



CELAL BAYAR
ÜNİVERSİTESİ

Girişimsel Tedavi Yöntemlerinde Kanıta Dayalı Tıp

Prof. Dr. E. Alp Yentür, F.I.P.P.

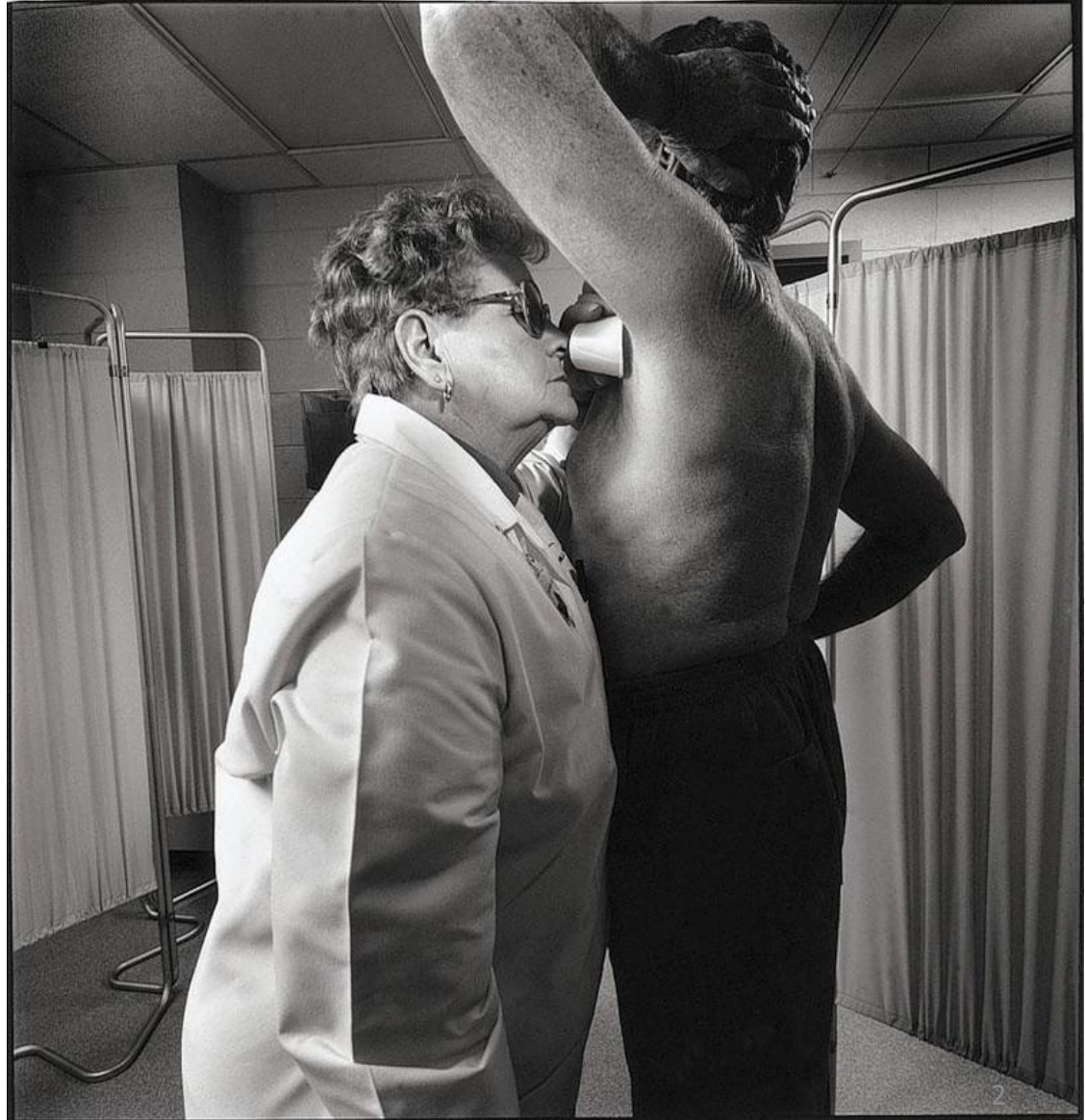
Celal Bayar Üniversitesi,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Algoloji B.D. - Manisa

KDT, hekimlerin;

- mevcut en iyi kanıt ışığında,
- kendi deneyimleri ve
- hastanın özelliklerini birleştirerek karar vermesi için belirlenen sistematik bir yaklaşımdır.



