KARAT
KARADENİZ ROMATOLOJİ VE AĞRI TOPLULUĞU
Romatoloji ve Ağrı Sempozyumu
İLK ADIM
27-30 Ekim 2022
Anemon Samsun Otel

NÖROPATİK AĞRI : YANGIN YERİ

Dr F Figen AYHAN

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi - FTR AD

MEDICANA SAĞLIK GRUBU

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NICE guideline

NEUROPATHIC PAIN | NeuPSIG
IASP Special Interest Group

Healthcare Improvement Scotland

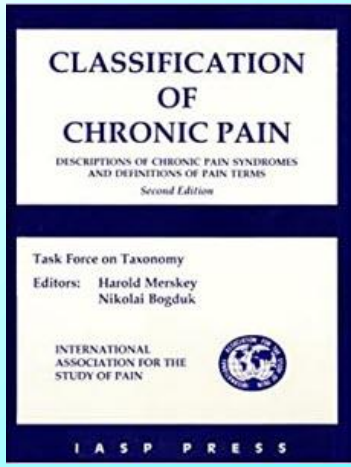
SPCPA Scottish Palliative Care Pharmacy Association

SPECIAL ARTICLE Level of Recommendation

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

IASP
INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN



SIK GÖRÜLEN 35 YAYGIN AĞRI TANISI

- **Periferal NP**
- Güdük ağrısı
- Fantom ağrısı
- Santral ağrı
- Syringomyeli
  - **FMS**
  - **RA**
  - **OA**
  - **CPPD**
  - **Gout**
  - **Hemofilik artropati**
- Yanıklar
- *Psikolojik (Kas gerim ağrısı, Delüzyonel, halüsinasyon, Histerik konversiyon, hipokondriyak, Depresyonla ilgili)*
- *Sahte hastalık*
- Sprain, strain
- **Sickle cell artropati**
- **Purpurik artropati**
- Stiff man sendromu
- Paralizi ajitans
- Epilepsi
  - **PAN**
  - **PsA**
- Ağrılı skar
  - **SLE, SScl, DM/PM**
- **Enfektif artropati**
- **Travmatik artropati**
- **Osteomyelit**
- **Osteitis deformans**
- **Osteokondrit**
- **Osteoporoz**
- Kas spazmı
- Lokal ağrı, nedensiz
- **GBS**

GÜNCEL NP AĞRI KAVRAMI

- **NP ağrı** Somatosensör sinir sisteminin bir lezyonu veya hastalığının neden olduğu ağrıdır
- **Dorsal kök ganglionları (DRG),** nosisepsiyon ve kronik ağrı bozukluklarında anahtar yapılardır
- Geçtiğimiz birkaç yıl boyunca, kronik nöropatik ağrı araştırmaları, **santral sinir sistemi içindeki nöroinflamasyona** ve bunun ağrı kronikliği üzerindeki etkisine odaklandı
- **ICD-onbir**'e kronik nöropatik ağrının sınıflandırılması eklendi

PERİFERAL NÖROPATİK AĞRI

sabit-aralıklı distalde yanıcı, derinde acıtıcı, kesici ağrı, genellikle 2.dekattan sonra

Öykü

- Diyabet
- Amiloid
- Alkolizm
- Poliarterit
- GBS (self-limited)
- Nöraljik amyotrofi (self-limited)
- Fabry

FM

- Duyu kaybı (iğne batma, sıcaklık)
- Bazen güçsüzlük ve atrofi
- Bazen reflex kaybı
- Bazen sempatik işlev kaybı
- Ciltte incelme, düzleşme
- Tüy kaybı

EMG

Comprehensive Review

PAIN®

OPEN

Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice

Nanna B. Finnerup[a,*], Simon Haroutounian[b], Peter Kamerman[c], Ralf Baron[d], David L.H. Bennett[e], Didier Bouhassira[f,g], Giorgio Cruccu[h], Roy Freeman[i], Per Hansson[j,k], Turo Nurmikko[l], Srinivasa N. Raja[m], Andrew S.C. Rice[n,o], Jordi Serra[p], Blair H. Smith[q], Rolf-Detlef Treede[r], Troels S. Jensen[a,s]

Abstract

The redefinition of neuropathic pain as "pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system," which was suggested by the International Association for the Study of Pain (IASP) Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG) in 2008, has been widely accepted. In contrast, the proposed grading system of possible, probable, and definite neuropathic pain from 2008 has been used to a lesser extent. Here, we report a citation analysis of the original NeuPSIG grading paper of 2008, followed by an analysis of its use by an expert panel and recommendations for an improved grading system. As of February, 2015, 608 eligible articles in Scopus cited the paper, 414 of which cited the neuropathic pain definition. Of 220 clinical studies citing the paper, 56 had used the grading system. The percentage using the grading system increased from 5% in 2009 to 30% in 2014. Obstacles to a wider use of the grading system were identified, including (1) questions about the relative significance of confirmatory tests, (2) the role of screening tools, and (3) uncertainties about what is considered a neuroanatomically plausible pain distribution. Here, we present a revised grading system with an adjusted order, better reflecting clinical practice, improvements in the specifications, and a word of caution that even the "definite" level of neuropathic pain does not always indicate causality. In addition, we add a table illustrating the area of pain and sensory abnormalities in common neuropathic pain conditions and propose areas for further research.

Keywords: Neuropathic pain, Definition, Grading, Possible, Probable, Definite

PAIN157(8):1599-1606, August 2016

I- POSSIBLE – OLASI NÖROPATIK AĞRI

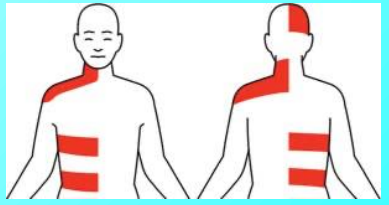
1. yanma veya sıcak, elektrik çarpması veya ateş etme, iğneleme veya iğne ve çiviler, hafif dokunma veya soğuktan kaynaklanan ağrı ve uyuşma - karıncalanma gibi ağrılı olmayan duyumlar nöropatik ağrıyı düşündürse de patognomonik değildir
2. LANSS, the neuropathic pain questionnaire NPQ, the Douleur Neuropathique en 4 DN4 questions, the painDETECT ve ID-Pain
3. İlgili nörolojik lezyon veya hastalık öyküsü
4. Ağrı dağılımı nöroanatomik olarak mantıklı

Bennett M, The LANSS Pain Scale, Pain. 2001
Krause SJ, Development of a neuropathic pain questionnaire NPQ, Clin J Pain. 2003
Bouhassira D, Neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005
Freynhagen R, painDETECT, Curr Med Res Opin. 2006
Portenoy R. ID Pain. Curr Med Res Opin. 2006

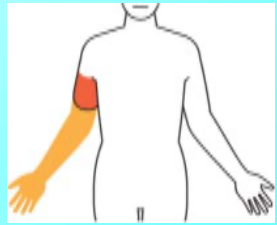
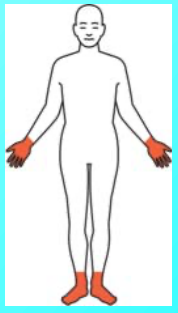
İlgili nörolojik lezyon veya hastalık öyküsü.

