



A D A P T E D F O R E U R O P E A N N U R S E S B Y E O N S

# Perifere Neuropathie

Improving symptom management in cancer care  
through evidence based practice





## Welkom bij de Euro-PEPs

---

De European Oncology Nursing Society presenteert met genoegen de eerste serie "Putting Evidence into Practice"-richtlijnen ter verbetering van de zorg voor kankerpatiënten in Europa.

Verbetering van de patiëntenzorg is een doorlopend proces. Er bestaat een kloof tussen de beschikbare kennis en wat daarvan ook daadwerkelijk in de praktijk wordt gebracht. Deze kenniskloof manifesteert zich in slechte of onjuiste zorg waar kankerpatiënten de dupe van worden. Onderzoeksresultaten laten zien dat er verschillende redenen zijn waarom verpleegkundigen die meest recente kennis niet gebruiken.

Allereerst is onderzoek vaak moeilijk te begrijpen en is de hoeveelheid gepubliceerd werk overweldigend. Ten tweede wordt vaak gedacht dat men over onvoldoende expertise beschikt om die kennis te kunnen interpreteren. Al zouden we maar een fractie van wat we weten over omgaan met symptomen in de praktijk brengen, dan zouden de ervaringen van de patiënten sterk verbeterd worden.

Deze Euro PEP is ontwikkeld in samenwerking met de Oncology Nursing Society en wordt gefinancierd door de Europese Commissie als onderdeel van de Europese Action Against Cancer. Velen hebben, zowel in Europa als in de VS, bijgedragen aan de ontwikkeling en de deskundige evaluatie van deze documenten. EONS dankt hen voor hun toewijding en hun grote inspanningen.

Deze documentatie voorziet u van een beknopte samenvatting van de vergaarde kennis, een synthese van patiëntenbeoordelingen, een samenvatting van de op deze kennis gebaseerde ingrepen en meningen van experts om u bij te staan bij het interpreteren van de Europese normen. Ook vindt u in de documentatie de nodige referenties en bronmateriaal. Misschien wilt u deze richtlijnen aanpassen voor uw eigen werkomgeving. Hierbij is het dan goed te weten dat de PEPs u de zekerheid geven dat deze richtlijnen in 2012 grondig zijn geëvalueerd in een rigoureuus proces door vooraanstaande deskundigen en artsen.

Namens het evaluatieteam kunnen we met vertrouwen stellen dat deze informatie, samen met uw inspanningen en toewijding om uw praktijk te verbeteren, eraan zal bijdragen om op basis van wetenschappelijke inzichten betere resultaten te behalen voor de patiënt.

Wij wensen u veel succes toe!

Sara Faithfull, voorzitter EPAAC-project  
Anita Marguiles, PEP-voorzitter

---

## INHOUD

---

Introductie tot de onderdelen	page 5
Hoe gebruik je deze handleiding	page 6
 Kort overzicht	page 8
 Meningen van deskundigen	page 10
 Beoordelingsinstrumenten	page 12
 Definities	page 14
 References	page 16
 Evidence tables	(See separate section)

Putting Evidence into Practice (PEP) resources (evidence syntheses and weight of evidence categorization) are the work of the Oncology Nursing Society (ONS). Because translations from English may not always be accurate or precise, ONS disclaims any responsibility for inaccuracies in words or meaning that may occur as a result of the translation.

© European Oncology Nursing Society (2012). Authorized translation and adaptation of the English edition © 2009-2011 and open-access web materials by the Oncology Nursing Society, USA. This translation and adaptation is published and distributed by permission of the Oncology Nursing Society, the owner of all rights to publish and distribute the same.

This publication arises from the European Partnership for Action Against Cancer Joint Action, which has received funding from the European Union, in the framework of the Health Programme.



# Introductie tot de Onderdelen



## Kort overzicht

Een kort overzicht (Quick View) toont een uiterst beknopte samenvatting van de ONS PEP-bronnen, waarvan u in de cursusdocumentatie een volledig uitgeschreven versie vindt. De ONS PEP-informatie over dit onderwerp en de beschrijving van de verschillende kenniscategorieën is beschikbaar via <http://www.ons.org>.



