

FİBROMİYALJİDE GÜNCEL TEDAVİ

Dr. Seval Pehlevan
Özel Gebze Medikalpark Hastanesi

FİBROMİYALJİDE GÜNCEL TEDAVİ

- Fibromiyalji (FM), biyopsikososyal etiyolojili, klinik olarak iyi tanımlanmış bir kronik durumdur.
 - kronik yaygın kas-iskelet ağrısı,
 - uyku problemleri,
 - bilişsel işlev bozukluğu ve
 - yorgunluk ile karakterizedir.
- Hastalar sıklıkla kötü yaşam kalitesinden şikayet ederler.
- Fibromiyaljinin patogenezi değişken özel bir tedavi olmadığından, ilaç tedavisi ağrıyı azaltmaya ve diğer belirti semptomlarının iyileşmesine odaklanır.

- **Hasta eğitimi** hastalığın yapısı anlatılmalı
- **İlaç dışı tedaviler**, egzersizin önemi, bilişsel davranışsal teknikler
- **İlaç tedavileri**
 - Düşük doz trisiklik antidepressanlar (amitriptin, siklobenzapin)
 - Depresyon veya yorgunluk varsa serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü
 - Anksiyete ve uyku bozukluğu varsa antikonvulzanlar (pregabalin, gabapentin)
 - Gerekirse kombinasyon tedavisi
 - Opioidlerin kullanımından vazgeçilmiştir
 - NSAİ ve asetominofen periferial ağrı durumları belirgin

Fibromyalji tedavisi, hastanın semptomlarının sayısına ve çeşitliliğine göre tek bir uzman veya bir takım (romatoloji uzmanı, nöroloji uzmanı, psikiyatri uzmanı) tarafından yapılır

Antidepresanlar

- Trisiklin antidepresanlar (amitriptilin, siklobenzaprin)
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (Fluoksetin, sitalopram ve paroksetin)
- Serotonin Noradrenalin Geri Alım Inhibitörleri (Duloksetin, Milnasipran, Venlafaksin)
- MAO inhibitörleri (Moklobemid ve pirlindol)

Amitriptilin

- Trisiklik antidepressan
- Serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe eder
- 25-50 mg dozlarda gece tek doz olarak verilir, bu dozlar depresyon için gereken dozlardan daha düşüktür
- Fibromiyalji de uyku kalitesi ve ağrı üzerine daha değişken ve ılımlı etkisi
- Polinöropatik ağrı da uzun süreli kullanımı vardır
- Antikolinergik, antiadrenajik ve antihistaminik etkilerinden kaynaklanan tolerans problemleri vardır
- Yan etkileri ağız kuruluğu, konstipasyon, sıvı retansiyonu, kilo alma, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik ve sersemliktir, yaşlılarda kardiovasküler olaylardan dolayı dikkat edilmeli

Siklobenzaprin

- Hafif ve orta şiddette semptomları olan hastalarda
- Minimal antidepresan etkisi de var
- 10 mg yatarken kullanıyor
- Randomize 8 haftalık bir çalışmada düşük doz siklobenzaprin (1-4 mg/yatarken) ağrı, yorgunluk ve depresyonda belirgin bir düzelme yaptığı görülmüş

Serotonin ve Noradrenalin modülasyonu

- Fibromiyalji de ağrı patofizyolojisinin ana temeli, MSS de ağrı sinyal yollarının inen ve çıkan kollarındaki (bulunan) nöropeptidlerin fonksiyonlarının bozukluğudur
- Serotonin insan vücudu tarafından üretilen ve ağrı, uyku ve ruh hali üzerine etkisi olan kimyasaldır.
- Fibromiyalji hastalarında serotonin konsantrasyonlarının azaldığı bildirilmiştir, bu durumun hastalardaki yorgunluk ve bilişsel fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.(*)
- Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri, noradrenalin ve serotonin düzeyini artırarak ve böylece azalmış olan, inen ağrı yollarında aktiviteyi artırarak etki ederler. (**)

(*)Häuser W, CNS Drugs. 2012

(**)Walitt B, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

- SSRI'lar beyindeki serotonin konsantrasyonunu arttıran antidepresanlardır.
- SSRI'lar fibromiyalji tedavisi olarak kullanılmak üzere onaylanmamıştır, ancak depresyon ve anksiyete bozukluğu için onaylanmıştır.
- citalopram, fluoxetine, escitalopram, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri

- Duloksetin
- Milnasipran
- Venlafaksin

Duloxetine

- Santral sinir sisteminde serotonin ve noradrenalin geri alımının selektif potent bir inhibitörüdür
- Ağrıya ek olarak depresyon tedavisi de gerektiği durumlarda
- Ayrıca;
 - Diyabetik periferik nöropati,
 - Osteoartrite bağlı kronik ağrılarda,
 - Major depresyon
 - Genel anksiyete bozuklukları
 - idrar inkontinansı
 - Kronik bel ağrısında
- Duloxetine 60 mg/gün, 12 haftada en az %50 oranında plaseboda nazar ağrıyı azaltır

Sabah kahvaltıda, başlangıç dozu 20-30 mg, 60 mg 'a çıkılır (tek doz)



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia (Review)

Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ

- Toplam 18 çalışma ve 6407 katılımcı
- 6 çalışmada 2249 fibromyalji hastası
- Duloksetin 60 mg 12 hafta boyunca ağrıyı azaltmada etkili (RR for $\geq$ %50 ağrı azalması 1.57, 95% CI 1.20 - 2.06) ve 28 hafta boyunca (RR 1.58, 95% CI 1.10 - 2.27) devam
- Duloksetin 20-30 mg/g dozlarda belirgin bir etki yok
- 60-120 mg dozlar arasında etki açısından fark yok



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

- Depresyonun ağırlı fiziksel bulguların da düzelme saptandı
- Fibromiyalji de zihinsel semptomlarda, somatik fiziksel ağrıya göre daha büyük bir iyileşme sağlayabilir.
- Yan etki sıklığı ama çoğunlukla hafiftir, doza bağlıdır
- En sık görülen yan etkiler hasta hissetme, çok uyanık olma veya uykusuzluk, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kabızlık veya baş dönmesi
- Yaklaşık altı kişiden biri, yan etkiler nedeniyle duloksetin durdurur.
- Duloksetinin neden olduğu ciddi problemler çok nadirdir.