Ağrı dağılımı nöroanatomik olarak mantıklı

Trigeminal neuralgia	Within the facial or intraoral trigeminal territory.
Postherpetic neuralgia	Unilateral distributed in one or more spinal dermatomes or the trigeminal ophthalmic division.
Peripheral nerve injury pain	In the innervation territory of the lesioned nerve, typically distal to a trauma, surgery, or compression.

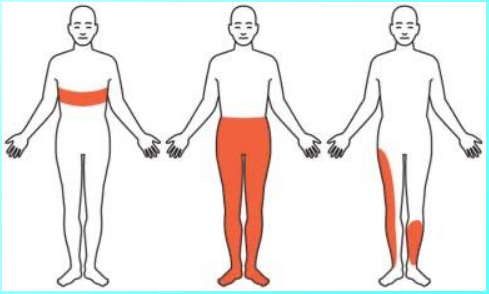


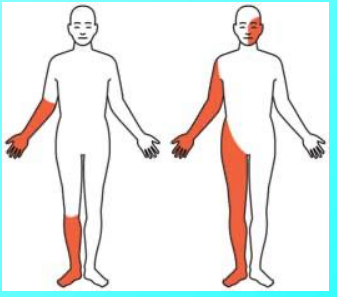
PAIN157(8):1599-1606, August 2016

İlgili nörolojik lezyon veya hastalık öyküsü	Ağrı dağılımı nöroanatomik olarak mantıklı	
Postamputation pain	In the missing body part and/or in the residual limb.	
Painful polyneuropathy	In feet, may extend to involve lower legs, thighs, and hands.	
Painful radiculopathy	Distribution consistent with the innervation territory of the nerve root.	

PAIN157(8):1599-1606, August 2016

İlgili nörolojik lezyon veya hastalık öyküsü	Ağrı dağılımı nöroanatomik olarak mantıklı
Neuropathic pain associated with spinal cord injury	At and/or below the level of the spinal cord lesion.
Central poststroke pain	Contralateral to the stroke. In lateral medullary infarction, the distribution can also involve the ipsilateral side of the face.
Central neuropathic pain associated with multiple sclerosis	Can be a combination of distributions seen in spinal cord injury and stroke.





PAIN157(8):1599-1606, August 2016

II- PROBABLE – DAHA OLASI NÖROPATIK AĞRI

- Bir sonraki kesinlik seviyesi, **klinik muayene** ile elde edilen destekleyici kanıtları gerektirir.
- Muayene, negatif duyusal belirtilerin varlığını, yani somatosensoriyel sinir sisteminin lezyonu veya hastalığı (örneğin, hafif dokunuş, soğuk sıcaklık) ile uyumlu bir veya birkaç duyusal modalitede kısmi veya tam kaybı en iyi şekilde doğrulamalıdır.
- Nosiseptif ağrıda da negatif duyusal belirtiler görülebilir, ancak bu durumlarda nöroanatomik olarak farklı sınırlardan yoksundurlar ve tekrarlanamazlar.
- Duyusal işaretlere motor veya otonomik bulgular eşlik edebilir veya etmeyebilir.

PAIN157(8):1599-1606, August 2016

II- PROBABLE - DAHA OLASI NÖROPATIK AĞRI

- **Tek başına pozitif duyusal işaretler** (örneğin, basınca bağlı hiperaljezi), özellikle dağılımları ilgili nöroanatomik tanımlamayı takip etmiyorsa, nöropatik ağrı olasılığında daha az önem taşır.
- Enflamatuar ağrı, kaynağı bilinmeyen ağrı, anksiyete ve uykusuzluk gibi başka rahatsızlıkları olan hastalarda pozitif duyusal semptom ve bulgular görülebilir
- Nöropatik bir ağrı durumu için **duyu kaybının ön koşul olmadığı** durumlar olduğunu vurgulamak önemlidir. Kalıtsal kanalopatiler gibi bazı nöropatik ağrı durumlarında ve örneğin periferik sinir hasarı olan hasta alt gruplarında, dokunmaya bağlı allodini veya termal hiperaljezi saptanabilir. Bu tür pozitif bulguların varlığı, bu hastaların bazılarında duyu kaybını maskeleyebilir.

PAIN157(8):1599-1606, August 2016

Bedside sensory examination.