## Meningen van deskundigen

Meningen van experts (Expert Opinion): ingrepen met een laag risico die (1) consistent zijn met degelijke klinische praktijk, (2) aangeraden worden door een expert in een collegiaal getoetste publicatie (tijdschrift of hoofdstuk in een boek) en (3) waarover een beperkte hoeveelheid kennis voorhanden is. Een expert is een persoon met door collega's getoetste publicaties in een tijdschrift op het betreffende vakgebied.



## Beoordelingsinstrumenten

In het algemeen kunnen met geen enkele methode alle elementen van een bepaald symptoom gemeten worden. De keuze van de methode hangt dus zowel af van het doel van de beoordeling als van de mate van belasting voor arts en patiënt. De meeste symptomen zijn subjectieve ervaringen en dus is zelfrapportage de betrouwbaarste meetmethode.



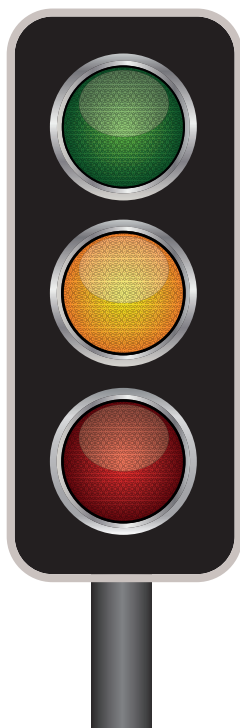
## Definities

In de documentatie is het misschien nodig de verschillende termen nader uit te leggen zodat het een beter begrip ervan kan leiden tot verbetering van de resultaten van de gekozen ingrepen. De volgende definities zijn zo opgesteld dat ze aansluiten bij de inhoud van de verschillende PEP-documenten.

## Hoe gebruik je deze handleiding

- Bekijk het Euro - PEP materiaal en ga na of het van toepassing kan zijn in uw eigen praktijk en op de situatie van uw patiënten.
- Evalueer voor iedere patiënt het de relevante klinische proble(e)m(en) grondig. Voorbeelden van evaluatie-instrumenten zijn te vinden in de samenvattingen van op feitelijke kennis gebaseerde metingen die te vinden zijn in de hoofdstukken over de verschillende PEP-onderwerpen.
- Identificeer ingrepen waarover de meeste kennis bestaat dat ze doelmatig en doeltreffend zijn en neem die op in het zorgplan. Houd hierbij rekening met de voorkeuren en levenswijze van de patiënt alsmede met de kosten en de beschikbaarheid van de betreffende ingrepen.
- Beoordeel de respons van de patiënt op de ingrepen en leg dit vast. Overweeg, als dat nodig mocht zijn, andere ingrepen waarover veel feitelijke kennis bestaat.
- Leer patiënten dat de zorg die zij ontvangen, gegeven wordt op basis van de best beschikbare kennis van dat moment.
- De Weight of Evidence Table (het verkeerslicht) geeft aan hoe de kennis gewogen is.

Aangepast voor Euro PEP Resources uit [www.ons.org/Research/PEP](http://www.ons.org/Research/PEP)



### Groen = VOORUIT!

Het bewijs ondersteunt de overweging om deze interventies in de praktijk te brengen

### Geel = VOORZICHTIG!

Er is onvoldoende bewijs om te kunnen zeggen dat deze interventies effectief zijn of niet.

### Rood = STOP!

Het bewijs duidt erop dat deze interventies ineffectief of mogelijk schadelijk zijn.

### Aanbevolen voor gebruik

Interventies waarvan de effectiviteit is aangetoond door overtuigend bewijs uit zorgvuldig opgezette onderzoeken, door meta-analyses of systematische reviews en waarvan verwacht wordt dat de eventuele nadelige effecten niet opwegen tegen de voordelen ervan.

### Waarschijnlijk effectief

Interventies waarvan de effectiviteit is aangetoond met een enkel grondig uitgevoerd, gecontroleerd onderzoek, door consistent ondersteunend bewijs uit goed opgezette, gecontroleerde onderzoeken met kleine steekproeven of door wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen die gesteund worden door meningen van experts.

### Voordelen afgewogen tegen nadelige effecten

Interventies waarvoor en patiënten een afweging moeten maken van voor- en nadelen overeenkomstig hun privéomstandigheden en prioriteiten.

### Effectiviteit niet vastgesteld

Interventies waarvoor momenteel onvoldoende of tegenstrijdige gegevens of gegevens van onvoldoende kwaliteit bestaan zonder dat er duidelijke aanwijzingen zijn voor nadelige effecten.