Milnasipran

- Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörüdür
- Ağrı ve yorgunlukta azalma, zihinsel ve fiziksel fonksiyonlarda artış sağladığı gösterilmiştir
- 12.5 mg/gün sabah dozu ile başlanır, yavaşça doz artırır, tolere edilirse 50 mgx2/gün
- Randomize çalışmalarda ağrı ve global durumda plaseboda daha fazla düzelme gösterilmiş
- Yan etki bulantı, baş ağrısı ve konstipasyon
- Yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı %23-26

Efficacy and Safety of Milnacipran 100 mg/day in Patients With Fibromyalgia

Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Lesley M. Arnold,¹ R. Michael Gendreau,² Robert H. Palmer,³
Judy F. Gendreau,² and Yong Wang³

Efficacy and Safety of Milnacipran 100 mg/day in Patients With Fibromyalgia

- 1.025 hasta, çift kör, plasebo kontrollü çalışma
- 12 hafta, 50 mg x2/günde Milnasipran
- Değerlendirmede;
 - 2 kompozit cevap ölçeği (ağrı, global düzelme)
 - 3 kompozit cevap ölçeği (ağrı, global düzelme, fiziksel fonksiyon)
- Ağrı, global durumda ve fiziksel ve mental durumda düzelme
- Yorgunluk ve depresyonda da belirgin düzelme
- En sık yan etki bulantı
- Kan basıncı ve kalp hızı kontrol edilmeli

Venlafaksin

- Selektif serotonin ve noradrenalin inhibitörüdür
- Sınırlı data vardır
- Yarılanma ömrü kısadır, doz atlanırsa yoksunluk belirtileri daha kolay görülebilir

Antikonvülzan ilaçlar

• Pregabalin

FDA tarafından fibromyalji tedavisinde ilk onay almış ilaçtır.

- Diyabetik periferik polinöropati
 - Postherpetik nevralji
 - Parsiyel başlangıçlı nöbetler
-
- ✓ Yapısal olarak nörotransmitter γ -aminobutirik asit (GABA) analogudur
 - ✓ $\alpha 2\delta$ yardımcı proteinleri ile ilişkili olan voltaj geçişli kalsiyum kanallarına bağlanır sinire kalsiyum akışını düzenler
 - ✓ Glutamat ve P maddesi gibi ağrıda rol oynayan nörotransmitterlerin salınımını azaltır

Pregabalin

- Ağrı, hastanın global düzelmesi, fonksiyon; esas etkili olduğu durumlar
- Yavaş-dalga uykuyu artırır, uykunun kalitesini ve miktarını düzeltebilir
- Faz 3 çalışmalarından etkisi 6 boyunca devam eder
- Yan etkileri; baş dönmesi ve uyuklama (en sık), kilo alımı ve periferik ödem
- FDA önerilen doz 300-450 mg/gün

Table I MCID in various measures in fibromyalgia: comparison of pregabalin therapy with placebo in randomized trials*

Variables with respective MCID** thresholds		Clinical trials																	
		Crofford et al ³⁵				Arnold et al ³⁶				Mease et al ³⁷				Pauer et al ³⁸				Ohta et al ³⁹	
		Pregabalin (mg)			PBO	Pregabalin (mg)			PBO	Pregabalin (mg)			PBO	Pregabalin (mg)			PBO	Pregabalin (mg)	
		300	450			300	450	600		300	450	600		300	450	600		300/450	PBO
Pain	>30% responders	37.9%	48.4%	27.1%	42%	50%	48%	30%	43%	43%	44%	35%	33%	34%	26%	19%	40.4%	30.6%	
			P<0.01			P<0.01	P<0.01					P<0.05	P<0.05			P=0.02			
	>50% responders	18.9%	28.9%	13.2%	24%	27%	30%	15%	N/A	N/A	N/A	N/A	18%	18%	15%	9%	22.8%	12.1%	
			P<0.01		P=0.03	P=0.04	P=0.01						P<0.05	P<0.05			P<0.01		
Sleep	Mean change in sleep	-1.9	-2.6	-1.3	-2.51	-2.28	-1.9	-1.16	-2.19	-2.29	-2.53	-1.32	-1.45	-1.72	-1.95	-0.94	N/A	N/A	

529 hasta; Ağrıda %50 hastalarda (p=0.003)	745 hastada ve plasebo, Ağrıda %50 plasebodan Ağrıda %30 plasebodan	748 hasta, 13 hafta Ağrıda %50 bulunma	747 hastada, Uluslararası (Ağrıda %30 ve dozlarda belir yok	498 hasta, pregabalin 300 ve 450 mg, plasebo 15 hafta takip edilmiş, ağrıda %50 ve %30 dan daha fazla anlamlı düzelme pregabalin her iki dozunda da görülmüş, p=0.017, p=0.023 Çalışma 53 haftaya kadar açık etiket, uzun süreli etki ve güvenlik araştırılmış	-7.14 -6.71 -4.41
Ohta h. Arthritis Res Ther. 2012					8-23



Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin

Leslie J. Crofford ^{a,*}, Philip J. Mease ^b, Susan L. Simpson ^c, James P. Young Jr. ^c,
Susan A. Martin ^c, George M. Haig ^c, Uma Sharma ^d

- Başlangıçda 6 hafta açık etiketli tedavi fazı (n=1051) pregabalin dozu optimize etmek ve cevap verenleri saptamak için yapıldı
- %50 den fazla VAS da düzelme ve 'daha iyiyim' deme cevap olarak kabul edildi
- Cevap verenler (n=566/1051'in) Pregabalin (300, 450, 600 mg) ve plasebo kolu olarak çift kör çalışmaya randomize edildi. 26 haftalık bir süre

- Primer sonlanım; Terapötik cevabın kaybına kadar geçen zaman
- Plasebo ile %50 hastada 19. günde etki kayboluyor
- Pregabalin ile çalışma sonunda %50 hastada halen etki devam
- Yan etki dolayısıyla çalışmayı bırakma pregabalin %17, plaseboda %7

Sonuçta; Pregabalinin FMS tedavisinde

- 1. ağrı da belirgin düzelme, uyku, yorgunluk ve fonksiyonel durumda da iyileşme yaptığını,**
- 2. güvenli, uyumu kolay ve uzun süreli kullanıma uygun bir ilaç**

Gabapentin

- Doza bağımlı olarak beynin tüm glial yapılarında GABA sentez ve salınımını artırır
- Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarında bulunan alfa 2 delta subligandına yüksek afinite göstererek monoamin yapıdaki nörotransmitterlerde azalma,
- Kullanım dozu 900-3600mg/gün
- Ağrıda azalma, yaşam kalitesinde artma ve uykunun hem miktar hem de kalitesinde artış

Gabapentin in the Treatment of Fibromyalgia

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial

Lesley M. Arnold,¹ Don L. Goldenberg,² Sharon B. Stanford,¹ Justine K. Lalonde,³
H. S. Sandhu,² Paul E. Keck, Jr.,¹ Jeffrey A. Welge,¹ Fred Bishop,¹ Kevin E. Stanford,¹
Evelyn V. Hess,¹ and James I. Hudson³

- Tek randomize kontrolü çalışması var (150 hasta ve kontrol)
- 1200-2400 mg bölünmüş dozlarda gabapentin ve plasebo, 12 hafta
- Çalışmanın ana sonucu Brief Pain Inventory (BPI) ortalama ağrı şiddet skorunda azalma
- Gabapentin grubunda anlamlı derecede son noktaya ulaşıldı ($p=0.014$)
- Fibromiyalji de birçok semptomu iyi gelir, ağrı, uyku, fonksiyon ve hasta global değerlendirmesi

Sedatif hipnotikler

Sodyum oksibat

- Gama hidroksibuturatın sodyum tuzudur.
- FDA tarafından Nakrolepsi de onay almıştır.
- Yavaş dalga uyku süresini uzatır, gece boyunca uyanmaları azaltır
- Fibromiyalji de ağrı ve yorgunluk azaltır.
- En sık yan etkiler bulantı, baş ağrısı, uyuşukluk ve baş dönmesi, genel de iyi tolere edilir
- Eğlendirici olarak da kullanımı suistimal edilebileceği için FDA den onay alamamıştır.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII)

- Fibromyalji de etkili olduklarına dair kanıt yoktur
- Ama beraberinde olan romatizmal hastalıkların tedavisinde yararlı olabilir
- Yan etkiyi azaltmak için en düşük dozda en kısa sürede verilebilir

Clauw DJ. JAMA 2014

Tramadol

- Santral etkili, sentetik opioid reseptör agonistidir.
- Serotonin nonadrenalin reseptör inhibitör etkinliği de vardır
- Mu-opioid reseptörlerine karşı zayıf agonist gibi davranır
 - ✓ Glutamat
 - ✓ serotonin
 - ✓ Nikotinik asetilkolin

- 315 hastada, 37.5 mg Tramadol/325 mg asetaminofen tab (randomize, çift kör, kontrollü çalışma)
- Primer sonuç ölçümü; ilaç kesilme zamanı
- Sonuçta; Tramadol/asetaminofen kullanan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında daha az ilaç bırakılması vardır (%48-%62, $p=0.004$)
- VAS ilaç alan grupta plasebodan daha düşük ($p<0.001$)
- Yan etki tramadol alan grupta (%19) plaseboda (%12) ($p=0.09$)
- Yan etki olarak bulantı, baş dönmesi, somnolans ve konstipasyon