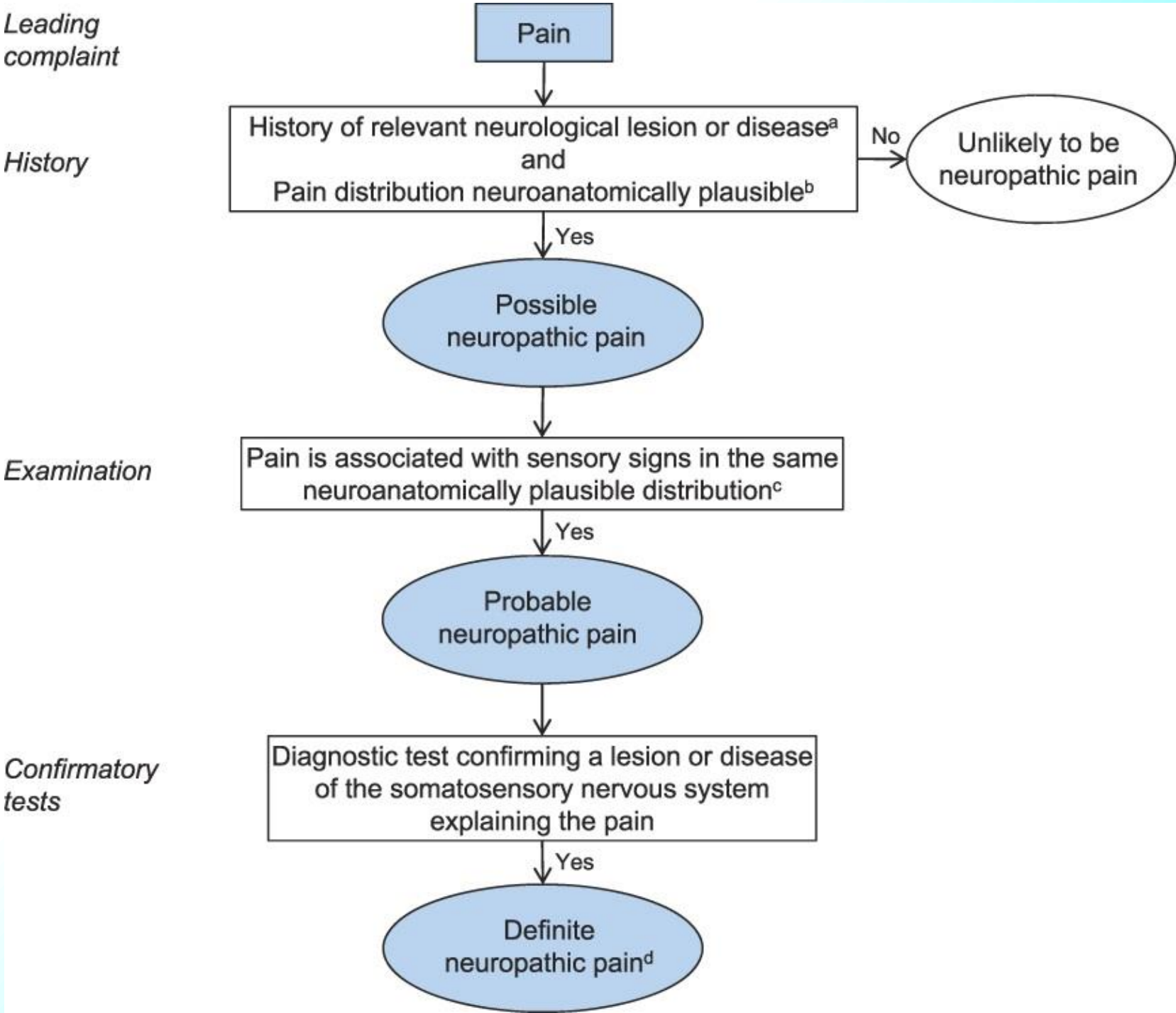
Modality	Bedside assessment
Touch	Cotton bud or ball, painter's brush
Vibration	Tuning fork
Pinprick	Pin, toothpick, cocktail stick
Cold	Cold metal, tube with cold water, cloth with surgical spirit, Lindblom roller[21]
Warm	Warm metal, tube with warm water, Lindblom roller[21]

PAIN157(8):1599-1606, August 2016

III- DEFINITE –KESİN NÖROPATIK AĞRI

- **Objektif tanısal testle** somatosensoriyel sinir sisteminin lezyonu veya hastalığı doğrulanır
- **BT, MRG, veya diğer görüntüleme** teknikleri ile inme, MS, SCI, veya sinir lezyonu; **cilt biyopsisinde** azalmış intraepidermal sinir lif yoğunluğu, **nöropfizyolojik testler** (*sinir iletim hızı, ısı ve laser uyarılmış potansiyeller, sinir uyarım testleri, R1 blink reflex* ile nöral fonksiyon etkilenmesi gösterilir, *mikronörografi* ile aberran nosiseptor aktivitesi; **genetik testlerle** herediter nöropatik ağrı hastalığı konfirme edilir.
- Amputasyon: cerrahın *intraoperative sinir lezyonunu doğrulaması*

PAIN157(8):1599-1606, August 2016



PAIN157(8):1599-1606, August 2016

DÜZEYE GÖRE NP AĞRI TEDAVİSİ

- Nöropatik ağrı kılavuzlarına göre tedaviye başlamak için genellikle "daha olası" probable düzey yeterli olmalıdır
- "Kesin" seviyesi, uzman bağlamlarda ve altta yatan lezyon veya hastalığın nedensel tedavisi bir seçenek olduğunda faydalıdır
- Bazı durumlarda, lezyonun veya hastalığın doğası doğrulanmasına rağmen (örneğin trigeminal nevralji, kanalopatiler, postherpetik nevralji) ağrılı bölgedeki duyusal belirtilerin gösterilmesi zor olabilir;
- bu vakalar için, bir tanı testi somatosensoriyel sinir sisteminin lezyonunu veya hastalığını doğrularsa "daha olası" seviyesi uygun olmaya devam eder.

PAIN157(8):1599-1606, August 2016

ENFLAMATUVAR DURUMA SEKONDER NP AĞRI

- Enflamatuar bir duruma ikincil olarak somatosensoriyel sinir sistemi lezyonlarının veya hastalıklarının meydana geldiği durumlarda nöropatik ağrının olası varlığı net değildir; örneğin

1. sinovyal astar tabakasındaki innervasyonlarda bir azalma ve ciltte eşlik eden duyusal anormallikler ile kıkırdak innervasyonlarında bir artış olabileceği **OA**
2. histopatolojinin lokal sinir tutulumu kanıtı gösterdiği **kronik pankreatit**

Thakur M, Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? Nat Rev Rheumatol 2014;10:374–80.
Ceyhan GO, Fate of nerves in chronic pancreatitis: Neural remodeling and pancreatic neuropathy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:311–22.