- Ancak tedavi klavuzları oluşturulurken
 - katı kuralların kullanılması,
 - vaka serileri şeklinde yayınlanan, göreceli yeni tedavi tekniklerinin bu klavuzların dışında bırakılmasına neden olmaktadır.

- Nörostimülasyon
 - minimal invazif ve
 - reversible karakteri nedeni ile rölatif olarak güvenli tedavi yöntemidir.
- Ancak
 - kronik nöropatik ağrının mekanizmasının iyi anlaşılmamış olması,
 - cihazın etki mekanizmasının da tam olarak bilinmemesi ve
 - bu konuda kontrollü araştırmaların yapılmasının zorluğu

kullanımı konusunda belirsizliğe neden olmaktadır.

- Bu çıkmaz “eksperlerin görüş birliğine” olan ihtiyacı ortaya çıkartmış,
- Literatür desteği olmayan hallerde “eksper görüşü” ve “klinik deneyimin” bu boşluğu dolduracağı düşünülmüştür

NACC

- Bu nedenle INS
 - mevcut literatürü ve
 - en iyi pratiği değerlendirmek,
 - eksper görüşlerini toplamak ve
 - bunların ışığında hekimlere PNS ve SCS hakkında kılavuzluk yapmak amacı ile

Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee (NACC)
oluşturmuştur.

Nörostimülasyon Modları

- *Konvansiyonel SCS*; (>1kHz) ağrının, o bölgede yaratılan parestezi ile önlenmesine dayanır.
- *Yüksek frekanslı SCS*; (10 kHz) parestezi oluşturmadan ağrı hissini ortadan kaldırır.
- *Burst Stimülasyon*; saniyede 40 defa 500Hz'lik burstler şeklinde 5 puls vererek oluşturulan stimülasyondur. Hibrit bir ara formdur. Bu yolla parestezi minimize edilerek analjezi sağlanmaya çalışılır.

Burst Stimülasyon

- İlk yayını De Riddler ve ark. yapmışlar ve
- konvansiyonel tonik uyarı ile karşılaştırılan çalışmada, hastaların %80'inde parestezi oluşturmadan kalıcı veya daya iyi bir ağrı kontrolü sağlandığı bildirilmiştir.

- De Ridder D, et al. Neurosurgery 2010;66:986–990.

Yüksek Frekanslı (10kHz) SCS

- Van Buyten ve ark, yaptıkları çalışmada >%70 analjezi sağlandığını bildirmişlerdir.
- Elektordun doğru hedefte olmasının konvansiyonel SCS'daki kadar kesinlik istemediğini, dolayısı ile elektord migrasyonu probleminin daha az yaşandığı öne sürülmüştür.
 - Van Buyten JP, et al. Neuromodulation 2013;16:59–66.

- YF SCS ile yapılan iki klinik ve bir prelinik çalışma konvansiyonel SCS'na göre daha etkili sonuçlar alındığını göstermiş,
 - Van Buyten JP, et al. Neuromodulation 2013;16:59– 66.
 - Tiede J, et al. Neuromodulation 2013;16:370–755.
 - Shechter R, et al.. Anesthesiology 2013;119:422–432.
- Ancak NACC, prospektif RKÇ'lara ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir.

DRG Stimülasyonu

- Son yıllardaki gelişmeler DRG'nunu nörostimülasyon tedavisi için ilgi alanı haline getirmiştir.
 - Pope JE, Pain Med 2013;14:1477– 1496.
- Yeni bir leadin DRG üzerine yerleştirilerek uyarı yapılması, ayak ve göğüs duvarı gibi SCS ile uyarılması zor bölgelere erişilebilirliği arttırmıştır.
 - Deer TR, et al. Neuromodulation 2012;16:67–71.