### Effectiviteit onwaarschijnlijk

Interventies waarvan ontbreken van effectiviteit is aangetoond door negatief bewijs uit een enkel grondig uitgevoerd, gecontroleerd onderzoek, door consistent ondersteunend negatief bewijs uit goed opgezette, gecontroleerde onderzoeken met kleine steekproeven of door wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen die gesteund worden door meningen van experts.

### Niet aanbevolen voor gebruik

Interventies waarvoor het ontbreken van effectiviteit of de schadelijkheid is aangetoond door overtuigend bewijs uit zorgvuldig opgezette onderzoeken, meta-analyses of systematische reviews of interventies waarvan de kosten, de belasting of de schadelijkheid waarmee de interventie gepaard gaat groter zijn dan het verwachte voordeel ervan.

# Perifere Neuropathie

## Kort Overzicht

### Definitie en incidentie:

*Perifere neuropathie* is een disfunctie van de perifere, motorische, sensorische en autonome neuronen leidend tot perifere neuropathische tekenen en symptomen. Afhankelijk van het toegediende middel en de dosis kunnen 50-90% van de patiënten die platina- of taxaanbevattende medicatie toegediend krijgen, hier last van hebben. Afhankelijk van de dosis hebben tot 50% van alle patiënten die Vincristine krijgen, hier last van. Andere medicatie zoals bv. bortezomib, thalidomide, Ixabepilon, zijn middelen die ook perifere neuropathie kunnen veroorzaken.

### Aanbevolen voor gebruik

Er bestaan hiervoor op dit moment, september 2012, geen wetenschappelijk onderbouwde interventies

### Waarschijnlijk effectief

Een combinatie van gabapentine & opioïde tegen neuropathische pijn per september 2012

### Voordelen afgewogen tegen nadelige effecten

Er bestaan hiervoor op dit moment, september 2012, geen wetenschappelijk onderbouwde interventies





### Effectiviteit niet vastgesteld

#### Preventieve interventies

- Amifostine
- Amitriptyline
- Infusie met calcium en magnesium
- Carbamazepine
- Gabapentine-monotherapie
- Glutamine
- Glutathion
- Pregabaline
- Vitamine E

#### Behandelingsinterventies

- Acetyl-L-carnitine
- Amitriptyline
- Infusie met calcium en magnesium
- Cannabis (Cannabinoïden)\*
- Nortriptyline
- Pregabaline

\*Het gebruik van cannabinoïden / cannabis is in veel Europese landen niet toegestaan.

### Effectiviteit onwaarschijnlijk

- Lamotrigine.

### Niet aanbevolen voor gebruik

- Recombinante menselijke leukemieremmende factor (RHU LIF)

## Meningen van Deskundigen

### Interventies met weinig risico die

- consistent zijn met goede klinische praktijken,
- gesuggereerd worden door een expert in een peer-reviewed publicatie (tijdschrift of hoofdstuk in een boek) en
- waarvoor een beperkte hoeveelheid bewijs bestaat.

**Een expert is een persoon die artikelen geschreven heeft die verschenen zijn in een peer-reviewed tijdschrift in het betreffende kennisgebied.**

- Leer patiënten tekenen en symptomen van perifere neuropathie te herkennen en instrueer patiënten om deze te rapporteren aan hun zorgverleners zodra zij of hun families deze opmerken
  - tintelingen, ongevoeligheid, pijn.
- Bekijk de manier waarop patiënten lopen (de tred) als ze een kamer binnenkomen
- Beoordeel de kans op vallen, speciaal bij oudere patiënten
- Leer patiënten strategieën om voor hun persoonlijke veiligheid te zorgen zoals
  - met behulp van zorgvuldige visuele waarneming
  - het verwijderen van losse kleedjes
  - het verwijderen van rommel uit doorgangen en kamers
  - het gebruiken van antislipmatjes in douche en badkamer
  - het gebruik van een wandelstok of rollator als de tred onvast is
- Help patiënten bij het vinden van oplossingen om te gaan met veranderingen/ problemen in hun dagelijkse leven.
  - aankleden (knopen, ritsen, veters, etc.)