NĞ AĞRI - EPİDEMİYOLOJİ

- İnsidens : %1
- Prevalans : %6-8
- Ağrılı diyabetik nöropati: DM hastalarında %16-26
- Post-herpetik nevralji: Herpes zoster 1ay sonra %8-19
- Cerrahi sonrası kronik ağrı: %10-50, ciddi ağrı %2-10 ve çoğu NP ağrı

Dieleman 2008
Bouhassira 2008, Torrance 2006
Jensen 2006, Ziggler 2008
Schmader 2002
Schipton 2008

https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053

NP AĞRI (NERVE PAIN) TİPLERİ

SANTRAL

- İnme
- Spinal kord yaralanması
- Multipl skleroz
- GBS

PERİFERAL

- Ağrılı diyabetik nöropati
- Post-herpetik nevralji
- Trigeminal nevralji
- Cerrahi sonrası
- NP Kanser ağrısı

https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053

NP AĞRI ALT-TİPLERİ

- Santral ağrı
- Kompleks bölgesel ağrı sendromu
- Kompresyon nöropatileri
- Fasyal nöralji
- HIV-nöropatisi
- Miks NP ağrı
- Multipl skleroz
- Post-stroke ağrısı
- Spinal kord hastalıkları / yaralanması
- Radikülopatiler /radiküler ağrı
- Periferal sinir yaralanması
- Nöropatik kanser ağrısı
- Ağrılı diyabetik nöropati
- Fantom ekstremite ağrısı
- Post-amputasyon/ Post-operatif ağrısı
- PNP
- Post-herpetik nöralji
- Trigeminal nevralji

NP AĞRI - TİPİK TANIMLAMALAR

- Ateşleme
- Bıçakla kesme
- Elektrik şoku gibi
- Yanma
- Karıncalanma
- Gerilme
- Uyuşma
- Dikenlenme
- Kaşıntı
- Çiviler ve iğneler hissi

https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053

NP AĞRI

ALLODİNİ

- Normalde ağrı oluşturmayan uyarılar ağrıya neden olur

HİPERALJEZİ

- Normalde ağrı oluşturan uyarıya artmış yanıt

ANESTEZİ DOLOROSA

- Anestezik (uyuşuk) bölgede ağrı hissetmek

DUYUDA ARTMA VEYA DUYU KAYBI

https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053

NICE guideline

NP AĞRI TEDAVİSİ

anti-depresanlar

- Trisiklik (TCA)
- SSRI
- SNRI

topikaller

anti-epileptikler

- Gabapentin
- Pregabalin

opioidler

https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053

NP AĞRI
MONO - KOMBİNE TEDAVİ

Başlangıç tedavisi

1. Amitriptilin
2. Duloksetin (2013 - DM PNP)

CLASS C DRUGS (misuse):

1. Gabapentin (2013 – PNP)
2. Pregabalin

SWITCH…..

Akut tedavi gerekirse

- Tramadol

Oral tedavi kullanılamazsa

- Topikal kapsaisin krem (2013- postherpetik nevralji, DM PNP)

COMBINATION PHARMACOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN IN ADULTS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

BALANASER, MARIELLE; CARLEY, MEG; BARON, RALF; MORE

PAIN. : MAY 19, 2022

- opioid–antidepressant,
- opioid–gabapentinoid,
- gabapentinoid–antidepressant combinations,
- meta-analyses failed to demonstrate superiority over both monotherapies.
- In general, adverse event profiles were not substantially different for combination therapy compared with monotherapy

NP AĞRI
FARMAKOLOJİK TEDAVİ

1. Amitriptyline
2. Clomipramine
3. Dosulepin (dothiepin)
4. Doxepin
5. Imipramine
6. Lofepramine
7. Nortriptyline
8. Trimipramine
9. Citalopram
10. Escitalopram
11. Fluoxetine
12. Paroxetine
13. Sertraline
14. Duloxetine
15. Mirtazapine
16. Reboxetine
17. Trazodone
18. Venlafaxine
19. Carbamazepine
20. Gabapentin
21. Lacosamide
22. Lamotrigine
23. Levetiracetam
24. Oxcarbazepine
25. Phenytoin
26. Pregabalin
27. Valproate
28. Topiramate
29. Buprenorphine
30. Co-codamol
31. Co-dydramol
32. Dihydrocodeine
33. Fentanyl
34. Morphine
35. Oxycodone
36. Oxycodone with naloxone
37. Tapentadol
38. Tramadol
39. Cannabis sativa extract
40. Flecainide
41. 5-HT1-receptor agonists
42. Topical capsaicin
43. Topical lidocaine

NP AĞRISI OLAN HASTALAR

- ağrı yoğunluğuna göre ayarlandığında bile
- diğer ağrı türlerine sahip kişilere göre
- **fiziksel ve zihinsel sağlıklarının daha kötü** olduğunu gösteren kanıtlar vardır
- Nöropatik ağrı için bazı farmakolojik ajanların artan yanlış kullanım potansiyeli ile ilişkili olduğuna dair bazı öneriler vardır. Ancak, bu konuyu yeterince araştırmak için yeterli yüksek kaliteli kanıt yoktu.
- İlaç **bağımlılığı** (geri çekilme semptomları dahil)
- İlacın **kötüye kullanımı**

PREGABALIN & GABAPENTIN
SUİSTİMAL VE BAĞIMLILIK RİSKİ

- Temmuz 2019:
- **Suistimal ve bağımlılık riski nedeniyle pregabalin ve gabapentin kontrol altına alındı**
- 1971 tarihli Uyuşturucuların Kötüye Kullanımı Yasası uyarınca **C sınıfı maddeler** ve
- 2001tarihli Uyuşturucuların Kötüye Kullanımı Düzenlemeleri kapsamında program 3 olarak planlanmıştır (1 Nisan 2019)

https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-in-pregnancy-updated-advice-following-comprehensive-safety-review#national-review-of-safety-data

2022 UPDATE GEBELİKTE ANTİ-EPİLEPTİK KULLANIMI

GÜVENLİ

- **Lamotrigine** (Lamictal)
- **Levetiracetam** (Keppra)
- en düşük etkili dozu kullanın
- Antiepileptik ilaç kullanan ve hamile kalmayı planlayan tüm kadınlara, herhangi bir hamilelik olasılığından önce **günde 5 mg folik asit** önerilmelidir.