Periferik Sinir Stimülasyonu

- Sinirin, nöroaksinin üstünden direkt stimülasyonudur
- Greater occipital sinir gibi ilgili sinirin adı ile anılan, iğne ile yerleştirilen leadler bu amaçla kullanılmaya başlandı.
 - Weiner RI. Acta Neurochir Suppl 2007;97:129–133.

Periferik Sinir Alan Stimülasyonu (PNfS)

- Leadlerin bir periferik sinirin reseptif alanına veya birden fazla sinirin örtüştüğü alana yerleştirilmesine PNfS denilir.
- Gövde, aksiyal bel ve boyun ağrılarında uzun süreli stimülasyon yapmak için umut vermektedir.
- PNfS zaman zaman SCS ile kombine edilerek hibrid sistemler yaratılmıştır.
 - Mironer YE, et al. Neuromodulation 2011;14:151– 154.
 - Navarro R. Neuromodulation 2012;15:124–131.)

- PNfS bugün bir çok ortamda araştırılmakta ve primer tedavi yöntemi olması ve konvansiyonel SCS'na adjuvan bir yöntem olması hakkında kanıtlar oluşmaktadır.

- Barolat G. Neuromodulation 1999;2:179–183.
- Mironer YE, et al. Neuromodulation 2011;14:151–154.
- Yakovlev AE, et al. Wisconsin Med J 2010;109:149–152
- Paicius RM, et al. Pain Physician 2006;9:261–266
- Paicius RM, et al. Neuromodulation 2007;10:279–289.
- Wolkowitz RM, et al. Presented at: North American Neuromodulation Society (Neuromodulation: 2010), Las Vegas, NV, December 2009.

SCS'nun Maliyet Etkinlik Deęerlendirilmesi

BBCS'da Maliyet Etkinlik Deęerlendirmesi

- 2.25 yıl sonunda SCS'nun maliyetinin medikal tedaviye göre daha düşük olmaya başladığı gösterilmiş. (RKÇ)
 - Kumar ve ark (2002), Taylor ve ark (2004), North et al (2007).
- Diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığı zaman, SCS uzun sürede daha düşük maliyetli ve daha etkili bulunmuş. (sistemik derleme)
 - Bala MM, et al. Clin J Pain 2008;24:757–758.
- 20 yıllık bir periyotta SCS+medikal tedavi, medikal tedaviye göre çok daha düşük maliyetli bulunmuş .
 - Kumar K, Rizvi S. Pain Med 2013;14:1631–1649

KBAS Maliyet Etkinlik Deęerlendirmesi

- FTR ile karşılaştırıldığında, SCS uygulamasında yaşam boyu maddi kazancın ortalama 60.800 USD olduğu bildirilmiş
 - Kumar K, Rizvi SPain Med 2013;14:1631–1649
- 15 yıllık UK National Health Service verilerinin değerlendirildiği bir yayında da SCS'nun uygun maliyetli olduğu görölmüş.
 - Kemler MA, et al. Value Health 2010;13: 735–742.
- 20 yıllık süreçte SCS+medikal tedavinin, yalnız medikal tedaviye göre çok daha düşük maliyetli olduğu bildirilmiş.
 - Kumar K, Rizvi S. Pain Med 2013;14:1631–1649.

Şarj edilebilen – Şarj edilmeyen IPG'lerin maliyet etkinlik karşılaştırmaları

- Eğer şarj edilmeyen IPG 4.25 yıldan daha uzun ömürlü ise, şarj edilebilen IPG'den daha düşük maliyetli olduğu gösterilmiştir.
 - Kumar K, Rizvi S. Pain Med 2013;14:1631–1649.
- Hornberger ve ark da benzer şekilde sonuç bildirmişlerdir.
 - Hornberger J, et al. Clin J Pain