- persoonlijke hygiëne (tandenborstels, kammen, scheerapparaten, etc.)
- huishoudelijke taken (naaien, afwassen, eten bereiden, etc. )
- Help patiënten bij het vinden van oplossingen voor hun problemen op het werk
  - handigheid met hun vingers bij het gebruiken van een computer, veiligheid bij het werken met gereedschap
- leer patiënten de principes van goede voetverzorging waaronder het controleren van de voeten en het belang van het dragen van goed passende schoenen
- leer patiënten om de kans te minimaliseren op ischemische of thermale verwondingen van hun ledematen
  - watertemperatuur van hun geiser of boiler verlagen om brandwonden te voorkomen
  - controleren hoe hun verwarming staat ingesteld
  - controleren van handen en voeten op zweren of blaren
- licht patiënten die oxaliplatin toegediend krijgen in over dysesthesie ten gevolge van blootstelling aan lage temperaturen en hoe dit te vermijden
- leer strategieën om symptomen van autonome dysfunctie te voorkomen zoals het laten hangen van de benen voor het opstaan en genoeg drinken.

Raadpleeg voor informatie over neuropathische pijn de PEP-pijnhulplijn.

## Beoordelingsinstrumenten

Een basisbeoordeling van de perifere neuropathie is belangrijk voordat begonnen wordt met chemotherapie met oorzakelijke geneesmiddelen. Beoordelingen op gezette tijden maken het mogelijk de veiligheid en comfort van de patiënt na te gaan.

<b>Tabel 15.1. Basisbeoordeling voor door chemotherapie veroorzaakte perifere neuropathie</b>		
<b>Beoordeling</b>	<b>Ja</b>	<b>Nee</b>
Voorgeschiedenis van diabetes		
Artritis of een andere aandoening van het bindweefsel		
Perifere vasculaire aandoeningen		
Chronisch alcoholgebruik		
Voorgeschiedenis van HIV/AIDS		
Voorgeschiedenis van blootstelling aan chemicaliën		
Voorgeschiedenis van eerdere neurotoxische chemotherapie		
Taxanen (paclitaxel, docetaxel, nanopartikel albumine paclitaxel)		
Epothilonen (ixebepilon)		
Vinca-alkaloiden (vincristine, vinblastine, vinorelbine)		
Platinaverbindingen (cisplatina, carboplatina, oxaliplatine)		
Angiogeneseremmers (thalidomide)		
Proteosoomremmers (bortezomib)		
Huidige neuropathiesymptomen: Sensorisch (ongevoeligheid en tintelingen, brandende of stekende pijn in handen of voeten, verminderde reflexen)		
Controleer de medicatielijst (recepten, vrij verkrijgbaar en vitamines/kruiden)		
Pertinente uitkomsten van lichamelijk onderzoek		
Gevoel voor trillingen met een stemvork		
Positiezin		
Reflexen van de diepe pezen		
Huidgevoel		
Spiersterkte		
Loop/balans		
<i>Opmerking: Gebaseerd op informatie van Visovsky &amp; Daly, 2004; Wickham, 2007; Wilkes, 2004</i>		

**Beoordelingsinstrument neurotoxiciteit****Instructies voor de patiënt**

Geef op de schaal hieronder door het omcirkelen van één getal per regel aan in welke mate iedere bewering in de afgelopen zeven dagen op u van toepassing is geweest.

0 = totaal niet

1 = een klein beetje

2 = enigszins

3 = redelijk

4 = uitermate

Mijn handen zijn ongevoelig of tintelen	0	1	2	3	4
Mijn voeten zijn ongevoelig of tintelen	0	1	2	3	4
Ik heb een vreemd gevoel in mijn handen	0	1	2	3	4
Ik heb een vreemd gevoel in mijn voeten	0	1	2	3	4
Ik heb gewrichtspijn en spierkramp	0	1	2	3	4
Alles voelt slap	0	1	2	3	4
Ik hoor slecht	0	1	2	3	4
Mijn oren piepen of suizen	0	1	2	3	4
Ik heb moeite met knopen open- en dichtmaken	0	1	2	3	4
Ik heb moeite de vorm van kleine dingen te voelen als ik ze vasthoud	0	1	2	3	4
Ik kan slecht lopen	0	1	2	3	4

**Naast deze middelen:**

- moeten patiënten gevraagd worden welke invloed deze bijwerking op hun dagelijkse leven heeft
- moeten patiënten die met Oxaliplatin behandeld worden, onderzocht worden op door koude veroorzaakte symptomen.