KONTRENDİKE

- **Valproate**
- **Pregabalin**
- **Topiramate**
- **Phenobarbital**
- **Phenytoin**
- **Carbamazepine**
- **gabapentin, okskarbazepin ve zonisamid verilerinin sınırlılığı nedeniyle risk belirsizliğini koruyor**

SİYATİK FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- Siyatik tedavisi için **gabapentinoidler, diğer antiepileptikler, oral kortikosteroidler veya benzodiazepinler önermeyin**, çünkü genel bir yarar kanıtı yoktur ve zarar kanıtı vardır. [2020]
- Kronik siyatik tedavisi için **opioid önermeyin** [2020]
- Bir kişi zaten siyatik için opioidler, gabapentinoidler veya benzodiazepinler alıyorsa, bu ilaçlara devam etmenin **risklerini açıklayın** [2020]
- Siyatik için opioidlerin, gabapentinoidlerin veya benzodiazepinlerin kesilip kesilmeyeceğine ilişkin ortak karar verme sürecinin bir parçası olarak, hastayla **yoksunlukla** ilgili sorunları tartışın

NICE NP AĞRI ÖZETİ

ORAL İLAÇLAR

- Nöropatik ağrı (trigeminal nevralji hariç) için başlangıç tedavisi olarak **amitriptilin, duloksetin, gabapentin veya pregabalin** seçenekleri sunun.
- İlk tedavi etkili değilse veya tolere edilmiyorsa, kalan 3 ilaçtan birini verin ve denenen ikinci ve üçüncü ilaçlar da etkili değilse veya tolere edilmiyorsa tekrar değiştirmeyi düşünün SWITCH
- Tramadol'ü yalnızca akut kurtarma tedavisi gerekiyorsa düşünün

TOPİKAL KAPSAİSİN

- Oral tedavilerden kaçınmak isteyen veya tolere edemeyen lokalize nöropatik ağrısı olan kişiler için kapsaisin kremini düşünün
- kapsaisin krem yalnızca **post-herpetik nevralji ve ağrılı diyabetik periferik polinöropati** için lisanslanmıştır
- Ağrılı diyabetik periferik polinöropati için 'uzman kaynaklara erişimi olan bir hastane danışmanının doğrudan gözetimi altında' kullanılması gerektiğini belirtir..

SCOTTISH PALLIATIVE CARE GUIDELINES
NEUROPATHIC PAIN
AMITRIPTYLINE

- **Başlangıç dozu: gece 10 mg**
- Tolere edilirse, 3 -7 gün sonra 25 mg'a, ardından her 1-2 haftada bir 25 mg artırın
- **Maksimum doz 150 mg** (nadiren gerekli veya tolere edilebilirse)

SCOTTISH PALLIATIVE CARE GUIDELINES
NEUROPATHIC PAIN
GABAPENTIN

- **Başlangıç dozu:** günde **300 mg'dan** titre - zaten opioid alıyorsa daha düşük başlangıç dozunu düşünün
- **Yaşlı veya zayıf hastalarda: günde 100 mg**. Bu, tolere edildiği gibi 2-3 günde bir 100 mg, 3 ila 4'e bölünmüş dozlarda maksimum doza kadar artırılabilir.
- Nöropatik ağrı için **max lisanslı doz günde 3600** mg'dır. Uzmanlar daha yüksek dozlar önerebilir.
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozu azaltın ve uzman tavsiyesi alın

SCOTTISH PALLIATIVE CARE GUIDELINES
NEUROPATHIC PAIN
PREGABALİN

- **Başlangıç dozu:** Günde iki kez 25 mg
- Bu, günde 2x1, 300 mg'ı geçmeyecek şekilde, maksimum doza kadar tolere edildiğinde her 2 ila 3 günde bir artırılabilir.
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozu azaltın ve uzman tavsiyesi alın.

SCOTTISH PALLIATIVE CARE GUIDELINES
NEUROPATHIC PAIN
SWITCH TO PREGABALİN

- **Gabapentinden pregabaline geçerken** aşağıdakiler mantıklı olacaktır:
- 3x1 300 mg gabapentini
- = 2x1 100 mg pregabalin ile değiştirin
- 3x1 gabapentin 600 mg, 900 mg ve 1200 mg'ı
- = 2x1 pregabalin 200 mg ile değiştirin.
- Pregabalin dozu, yanıta ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak maksimum 2x1 300 mg'a yükseltilebilir.

SCOTTISH PALLIATIVE CARE GUIDELINES
NEUROPATHIC PAIN
BİRİNCİ VE İKİNCİ BASAMAK

- BIRINCI BASAMAK ADJUVANLAR :
- **trisiklik antidepresanlar** (örneğin amitriptilin)
- **antikonvülsanlar** (örneğin gabapentin, genellikle nöropatik ağrı için birinci basamak antikonvülzan; pregabalin, bazen uygun bir birinci basamak seçenek, uzman tavsiyesi alın)
- İKINCI BASAMAK ADJUVANLAR :
- duloksetin ve venlafaksin

SCOTTISH PALLIATIVE CARE GUIDELINES
NEUROPATHIC PAIN
KORTİKOSTEROİDLER

- özellikle ekstremite zayıflığı varsa, **yayılan kansere ikincil nöropatik ağrı** için kullanılabilir. Bu semptomlarla, önce nörolojik doku üzerinde (**omurilik kompresyonu**) geri dönüşümlü baskıyı ortadan kaldırmak için acilen daha fazla araştırma gerekip gerekmediğini değerlendirin
- OK yoksa, önerilen **Deksametazon** başlangıç dozu, bir fayda sağlanana kadar **3 ila 5 gün boyunca günde 4 mg ila 8 mg'dır,** ardından minimum etkili doza azaltın
- Önemli bir gelişme yoksa 5 gün içinde kesin

SCOTTISH PALLIATIVE CARE GUIDELINES
NEUROPATHIC PAIN

- **Lidokain flaster ve topikal kapsaisin krem**
- **Karbamazepin (trigeminal nevralji)**
- **Ketamine**
- **Methadon**
- **Girişimsel teknikler,** örneğin radyoterapi, sinir blokları, epidural veya intratekal analjezi
- **İlaç dışı müdahaleler,** fizyoterapi, bilişsel davranışçı terapi, TENS veya psikolojik ve ruhsal destek

SCOTTISH PALLIATIVE CARE GUIDELINES
NEUROPATHIC PAIN
İLAÇ YAN ETKİLERİ

- **amitriptilin :** ağız kuruluğu, bulanık görme, kafa karışıklığı, hipotansiyon, kalp hastalığında dikkat
- **gabapentin ve pregabalin :** sedasyon, tremor, konfüzyon, periferik ödem, baş dönmesi. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekir
- Uzman palyatif bakım tavsiyesi kapsamında **alternatif ikinci basamak adjuvanlar** şunları içerir:
- **duloksetin ve venlafaksin:** İlaç seçimi için veya ilaçları değiştirirken yerel rehberliği göz önünde bulundurun