Sık karşılaşılan kronik ağrılar için
NACC'ın deđerlendirme ve nerileri

Radikülopati

- RKÇ'da, BBCS'lu hastalar SCS tedavisi ile ağrı yakınmalarında rahatlama, fonksiyonel kapasitede ve QoL artış bildirmişler.
 - Kumar K, et al. Pain 2007;132:179–188.
- Diğer bir RKÇ'da, BBCS sonrası SCS uygulanan hastalar, tekrar opere olanlara oranla anlamlı ağrı rahatlaması bildirmişlerdir.
 - North RB, et al. Neurosurgery 2005;56:98–107.
- Uluslararası hastane kayıtlarına dayanan makalede ise SCS uygulanan hastalar ağrı tedavilerini mükemmel/iyi ve QoL iyileşti/çok iyileşti şeklinde bildirmişlerdir.
 - Deer T, et al. Neuromodulation 2014;17:265–271.

Aksiyel Bel Ağrısı

- SCS'nun aksiyel bel ağrısında başarılı olabilmesi bir çok faktöre bağlıdır:
 - altta yatan patoloji ve bunun nörostimülasyona yanıtı,
 - doğru endikasyonlar ve hasta seçimi,
 - leadlerin doğru yerleştirilmesi ve
 - programlama

- North ve ark, prospektif kontrollu bir çalışmada konvansiyonel SCS leadleri ile BBCS'da aksiyel bel ağrısının başarı ile tedavi edildiğini bildirmişler,
 - North R, et al. *Neuromodulation* 2006;9:56–67.
- Diğer bir prospektif çalışmada ise, bu hastalarda paddle elektordların etkinliği gösterilmiştir.
 - Barolat G, et al. *Neuromodulation* 2001;4:59–66.

- Van Buyten ve ark retrospektif bir yayında 2x4 elektrod ile hem aksiyel bel hem de bacak ağrısının anlamlı olarak rahatladığını,
- SCS bel ağrısında etkili oluyorsa da bacak ağrısındaki etkisinin bel ağrısının önüne geçtiğini,
- aradaki farkın 6 aydan 12 aya doğru giderek arttığını öne sürmüşlerdir.
 - Van Buyten J-P, et al., Neuromodulation 1999;2:258–265.

- Henüz RKÇ olmasa da “kontROLSUZ veya randomize” çalışmalar PNfS’nun tek başına veya SCS ile kombine olarak aksiyel bel ağrısı tedavisinde umut verici olduğunu düşündürmektedir.

- Mironer YE, et al. *Neuromodulation* 2011;14:151–154.
- Navarro R, Vercimak DC. *Neuromodulation* 2012;15:124–131.
- Lipov EG. *Prog Neurol Surg* 2011;24:147–155.
- Wolkowitz RM, et al. *Neuromodulation Society meeting*, London, UK, 2010.
- Verrills P, et al. *Pain Med* 2011;12:1395–1405.
- Likar R. *International Neuromodulation Society meeting*, London, UK, 2010.
- Reverberi C, et al. *Neuromodulation* 2013;16:78–83.

- Ayrıca yeni çalışmalar DRG stimülasyonu

- Liem L, Nijhuis H.. 2011. <http://www.spinalmodulation.com> .
- Liem L, et al. Neuromodulation 2013;16:471–482.

- burst stimülasyon ve

- De Ridder D, et al., World Neurosurg 2013;80:642–649.e1

- yüksek frekans stimülasyonunun

- Van Buyten JP, et al. Neuromodulation 2013;16:59– 66.
- Tiede J, et al., Neuromodulationn 2013;16:370–755.

SCS'nun, aksiyel bel ağrısı tedavisinde başarı şansını arttırabileceğini göstermektedir.

Diyabetik Nöropati

- Dört prospektif vaka serisi ve bir retrospektif kohort çalışma sonucuna göre SCS'nun bu hasta grubunda etkili ve uygulanabilir bir tedavi seçeneği olduğu ortaya konulmuştur.

- Pluijms WA, et al. .Eur J Pain 2011;15:783–788.
- Pluijms WA, et al. Br J Anaesth 2012;109:623–629.