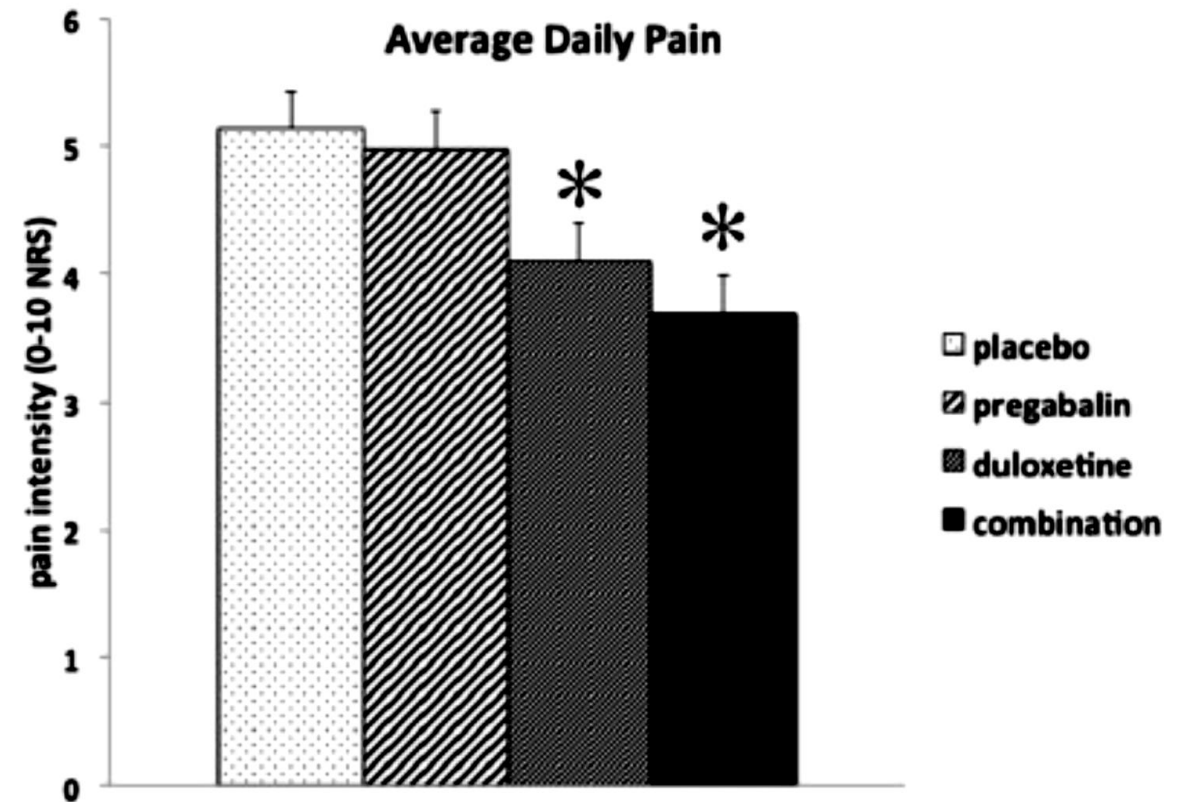
- 100 hasta açık etiketli faz da 50-400 mg/g tramadol
- Çift kör faz (n=69); tramadol (n=35) ve plasebo (n=34) randomize edildi
- Çift kör faz 6 hafta takip edildi
- Primer etkinlik için sonuç ölçümü ağrı iyileşmesindeki yetersizlikten dolayı ilacı bırakma zamanı
- Tramadol grubunda ilacı bırakma zamanı plasebodan anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0.001$)

Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial

Ian Gilron^{a,b,i,*}, Luis E. Chaparro^c, Dongsheng Tu^{d,e}, Ronald R. Holden^f, Roumen Milev^g, Tanveer Towheed^h, Deborah DuMerton-Shoreⁱ, Sarah Walkerⁱ

- Tek bir merkezden yapılmış, 4 periyodlu (her periyod 6 hafta) çapraz geçişli randomize kontrollü çift kör çalışma
- Pregabalin, Duloxetin, PG ve DL kombinasyonu ve plasebo
- Primer outcome son 24 saat içindeki ortalama ağrı şiddeti olarak değerlendirildi

- Kombinasyon-plasebo $p < 0.001$,
- Kombinasyon-pregabalin ($p < 0.001$)
- Duloksetin-plasebo $p < 0.001$
- Duloksetin-pregabalin $p < 0.003$
- Kombinasyon-duloksetin $p < 0.09$



META-ANALYSES

Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials

Young Ho Lee¹ · Gwan Gyu Song¹

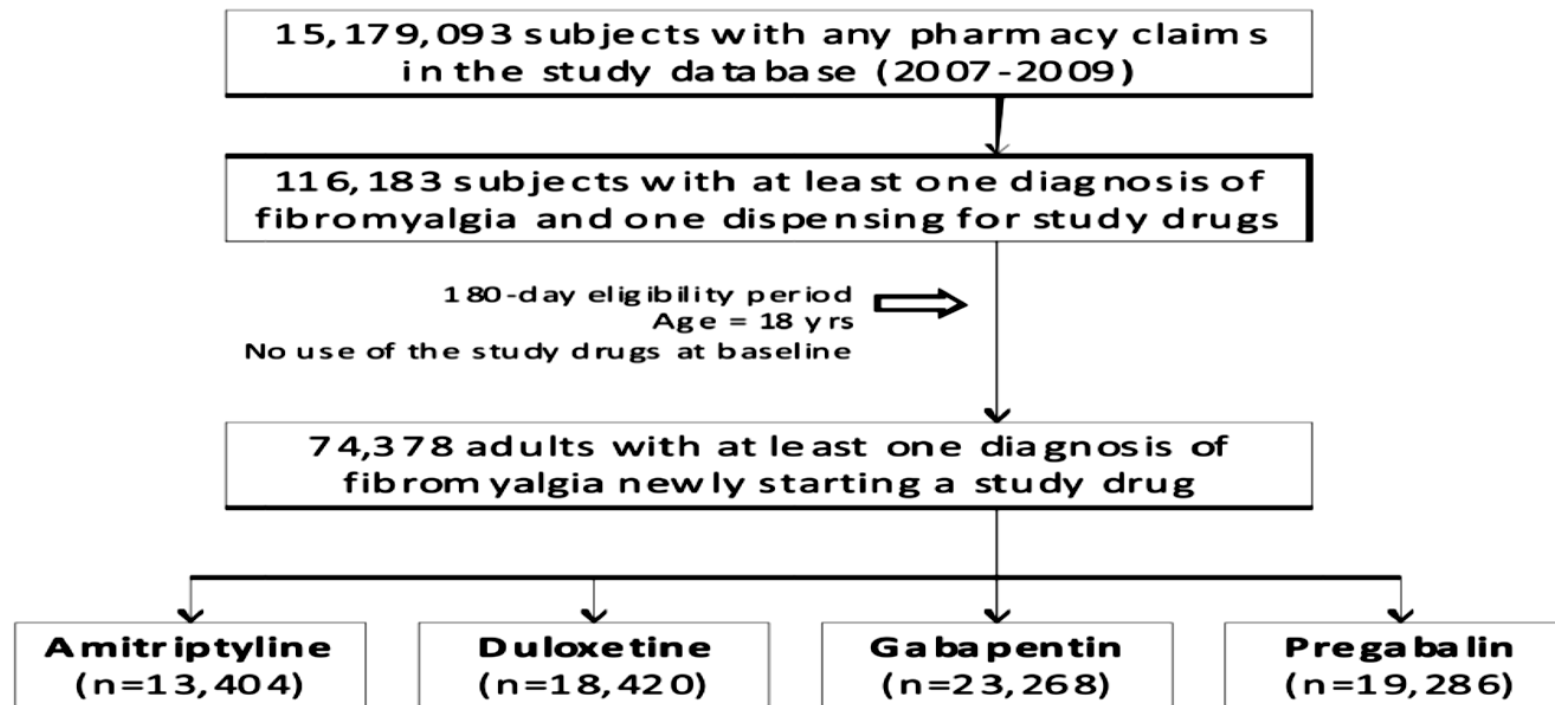
- 9 RKÇ, 5140 hasta, 8-14 hafta
- Bayesian network metaanalizi, birçok tedavi indirekt karşılaştırılması
- Duloxetin 60 mg, Pregabalin 300 mg, pregabalin 150 mg, Milnasipran 100 mg, Milnasipran 200 mg, plasebo
- Etkinlik ve güvenlilik
- Sonuç ölçekleri; ağrısı %30 dan fazla düzelen hasta sayısı
yan etkiden dolayı ilacı bırakan hasta sayısı