SPECIAL ARTICLE Level of Recommendation

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

Raymond Price, MD, Don Smith, MD, Gary Franklin, MD, MPH, Gary Gronseth, MD, Michael Pignone, MD, MPH, William S. David, MD, PhD, Carmel Armon, MD, MSc, MHS, Bruce A. Perkins, MD, MPH, Vera Bril, MD, Alexander Rae-Grant, MD, John Halperin, MD, Nicole Licking, DO, Mary Dolan O'Brien, MLIS, Scott R. Wessels, MPS, ELS, Leslie C. MacGregor, PhD, VMD, JD, Kenneth Fink, MD, MPH, Lawrence B. Harkless, DPM, Lindsay Colbert, MA, and Brian C. Callaghan, MD, MS

Correspondence
American Academy of Neurology
guidelines@aan.com

Neurology® 2022;98:31-43. doi:10.1212/WNL.0000000000013038

- Klinisyenler diyabetli hastaları PDN açısından değerlendirmelidir (Düzey B)
- ve PDN'si olanları eşzamanlı duygudurum ve uyku bozuklukları için değerlendirmelidir (Düzey B)
- PDN'li hastalarda, klinisyenler ağrıyı azaltmak için **TCA'lar, SNRI'ler, gabapentinoidler ve/veya sodyum kanal blokerleri** önermeli (Düzey B)
- ve etkinlik dışındaki faktörleri göz önünde bulundurmalıdır (Düzey B)

Price R, Neurology 2022;98:31-43

SPECIAL ARTICLE Level of Recommendation

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

- Klinisyenler,
- başlangıçta verilen terapötik sınıfla *anlamlı bir iyileşme sağlamadıklarında*
- *veya önemli yan etkiler* yaşadıklarında,
- hastalara **farklı bir sınıftan etkili bir ilaç denemesi sunmalıdır** (Düzey B)
- ve PDN tedavisi için **opioid kullanmayın** (Düzey B)

Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

GABAPENTINOIDS

Small effect, moderate confidence;
I_2 value for heterogeneity was 86%

- **Gabapentin** (SMD 0.53; 95% confidence interval [CI], 0.22–0.84; **medium effect, moderate confidence**; 1 Class I study) 900-3600mg, 4-8hafta
- **Pregabalin** (SMD 0.29; 95% CI, 0.13–0.45; **small effect, low confidence**; 8 Class I and 7 Class II studies), 300-6mmmg, 5-12 hafta
- **Mirogabalin** (SMD 0.21; 95% CI, 0.02–0.40; **small effect, low confidence**; 2 Class II studies), 15-30mg, 5 hafta

Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

SNRI

Small effect, moderate confidence;
I_2 value for heterogeneity was 43%

- **Duloxetine (**SMD 0.50; 95% CI, 0.26–0.74; **moderate effect, moderate confidence;** 2 Class I and 5 Class II studies)
- 40-60mg, 12 hafta
- **Desvenlafaxine** (SMD 0.25; 95% CI, 0.07–0.43; **small effect, low confidence;** 1 Class II study)
- 200mg, 13 hafta

Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

AMITRIPTYLINE –TCA-

Large effect, low confidence;

I_2 value for heterogeneity was 80%

- **Amitriptyline** (SMD 0.95; 95% CI, 0.15–1.8; **large effect, low confidence**; 1 Class I study and 2 Class II studies)
- **Doz ve süre:**
- 75–150 mg
- 6 hafta

Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

SODIUM CHANNEL BLOCKERS

Medium effect, moderate confidence;

I_2 value for heterogeneity was 80%

- **Valproic acid** (SMD 0.86; 95% CI, 0.38–1.33; **large effect, low confidence**; 3 Class II studies)
- 1,000–1,200 or 20 mg/kg/d; 4-12 hafta
- **Lamotrigine** 200–400mg, 6 hafta
- **Lacosamide** 400mg, 12 hafta
- **Oxcarbazepine** 1,400–1,800mg, 16 hafta

Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

SNRI/OPIOID DUAL EFFECT

Medium effect, moderate confidence;

I_2 value for heterogeneity was 59%

- **Tapentadol** (SMD 0.78; 95% CI, 0.54–1.03; **medium effect, low confidence**; 1 Class II study)

Price R, Neurology 2022;98:31-43

SPECIAL ARTICLE Level of Recommendation

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

COMPARABLE **EFFECT SIZES**

- Gabapentin (SMD **0.53**; 95% CI, 0.22–0.84; **medium effect, moderate confidence**
- Pregabalin (SMD **0.29**; 95% CI, 0.13–0.45; **small effect, low confidence**
- Mirogabalin **(**SMD **0.21;** 95% CI, 0.02–0.40; **small effect, low confidence**
- Duloxetine (SMD **0.50**; 95% CI, 0.26–0.74; **moderate effect, moderate confidence**
- Amitriptilin (SMD **0.95**; 95% CI, 0.15–1.5) **large effect, low confidence**
- Valproic acid (SMD **0.86**; 95% CI, 0.38–1.33) **large effect, low confidence**
- Tapentadol (SMD **0.78**; 95% CI, 0.54–1.03; **medium effect, low confidence**