Uit: Putting Evidence into Practice Oncology Nursing Society Ed. L. Eaton, J. Tipton, 2010

# Perifere Neuropathie Lijst met Definities

## Acetyl-L-carnitine

Acetyl-L-carnitine ( $\gamma$ -trimethyl- $\beta$ -acetylbutyrobetaine, ALC) is de acylester van carnitine en is het belangrijkste acetylcarnitine in menselijk weefsel. ALC is aanwezig in het hele centrale en perifere zenuwstelsel en speelt een essentiële rol in het oxideren van vrije vetzuren. Ook is aangetoond dat ALC neurobeschermende eigenschappen bezit. (Flatters, Xaio, & Bennett, 2006)

## Acupunctuur

De Chinese praktijk van het op bepaalde plaatsen perforeren van de huid met fijne naalden met name om ziektes te genezen of pijn te verlichten. Deze procedure wordt uitgevoerd door een gekwalificeerde acupuncturist (US National Library of Medicine, 2003)

## Alfalipoïdezuur

Een intraveneuze infusie van een oplossing van trometamolzuur die 600 mg alfalipoïdezuur bevat (Ziegler, Nowak, Kempler, Vargha, & Low, 2004)

## Amifostine

Amifostine, een celbeschermend middel, is een organisch thiofosfaat dat na defosforylatie door alkalische fosfatase actief wordt en dan in normaal weefsel chemotherapeutica neutraliseert zodat het cellulaire DNA en RNA niet worden beschadigd (Wilkes, & Barton-Burke, 2005).

## Capsaïcine

Door chemotherapie veroorzaakte perifere neuropathie wordt geacht op te treden als het eindresultaat van neurotoxische chemotherapeutische en biotherapeutische middelen die de zenuwen direct beschadigen door

het inactiveren van bepaalde componenten die nodig zijn om de metabole activiteit van axonen te behouden. De langere en grotere distale axonen worden het eerst aangetast hetgeen leidt tot onderbreking van het transport in die axonen en degeneratie van gemyeliniseerde zenuwvezels en ongemyeliniseerde axonen (Postma, & Heimans, 2000)

## Epothilonen

Epothilonen zijn een nieuwe groep antimicrotubulaire middelen die verkregen worden uit de mycobacterie *Sorangium cellulosum*. Ixabepilon is een non-taxaan en microtubuli-stabiliserend epothilon-analogon. (Lee et al., 2006).

## Lichamelijke oefening

Lichamelijke activiteit die gepland, gestructureerd en repetitief van aard is en die leidt tot verbetering of op peil houden van een of meer facetten van de lichamelijke fitheid (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985)

## Glutamine

Een kristallijn aminozuur ( $C_5H_{10}N_2O_3$ ) dat zowel in vrije vorm voorkomt als in eiwitten van planten en dieren en dat door hydrolyse uiteenvalt in glutaminezuur en ammoniak. (US National Library of Medicine, 2003)

## Gluthation

Een peptide ( $C_{10}H_{17}N_3O_6S$ ) opgebouwd uit één van elk van de aminozuren glutamine, cysteïne en glycine, dat voorkomt in veel planten- en dierenweefsels en een belangrijke rol speelt in biologische oxidatie-reductieprocessen en als een co-enzym. (US National Library of Medicine, 2003)



### Hoge frequentie

Een procedure waarbij elektrodes op de huid boven spieren worden geplaatst met een stroombron die pulsen genereert.

### Externe spierstimulering

van < 350 mA, <70V. De intensiteit wordt zo afgesteld dat het geen pijn doet of zich een onaangename paresthesie ontwikkelt (Reichstein, Labrenz, Ziegler, & Martin, 2005).

### Lamotrigine

Een anti-epileptisch middel dat de werking van neuronale natriumkanalen remt waardoor de afgifte van prikkelende neurotransmitters afneemt (Lees & Leach, 1993).