Sonuç

- Duloksetin 60 mg, Pregabalin 300 mg, Milnasipran 100 mg ve Milnasipran 200 mg plasebodan daha etkili
- Önerilen dozlarda bu ilaçlar arasında etkinlik ve güvenlik açısından belirgin bir fark yok

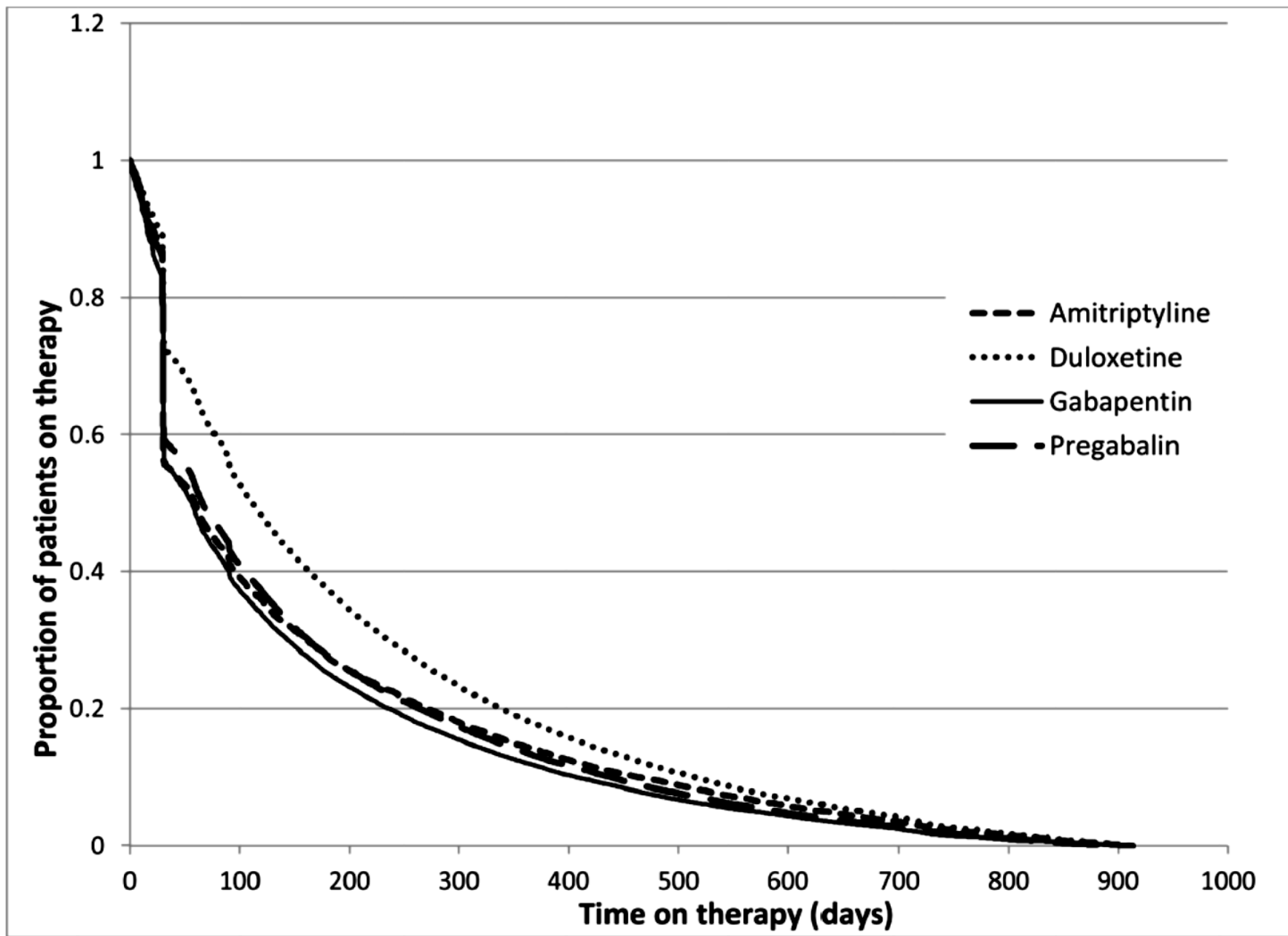
Clinical characteristics and medication uses among fibromyalgia patients newly prescribed amitriptyline, duloxetine, gabapentin or pregabalin