- NACC bu çalışmaların ışığında, SCS'nun diyabetik nöropatik ağrıda uygun ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu,
- Konvansiyonel medikal tedavinin etkisiz kalması veya tolere edilemeyen yan etkilere neden olması halinde SCS'nun “erken dönemde” düşünülmesi gerektiği yönünde görüş bildirmektedir.
- Son çalışmalar DRG stimülasyonunun da bu hastalarda etkil olabileceğini düşündürmektedir.

- Liem L, et al. Neuromodulation 2013;16:471–482.

Post Herpetik Nevralji

- Bu konuda RKÇ bulunmamasına karşılık, SCS veya PNS kullanımını destekleyen literatürler mevcuttur.
- Retrospektif bir çalışmada 6/10 hastada SCS'nu etkili bulmuş,
 - Meglio M, et al. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1989;46:65–66.
- 29 ay takipli prospektif bir makalede 23/28 hastada uzun süreli analjezinin sağlandığını bildirmiştir.
 - Harke H, et al., Anesth Analg 2002;94:694–700.

- Bunun dışında subakut dönemde trail elektrodu takılarak kısa süreli, SCS kullanımını bildiren makaleler de vardır.
 - Moriyama K. *Neuromodulation* 2009;12:39–43.
 - Iseki M, Morita Y, Nakamura Y, Ifuku M, Komatsu S. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:1004–1006.

Abdominal/Pelvik Ağrı

- SCS'nun kronik viseral ağrı sendromlarında kullanımı ile ilgili henüz çok sınırlı veri mevcuttur. Bunlar da olgu sunumu şeklindedir.
- RKÇ seviyesinde yüksek kanıt düzeyi bulunmamaktadır.

- **Mezenterik iskemik ağrı** (Ceballos A, et al Pain 2000)
- **Özofagus dismotilitesi** (Jackson M, Simpson KH. Pain 2004)
- **Gastroparezi** (Tiede JM, et al Pain Pract 2006)
- **İritabl kolon sendromu** (Krames ES, Mousad DG. Neuromodulation 2005)
- **Kronik pankreatit** (Pare P et al. Clin Ther 2006; Giamberardino MA, et al Curr Pain Headache Rep 1997; Kapural L, Rakic M. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; Khan Y, Neuromodulation 2005; Kim JK, J Korean Neurosurg Soc 2009)
- **FMF** (Kapur S, Br J Anaesth 2006)
- **Post travmatik splenektomi** (Grundy D. Gut 2002)
- **Jenerailze kronik abdominal ağrı** (Ceballos A, Pain 2000)
- **Kronik viseral pelvik ağrı** (Kapural L, Pain Med 2006)

Postampütasyon Ağrısı

- Olgu serileri SCS kullanımını desteklemektedir.
 - Krainick JU, Thoden U, Riechert T.. J Neurosurg 1980;52:346–350.
 - Miles J, Lipton S. Pain 1978;5:373–382.
 - McAuley J, van Groningen R, Green C. Neuromodulation 2013;16:530–536.
- Eğer fantom ekstremitede parestezi alınabilirse, postampütasyon ve stump ağrılarının konvansiyonel SCS'na iyi yanıt verdiği kabul edilmektedir.

- DRG stimölasyonunun fantom ağrısı için kullanılabilir bir tedavi olduğu öne sürölmüştür.

- Liem L, et al. Neuromodulation 2013;16:471–482.

- Başka bir çalışmada, küçük bir grup postampütasyon ağrısı olan hastada yüksek frekanslı SCS'nun uzun süreli rahatlama sağladığı bildirilmiştir.

- Soin A. 16th Annual Meeting of North American Neuromodulation Society, Las Vegas, NV, December 6–9, 2012.

- NACC bu hastalarda nöromodülasyonun denenebileceğini, ancak ağrı etyolojisinin altta yatan nedenle ilişkili olabileceği göz önünde tutularak, tedavinin etkisini kestirmenin mümkün olmadığını ifade etmektedir.