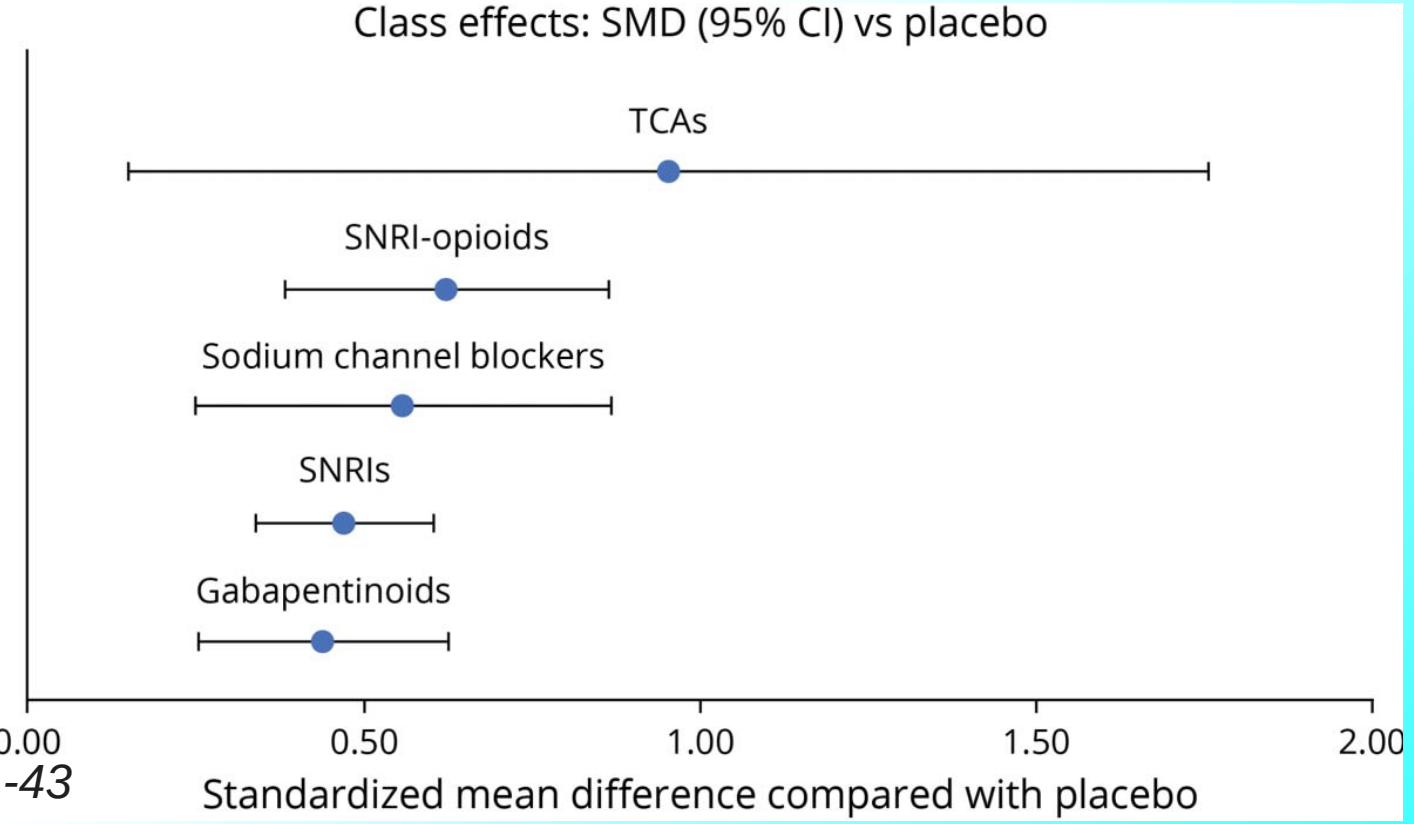
Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

COMPARABLE **EFFECT SIZES**



Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

DİĞER ORAL İLAÇLAR

- **Nabilone,** a synthetic cannabinoid (SMD **1.32**; 95% CI, 0.52–2.13; **large effect, moderate confidence;** 1 Class I study)
- **Ginkgo biloba** (SMD **0.83**; 95% CI, 0.48–1.18; **large effect, low confidence;** 1 Class II study)

Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

TOPİKAL İLAÇLAR

- **Capsaicin** (SMD 0.30; 95% CI, 0.14–0.47; **small effect, low confidence**; 1 Class I study of 8% and 1 Class II study of 0.075%)
- **Nitrosense patch** (SMD 0.59; 95% CI, 0.03–1.15; **medium effect, low confidence**; 1 Class II study)
- **Citrullus colocynthis** (SMD 0.91; 95% CI, 0.36–1.45; **large effect, low confidence**; 1 Class II study)
- **Glyceryl trinitrate spray** (SMD 1.19; 95% CI, 0.55–1.83; **large effect, low confidence;** 1 Class II study)

Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

RECOMMENDATIONS

1. Klinisyenler diyabetli hastaları periferik nöropatik ağrı ve bu hastaların işlevi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi açısından **değerlendirme**lidir (Düzey B)
2. PDN için farmakolojik müdahaleyi başlatırken, klinisyenler hastalara terapinin **amacının ağrıyı azaltmak** olduğunu ve mutlaka ortadan kaldırmak olmadığını söylemelidir (Düzey B)
3. Klinisyenler PDN'li hastaları eşzamanlı **duygudurum ve uyku bozukluklarının** varlığı açısından değerlendirmeli ve uygun şekilde tedavi etmelidir (Düzey B).

Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

RECOMMENDATIONS

4. PDN'li hastalarda klinisyenler ağrıyı azaltmak için **TCA'lar, SNRI'ler, gabapentinoidler ve/veya sodyum kanal blokerleri** sunmalıdır (Düzey B).
5. A.Klinisyenler, PDN için etkili oral, topikal, geleneksel olmayan ve farmakolojik olmayan müdahaleler için **hasta tercihlerini** değerlendirebilir (Düzey C).
   B.Topikal, geleneksel olmayan veya farmakolojik olmayan müdahaleleri tercih eden hastalara**, topikal** (kapsaisin, gliseril trinitrat sprey, Citrullus colocynthis), geleneksel olmayan (**Ginkgo biloba**) veya farmakolojik olmayan müdahaleler (**CBT, egzersiz, Tai Chi, farkındalık**) sunulabilir (Düzey C).

Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

RECOMMENDATIONS

6. A.Benzer etkinlik göz önüne alındığında, klinisyenler PDN tedavisi önerirken potansiyel yan etkiler**, hasta komorbiditeleri, maliyet ve hasta tercihleri** gibi etkinlik dışındaki faktörleri de dikkate almalıdır (Düzey B)
   B.PDN'li çocuk doğurma potansiyeli olan hastalarda, klinisyenler valproik asit önermemelidir (Düzey B)
   C.PDN'li tüm hastalarda, klinisyenler, diğer birçok etkili ilaç başarısız olmadıkça, ciddi advers olaylar potansiyeli göz önüne alındığında **valproik asit reçete etmemelidir** (Düzey B).

Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

RECOMMENDATIONS

7. A.Klinisyenler, PDN'li hastalara en çok fayda sağlayan tedaviyi belirlemek için **bir dizi ilacın denenmesi gerekebileceği k**onusunda hastalara danışmanlık yapmalıdır (Düzey B).
   B.Klinisyenler, ya ilaç klinik olarak anlamlı bir ağrı azalması olmaksızın yaklaşık **12 hafta** boyunca kanıtlanmış etkili bir doza titre edildiğinde ya da ilacın yan etkileri, nöropatik ağrının ağrı azalmasında herhangi bir yarardan daha ağır bastığında, nöropatik ağrıyı azaltmak için bireysel bir müdahalenin başarısız olduğuna karar vermelidir (Düzey B).