Seoyoung C. Kim, MD, MSCE^{1,2}, Joan E. Landon, MPH¹, and Daniel H. Solomon, MD, MPH^{1,2}



	Amitriptyline (n=13,404)	Duloxetine (n=18,420)	Gabapentin (n=23,268)	Pregabalin (n=19,286)
% or mean $\pm$ SD				
<i>Demographic characteristic</i>				
Age	47.5$\pm$12.7	47.6$\pm$11.7	50.8$\pm$12.8	50.0$\pm$11.8
Female	81	84	72	78
Follow-up period (d)	156 (198)	195 (206)	141 (180)	153 (187)
<i>Fibromyalgia-related conditions</i>				
Back pain	48	53	64	63
Headache	30	23	22	22
Depression	11	24	12	12
Anxiety	13	21	14	13
Abdominal Pain	5	4	3	4
Sleep disorder	16	19	16	17
<i>Other comorbidities</i>				
Comorbidity Index	0.5$\pm$1.0	0.5$\pm$1.0	0.8$\pm$1.3	0.7$\pm$1.2
Diabetes	10	11	18	14
Hypertension	29	30	38	35
Cardiovascular disease	5	5	8	7
Stroke	3	3	5	4
Inflammatory arthritis	10	12	12	15
Smoking	6	6	8	6
Obesity	5	6	7	6
Chronic kidney disease	2	2	3	2
Malignancy	4	4	7	6

	Amisulpride vs. duloxetine	Initiating duloxetine vs. gabapentin	Initiating pregabalin vs. gabapentin
Baş ağrısı Karın ağrısı Uyku bozukluğu AMİTRİPTİLİN	0.99 0.76 0.53		Abdominal ağrı Uyku bozukluğu İnflamatuvar artrit PREGABALİN
Headache	1.49 (1.42-1.57)		
Depression	0.86 (0.80-0.92)		
Anxiety	0.86 (0.80-0.92)		
Abdominal pain		1.18 (1.06-1.31)	1.19 (1.07-1.32)
Sleep disturbance		1.26 (1.20-1.33)	1.13 (1.07-1.19)
Other pain			
Comorbidities		0.84 (0.78-0.90)	0.84 (0.78-0.90)
Diabetes		0.95 (0.87-1.03)	0.95 (0.87-1.03)
Hypertension		0.89 (0.77-1.04)	0.91 (0.80-1.04)
Cardiovascular disease		0.90 (0.80-1.00)	0.84 (0.76-0.93)
Stroke	0.96 (0.85-1.08)		
Inflammatory arthritis	0.91 (0.85-0.98)		
Smoking	0.83 (0.76-0.91)	0.63 (0.58-0.68)	0.84 (0.78-0.90)
Obesity	0.89 (0.81-0.98)	0.95 (0.87-1.03)	0.95 (0.87-1.03)
Chronic kidney disease	1.00 (0.85-1.18)	0.89 (0.77-1.04)	0.91 (0.80-1.04)
Malignancy	0.82 (0.73-0.93)	0.90 (0.80-1.00)	0.84 (0.76-0.93)
Yaşlı hastalar Kadınlar Sigara içenlerde Kororbidite indeksi yüksek olanlar Sırt ağrısı Diyabet tanısı olanlar GABAPENTİN			Depresyon Anksiyete DULOKSETİN



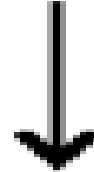
EXTENDED REPORT

EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia

G J Macfarlane,¹ C Kronisch,^{1,2} L E Dean,¹ F Atzeni,³ W Häuser,^{4,5} E Fluß,¹ E Choy,⁶
E Kosek,⁷ K Amris,⁸ J Branco,⁹ F Dincer,¹⁰ P Leino-Arjas,¹¹ K Longley,¹²
G M McCarthy,¹³ S Makri,¹⁴ S Perrot,¹⁵ P Sarzi-Puttini,¹⁶ A Taylor,¹⁷ G T Jones¹

- 9 öneri, sadece 3'ü literatür, çoğu uzman görüşü
- 2007 önerilerinden majör bir değişiklik yok
- İlaç dışı tedaviler başlangıç tedavisi olarak önerildi
- Bireyselleştirilmiş ilaç tedavileri

Severe pain / sleep disturbance



Pharmacotherapy

Severe pain

- Duloxetine
- Pregabalin
- Tramadol (or in combination with paracetamol)

Severe sleep problems

- Low dose amitriptyline
- Cyclobenzaprine or
- Pregabalin at night

Severe sleep problems

- Low dose amitriptyline
- Cyclobenzaprine or
- Pregabalin at night

EXTENDED REPORT

EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia

G J Macfarlane,¹ C Kronisch,^{1,2} L E Dean,¹ F Atzeni,³ W Häuser,^{4,5} E Fluß,¹ E Choy,⁶ E Kosek,⁷ K Amris,⁸ J Branco,⁹ F Dincer,¹⁰ P Leino-Arjas,¹¹ K Longley,¹² G M McCarthy,¹³ S Makri,¹⁴ S Perrot,¹⁵ P Sarzi-Puttini,¹⁶ A Taylor,¹⁷ G T Jones¹