KBAS

- SCS ile ağrı ve allodinide rahatlama, ekstremitte fonksiyonlarında iyileşme ve QoL ve depresyonda düzelme bildirilmiştir.
 - Kumar K, Hunter G, Demeria D. Neurosurgery 2006;58:481–496.
 - North RB, et al. Neurosurgery 1993;32: 384–394.
 - Kemler MA, et al., N Engl J Med 2000;343:618–624.
 - Kumar K, Nath RK, Toth C. Neurosurgery 1997;40:503–508.
 - Prager JP, Stanton-Hicks M. Neurostimulation. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, Carr DB, Horlocker TT, eds. Cousins and Bridenbaugh's neural blockade, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:948–990.

- SCS, konservatif tedavilerden sonra tercih edilen bir tedavi olmasına karşılık, “erken” tedavinin daha iyi sonuçlara neden olabileceği,

- Kumar K, Rizvi S, Bishop S. Neurosurgery 2011;69:566– 580.

- Rehabilitasyonun yetersiz kaldığı hallerde SCS uygulamasının ön sıraya çekilebileceği elastik bir tedavi algoritmasının gerekliliği bildirilmiştir.

- Poree L, et al., Neuromodulation 2013;2:125–141.

- The Neuromodulation Therapy Access Coalition 2007 yılında
 - üç RKC, altı uzun süreli takip çalışması, altı kısa süreli takip çalışması ve on retrospektif olgu çalışması dayanarak
- KBAS tedavisinde SCS'nin Grade A kanıta sahip olduğunu sonucuna varmıştır.
 - North RB, Pain Med 2007
- NACC ise SCS'nu KBAS-I ve KBAS-II için
 - en az üç aydır devam eden şiddetli ağrı veya
 - hızlı gelişen, konservatif tedavilere cevap vermeyen hastalık tablosu için başarılı bir test süresi sonucunda önermekte.

İskemik Ağrı Sendromları: (PAD)

- Devulder ve ark kritik iskemik ağrı tedavisi için yayınladıkları algoritmaya göre
 - ilk seçenek farmakolojik tedavi,
 - ilaç tedavisine refrakter hastalarda ikinci seçenek sempatik bloklar,
 - ilk iki basamak yetersiz kalırsa, üçüncü basamakta SCS veya sempatektomi düşünülmelidir.
 - Devulder J, et al. Pain Pract 2011;11:483–491.

- Ubbink ve ark'nın, kronik iskemi vakalarında SCS ile konservatif tedaviyi karşılaştıran Cochrane derlemesinde, beş tanesi RKÇ ve bir tanesi non-randomize kontrollü çalışma olan on makaleyi değerlendirmişler,
- Özet olarak SCS'nun konservatif tedaviye göre daha az ampütasyona neden olduğu ve daha iyi analjezi sağladığına karar vermişlerdir.
 - Ubbink DT, Spincemille GH, Prins MH, Reneman RS, Jacobs MJ. J Vas Surg 1999;30:236–244

- Bununla birlikte Cochrane sonucu tartışılmaktadır.
- Mevcut çalışmaların küçük örneklem sayılarına sahip olduğu, ve çoğunun klinik anlamlığı saptayacak güçte olmadığı iddia edilmiştir.
 - Simpson EL, Duenas A, Holmes MW, Papaioannou D, Chilcott J.. Health Technol Assess 2009;13:1– 154.
- NACC ise sempatektonmiyi destekleyen kanıtların çok zayıf olduğunu, SCS'nun irreversibl sempatektomiden önce kullanılması gerektiği görüşünü bildirmiştir.

Raynaud Hastalığı

- SCS'nun Raynaud hastalığında kullanımı ile ilgili mevcut kanıtlar olgu sunumlarına dayanmaktadır.
- Bu yayınlar SCS'nun umut vaadeden bir tedavi olduğunu vurgulamaktadır.

Table 14. Summary of the Case Reports and Retrospective Case Studies on the Use of Spinal Cord Stimulation for Treating Raynaud's Phenomenon.