Price R, Neurology 2022;98:31-43

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

RECOMMENDATIONS

7. C.Klinisyenler, anlamlı bir iyileşme sağlamadıklarında veya ilk terapötik sınıfla önemli olumsuz etkiler yaşadıklarında, hastalara **farklı bir etkili sınıftan bir ilaç** denemesi sunmalıdır (Düzey B)
   D. Klinisyenler ilk terapötik sınıfla kısmi iyileşme elde eden hastalar için, farklı bir etkili sınıftan bir ilaç vererek veya farklı bir etkili sınıftan ilaç ekleyerek **kombinasyon** terapisinden bir ilaç denemesi sunmalıdır (Düzey B).
8. A. **Klinisyenler PDN tedavisi için opioid kullanmamalıdır (Düzey B).**

Price R, Neurology 2022;98:31-43

SPECIAL ARTICLE Level of Recommendation

Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary

Report of the AAN Guideline Subcommittee

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

~~OPIOID~~ RECOMMENDATIONS

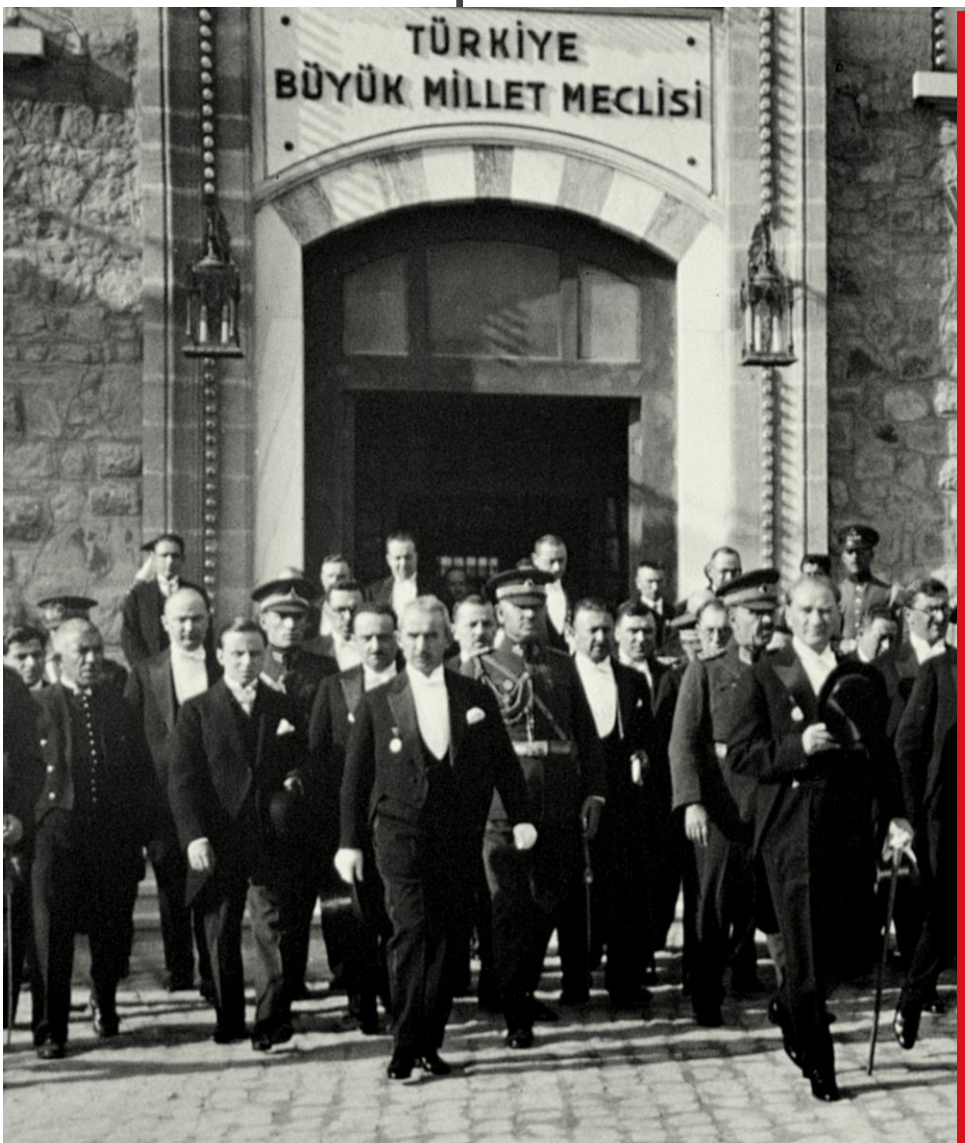
8. B.Hastalar şu anda PDN tedavisi için opioid kullanıyorsa, klinisyenler bu ilaçları güvenli bir şekilde **azaltma seçeneği** sunabilir ve alternatif opioid olmayan tedavi stratejilerini tartışabilir (Düzey C)
9. A.Klinisyenler, PDN tedavisi için tramadol ve tapentadol (opioidler/ SNRI ikili mekanizma ajanları) **kullanmamalıdır** (Düzey C)
   B.Hastalar halihazırda PDN tedavisi için tramadol ve tapentadol (opioidler/SNRI ikili mekanizma ajanları) kullanıyorsa, klinisyenler bu ilaçları **güvenli bir şekilde azaltma** seçeneği sunabilir ve **alternatif opioid olmayan tedavi stratejilerini** tartışabilir (Düzey C)

Price R, Neurology 2022;98:31-43

PROTECTIVE ROLE OF NATURAL KILLER CELLS IN NEUROPATHIC PAIN CONDITIONS

LASSEN, JOSEPHINE; STÜRNER, KLARISSA HANJA; GIERTHMÜHLEN, JANNE; MORE

PAIN. 162(9):2366-2375, SEPTEMBER 2021.

- 41 Hastanın (10 herpes zoster ve 31 PNP) beyin omurilik sıvısı, lenfosit alt kümelerini tanımlayan akış sitometrisi ile analiz edildi: CD4 + (T yardımcı hücreleri), CD8 + (sitotoksik T hücreleri), CD19+ (B hücreleri) ve CD56 + (doğal öldürücü [NK]) hücreler.
- Bireysel takiplerin analizi, **NK hücre sıklığı düşükse ağrı durumunun kötüleştiğini** gösterdi.
- Düşük NK hücre frekansı, merkezi duyarlılık belirtileri (MPS) ile ilişkiliyken, yüksek NK hücre frekansı merkezi duyarlılığı önleyebilir.

30 EKİM 1918 – 29 EKİM 1923