- Amitriptilin (WF, %100)
- Antikonvulsanlar (PG;WF, %94, GP araştırma, %100)
- Cyclobenzaprin (WK, %75)
- Büyüme hormonu (SA, %75)
- Monoamin oksidaz inhibitörleri (WA, %100)
- NSAID (WA, %100)
- Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (WF,%100)
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (WA, %94)
- Sodyum Oksibat (SA, %94)
- Tramadol (WF, %100)

Değerlendirme

- Strong for (SF)
- Weak for (WF)
- Weak against (WA)
- Strong against (SA)

Table 3 Recommendations

Recommendation	Level of evidence	Grade	Strength of recommendation	Agreement (%)*
<i>Overarching principles</i>				
Optimal management requires pre-assessment of pain, function and condition where there is abnormal FM should take the form of a graded approach				100
Management of fibromyalgia should be a holistic approach, including non-pharmacological treatment modalities (e.g. exercise, cognitive behavioural therapy, depression), fatigue, sleep disturbance, and the patient. Initial management should be non-pharmacological				100
<i>Specific recommendations</i>				
Non-pharmacological management				
Aerobic and strengthening exercise			Strong for	100
Cognitive behavioural therapies			Weak for	100
Multicomponent therapies			Weak for	93
Defined physical therapies: acupuncture or hydrotherapy	Ia	A	Weak for	93
Meditative movement therapies (qigong, yoga, tai chi) and mindfulness-based stress reduction	Ia	A	Weak for	71–73
Pharmacological management				
Amitriptyline (at low dose)	Ia	A	Weak for	100
Duloxetine or milnacipran	Ia	A	Weak for	100
Tramadol	Ib	A	Weak for	100
Pregabalin	Ia	A	Weak for	94
Cyclobenzaprine	Ia	A	Weak for	75

*Percentage of working group scoring at least 7 on 0–10 numerical rating scale assessing agreement.

Amitriptilin
Duloksetin veya milnasipran
Tramadol
Pregabalin
Siklobenzaprin

EXTENDED REPORT

EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia

G J Macfarlane,¹ C Kronisch,^{1,2} L E Dean,¹ F Atzeni,³ W Häuser,^{4,5} E Fluß,¹ E Choy,⁶
E Kosek,⁷ K Amris,⁸ J Branco,⁹ F Dincer,¹⁰ P Leino-Arjas,¹¹ K Longley,¹²
G M McCarthy,¹³ S Makri,¹⁴ S Perrot,¹⁵ P Sarzi-Puttini,¹⁶ A Taylor,¹⁷ G T Jones¹

- Kortikostereoidler
- Güçlü opioidler
- Kanabinoidler
- Antipsikotikler

- Komite 'strong against'
- %100 anlaşma
- Etki açısından kanıt yok
- Yüksek yan etki/bağımlılık

TABLE 2: Comparison of major positive treatment recommendations of the three guidelines.

	Canada		Germany		Israel	
	Level of evidence	Strength of recommendation	Level of evidence	Strength of recommendation	Level of evidence	Strength of recommendation
Aerobic exercise	Ia	A	Ia	A	Ia	A
Amitriptyline	Ia	A	Ia	B	Ia	A
Anticonvulsants (gabapentin, pregabalin)	Ia	A	Ia	C	Ia	A
Balneotherapy	No comment		Ia	B	Ia	C
Cognitive-behavioral therapy	Ia	A	Ia	A*	Ia	A
Multicomponent therapy	Ia	A	Ia	A	Ia	A
SNRI (duloxetine, milnacipran)	Ia	A	Ia	B/C**	Ia	A
SSRI	Ia	A	Ia	C	Neither positive nor negative recommendation	
Tramadol	IIa	C	No comment***		IIa	B

* If combined with exercise; ** B in case of a comorbid depressive or generalized anxiety disorder; C in case without depressive or generalized anxiety disorder;

*** In case of only one RCT with positive results, no recommendation was given.

SNRI: serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SSRI: serotonin reuptake inhibitors; TCA: tricyclic antidepressant.

A: strong recommendation: the intervention should be offered to most of the patients.

B: recommendation: the intervention may be offered to the majority of patients. the intervention may not be offered to a substantial minority of the patients.

C: open recommendation: the intervention can be offered to a minority patients.