Authors	No. of patients	Range of follow-up	No. patients with prior sympathectomies (% of patients)	Microvascular monitoring to assess SCS effects	Anatomical location	Lead position	Outcome (% of patients)	Complications (% of patients)	Success defined by author (% of patients)
Fiume 1983 (355)	1	1 year [†]	0	None	Right leg	T9	PC, U	IR	S (100)
Francaviglia et al. 1994 (44)	15	1 to 6 years	5 (33)	None	Upper extremity	C4 to C7	E (86), F (86), M (83), PC (83), RE (93), U (100)	R (7)	S (100)
Neuhauser et al. 2001 (356)	1	1.5 years	1	CM, LDA	Bilateral hands	C5/C6	PC, RE, U	None	S (100)
Robaina et al. 1989 (43)	3	Mean 27 months	1	P	Upper extremity	C5 to C7	PC, RE, U	Not documented	S (100)
Raso 1989 (362)	40	2 to 30 months	4 (10)	P, CWD	Upper extremity	C6 to T2	PC, RE, U	I	S (100)
Sibell et al. 2005 (361)	1	>1 year	1	None	Upper extremity	C4	F, M, PC, U [‡]	I	S (100)

- Kanıt derecelendirme kriterlerine göre SCS Raynaud hastalığında Grade C olarak derecelendirilmiştir.
- Bu şu anlama gelir: SCS bu endikasyonda etkili olabilir ancak RKÇ ve iyi tasarlanmış klinik çalışmaların bulunmaması nedeni ile belirsiz geçerliliğe sahiptir.
 - North RB, Shipley J; Pain Med 2007;8:S200–S275.

- Devulder ve ark, bir çok konservatif tedavinin uzun süreli sonuçlarının hayal kırıklığına neden olduğunu, Raynaud tedavi algoritmasında nöromodülasyonun daha erken kullanılması gerektiğini önermişlerdir.

- Devulder J, et al. Pain Pract 2011;11:483–491.

- NACC SCS’nu Raynaud hastalığı ve diğer ağrılı iskemik vasküler bozukluklarda semptomlar başladıktan sonraki “ilk 12 hafta” içinde kullanılması gereken erken girişim olarak nitelemektedir.

Kronik Refrakter Anjina

- Tedaviye dirençli kronik anjina (TDKA), “optimal medikasyona rağmen devam eden ve revaskülarizasyonun olanaksız veya riskinin göze alınamaz olduğu kronik stabil anjina” olarak tanımlanmaktadır.
- 2002 yılında Avrupa TDKA çalışma grubu kanıtları özetlemiş ve SCS'nun en iyi adjuvan tedavilerden biri olduğuna karar vermiştir.
 - Mannheimer C, et al. The problem of chronic refractory angina: report from the ESC Joint Study

- Bir sistematik derleme, yedi RKÇ'ya dayanarak, SCS'nun anjinadaki etkinliği konusunda güçlü kanıtlar olduğunu bildirmiştir.

- Börjesson M, et al. Pain 2008;140:501–508.

- On Avrupa merkezinden hastaların dahil edildiği bir prospektif çalışmada ise, SCS'nun daha

- düşük sayıda anjina atağı,

- nitrat kullanımında azalma ve

- Canadian Cardiovascular Society sınıflamasında düzelme ayrıca

- QoL da düzelme sağladığı bildirilmiştir.

- Andrell P, Yu W, Gersbach P et al. Heart 2010;96: 1132–1136.

- Bugün biriken kanıtlara dayanarak SCS angina tedavisinde hem Avrupa (European Society of Cardiology) hem de Amerikada (American Heart Association/American College of Cardiology) kardiyoloji klavuzlarına girmiş bir tedavi seçeneğidir.

- Fox K, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149–158.

SONUÇ

- Nörostimülasyon – SCS; PNS, PNfS – bugün artık bir çok hasta için hayatı değiştirebilen tedavilerdir.
 - Nöral yapıların reversibl olarak uyarılabilmesi,
 - ağrının azaltılması ve
 - QoL değişmesi en belirgin avantajlarıdır.



TEŞEKKÜR EDERİM