologia giornaliera</i>	<i>TDC (€)</i>	<i>TMC (€)</i>	<i>€</i>
min. 75+75	2,16	64,79	min. 300x3	1,34	40,09	24,70
med. 150+150	3,22	96,69	med. 300x6	2,67	80,18	16,51
			med. 400x4	1,96	58,86	37,83
max 300+300	4,65	139,45	max 300x8	3,56	106,91	32,54

Legenda:
TDC = costo terapia giornaliera
TMC = costo terapia mensile

applicare un rapporto gabapentina/pregabalina di 3 a 1. Anche applicando la proporzione di circa 6 a 1, basata sui dati della letteratura umana con somministrazione per via orale, si può al momento considerare che la posologia di pregabalina di 150 mg die corrisponda a 900 mg die di gabapentina, 300 mg die a 1800 mg e 600 mg die a 2400. In questo caso, i costi terapeutici per il SSN sarebbero 64,79 euro mensili verso 40,09 (delta 24,7), 96,69 verso 80,18 (delta 16,51) e 139,45 verso 106,91 (delta 32,54).

La differenza di costo mensile è rilevante (*Tabella 1*), specialmente per quanto riguarda i dosaggi elevati che sono nell'esperienza pratica i più utilizzati. Considerando pertanto il rapporto costo beneficio, gabapentina rimane indubbiamente lo standard di riferimento e il farmaco di prima linea per la cura del dolore neuropatico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms IASP press, Seattle 1994
- 2) Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353:1959-1964.
- 3) Campero M, Serra J, Marchettini P, Ochoa JL. Ectopic impulse generation and autoexcitation in single myelinated afferent fibers in patients with peripheral neuropathy and positive sensory symptoms. *Muscle & Nerve* 1998; 21:1661-1667.
- 4) Meyer-Rosenberg K, Burckhardt CS, Huizar K, Kvarnstrom A, Nordfors LO and Kristofferson A. A comparison of the SF-36 and Nottingham Health Profile in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain* 2001; 5:379-389.
- 5) Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2001; 19: 3076-3090.
- 6) Tesfaye S, Kempler P. Painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005; 48: 805-807.
- 7) Sotgiu ML, Biella G, Formaglio F, Marchettini P. Central effect of ketorolac involving NMDA receptors activity. *Brain Res* 1998; 813(1): 223-226.
- 8) Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 3043-3052.
- 9) Rockliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1966; 15: 129-136.
- 10) Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not Lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988; 38: 1427-1432.
- 11) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1998; 280:1831-1836.
- 12) Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 1837-1842.
- 13) Serpell MG and the Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-566.
- 14) Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Tur RY, Maltoni M, Visentin M, Gorni G, Martini C, Tirelli W, Barbieri M, De Conno F. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:2909-2917.
- 15) Hahn K, Arendt G, Braun JS, Von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, Straube E, Schielke E. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260-1266.
- 16) van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SGM, Kessels AHF, Weber WEJ. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1. *BMC Neurol* 2004; 4: 1-9.
- 17) Parsons B, Tive L, Huang S. Gabapentin: a pooled analysis of adverse events from three clinical trials in patients with postherpetic neuralgia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 157-162.
- 18) Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M, the 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
- 19) Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin. A randomized placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-260.
- 20) AIFA, Ministero della Salute. Gabapentin e pregabalin nel dolore neuropatico. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2005; 4: 152-159 (www.agenziafarmaco.it/bollettino_n4_2005.html).
- 21) Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week randomised, double blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263.
- 22) Wallin J, Jian-Guo C., Yakhnitsa V., Schechtmann G., Meyerson B.A., Linderth B. Gabapentin and Pregabalin suppress tactile allodynia and potentiate spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Eur J of Pain* 6: 261-272, 2002.