Kanıtlara göre Fibromiyalji de ilaç tedavisi

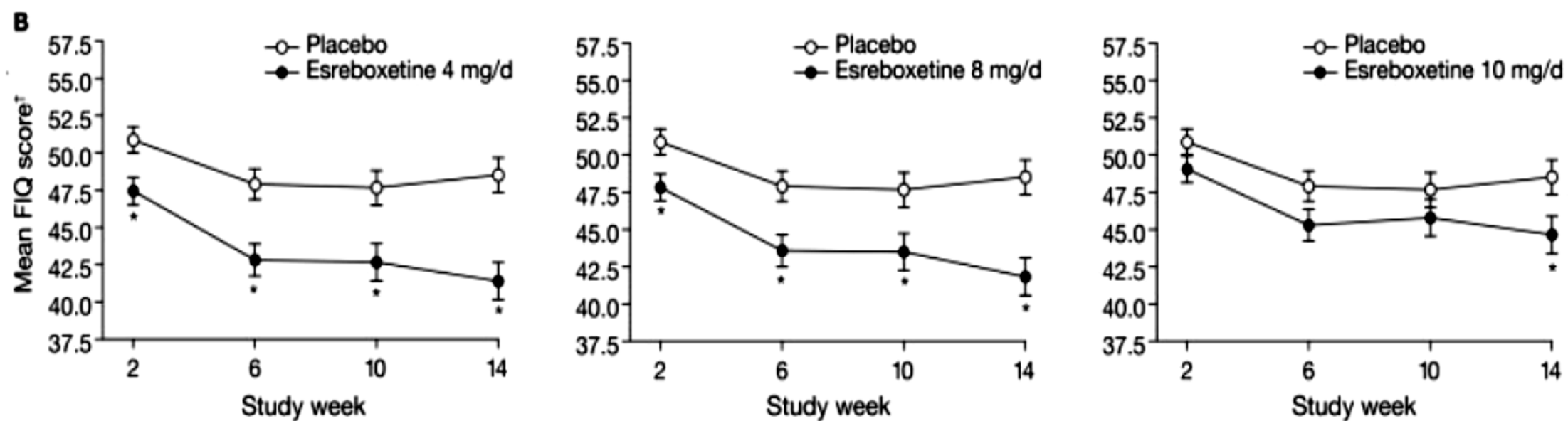
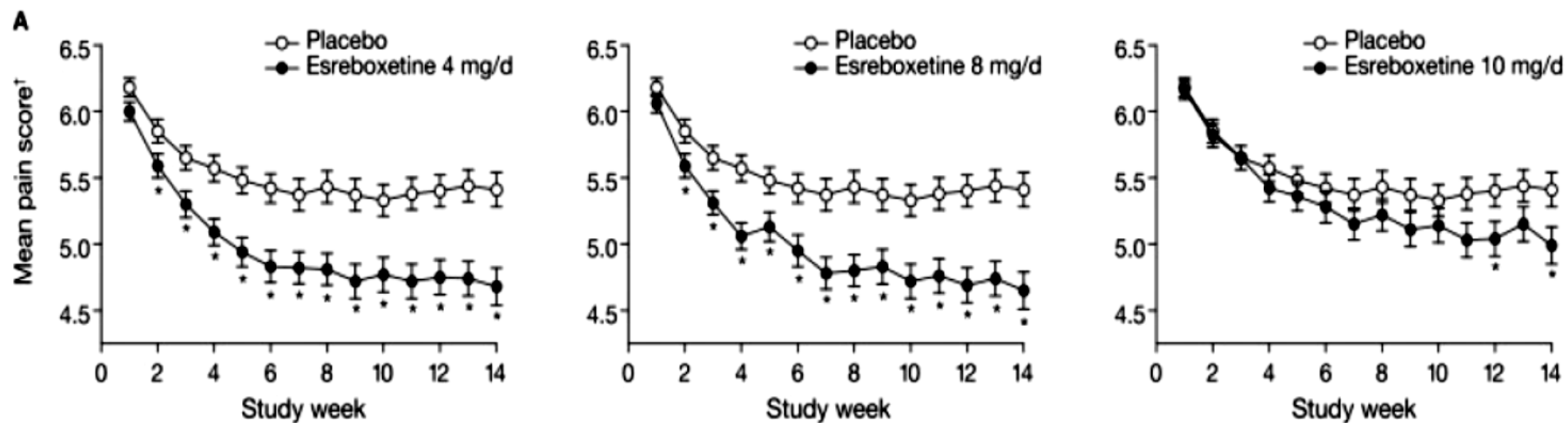
İlaç	Doz	Fibromiyalji de etki	Yan etkiler
Pregabalin*	300-450 mg/g (2x75-225 mg/gün)	Ağrı uyku ve yorgunlukta düzelme	Hafif sedasyon, diğer ilaçlarla kombine kullanıma uygun
Duloksetin*	30-60 mg/gün 2x60 mg/gün	Ağrı, uyku, yorgunlukta kısa dönem düzelme	Yüksek insidansda yan etki nedeniyle düşük tolerans
Milnacipran*	100 mg/gün (2x50 mg)	Ağrı uyku ve yorgunlukta düzelme	Bulantı, baş ağrısı, konstipasyon, hipertansiyon, nöbet, hepatotoksisite ve intihar riski
Amitirptilin	10 mg/gün 25-50 mg/gün	Ağrı ve uykuda kısa süreli düzelme	Antikolinergik, antihistaminik, antiadrenaljik yan etkiler

Safety and Efficacy of Esreboxetine in Patients With Fibromyalgia

A Fourteen-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled,
Multicenter Clinical Trial

Esreboksetin

- Selektif nonepinefrin reuptake inhibitörüdür
- Reboxetin'nin aktif enantiyomeridir.
- Noradrenalinin inen ağrı yolağında ağrıyı baskılayıcı özelliği belirgindir
- Randomize, çift-kör, çoklu dozlarda, plasebo- kontrollü, paralel grup çalışması
- Esreboksetin 4 mg/8 mg/10 mg ve plasebo



Esreboksetin

- Fibromiyalji de ağrı ve fonksiyonu belirgin olarak iyileştirici
- Yan etkileri uykusuzluk, kabızlık, ağız kuruluğu, mide bulantısı ve baş dönmesi
- Yan etkiden dolayı ilaç kesme (%18, plasebo da %6)
- Yan etkiler dozla ilişkisiz
- Sonuç da Esreboksetin dozla ilişkisiz etkinlik görüldüğü için yan etkiler açısından en düşük dozla devam edilmesi önerildi

SONUÇ

- Fibromiyalji sendromunun tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.
- Tedavide kullanılan farmakolojik ajanlar çok çeşitlidir ancak sınırlı sayıda kanıt düzeyi yüksek ilaç bulunmaktadır.
- FDA den onay almış sadece 3 ilaç vardır: Pregabalin, Duloksetin, Milnasipran
- Multidisipliner yaklaşımla farmakolojik ajanları, nonfarmakolojik yöntemler ile kombine kullanmak en doğru yaklaşım olacaktır.

TEŞEKKÜRLER.....