### Nortriptyline

Een tricyclisch antidepressivum dat de heropname van neurotransmitters door het neuronale membraan blokkeert waarmee de hoeveelheid beschikbaar serotonine en norpinefrine in het centrale zenuwstelsel toeneemt waardoor hun werking versterkt wordt. (Wilkes & Barton-Burke, 2005)

### Perifere neuropathie

Perifere neuropathie is een dysfunctie van de perifere, sensorische en autonome neuronen leidend tot perifere neuropathische tekenen en symptomen. (Postma & Heimans, 2000)

### Lichamelijke activiteit

Ieder soort lichamelijke beweging teweeggebracht door de spieren van het skelet, leidend tot verbruik van calorieën. (Caspersen, Powell & Christenson, 1985) Lichamelijke activiteit heeft drie aspecten: duur, frequentie en intensiteit.

### Gepulste infraroodtherapie (ook "anodyne" therapie genaamd)

Een procedure waarbij flexibele kussentjes op de huid van de betreffende ledematen worden geplaatst, te weten op de bovenkant en de onderkant van de voet en op de voor- en achterkant van het been boven de enkel. Kussentjes met daarin gallium-arsenide diodes deze geven pulsen nabij-infrarood licht af om de bloedsomloop te versterken door het verwijden van slagaders en aders (Leonard, Farooqi & Myers, 2004; Prendergast, Miranda & Sanchez, 2004)

### Recombinante menselijke leukemie inhibitiefactor (LIF)

LIF maakt deel uit van de gp130-groep cytokines. Signalering via de LIF-receptor leidt tot veranderingen van de genexpressie, proliferatie en regeneratie van neuronen. De LIF-expressie neemt toe in respons op neuronale insulten en er bestaan aanwijzingen die suggereren dat LIF zenuwbeschermend werkt in perifere neuropathiemodellen (Davis, Kiers, MacGregor, Quinn, Arezo, Green et al., 2005)

### Stimulering van ruggenmerg

Gebruik van elektrische pulsen waarvoor elektrodes geplaatst worden in de epidurale ruimte om energiepulsen aan het ruggenmerg of in de buurt van de gewenste zenuwuiteinden af te geven (Cata, Cordella, Burton, Hassenbusch, Weng & Dougherty, 2004)

### TENS

Een procedure waarbij elektrodes op de huid boven spieren of zenuwen worden geplaatst met een stroombron die pulsen genereert van <70mA. (Forst, Nguyen, Forst, Disselhoff, Pohlmann & Pflutzner, 2004)

## References

- Amara, S. (2008). Oral glutamine for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *The Annals of Pharmacotherapy*, 42(10), 1481-1485. doi:10.1345/aph.1L179.
- Ang, C. D., Alviar, M. J., Dans, A. L., Bautista-Velez, G. G., Villaruz-Sulit, M. V., Tan, J. J., Roxas, A. A. (2008). Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), (3)(3), CD004573. doi:10.1002/14651858.CD004573.pub3.
- Arai, Y. C., Matsubara, T., Shimo, K., Suetomi, K., Nishihara, M., Ushida, T., Arakawa, M. (2010). Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine. *Journal of Anesthesia*, 24(3), 407-410. doi:10.1007/s00540-010-0913-6.
- Argyriou, A.A., Chroni, E., Koutras, A., Ellul, J., Papapetropoulos, S., Katsoulas, G., et al. (2005). Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy. *Neurology*, 64(1), 26–31.
- Ashton, J. C., & Milligan, E. D. (2008). Cannabinoids for the treatment of neuropathic pain: clinical evidence. *Current Opinion in Investigational Drugs* (London, England : 2000), 9(1), 65-75.
- Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC ( 2011 ) Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds *Cochrane Database Syst Rev*.Feb 16;(2):CD005228. (Europe).
- Bennett, M.I. (2001). The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 92(1-2), 147–157.
- Bennett, M.I., Attal, N., Backonja, M.M., et al. (2007). Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*, 127, 199-203.
- Beijers AJ, Jongen JL, Vreugdenhil G. (2012) Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies. *Neth J Med*. Jan;70(1):18-25.
- Bianchi, G., Vitali, A., Ravaglia, S., Capri, G., Cundari, S., Zanna, C., et al. (2005). Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel or cisplatin induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. *European Journal of Cancer*, 41(12), 1746–1750.
- Cascinu, S., Catalano, V., Cordella, L., Labianca, R., Giordani, P., Baldelli, A.M., et al. (2002). Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 20(16), 3478–3483.
- Cascinu, S., Cordella, L., Del Ferro, E., Fronzoni, M., & Catalana, G. (1995). Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 13(1), 26–32.
- Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Mattavelli L, Susani E, Alberti P, Cortinovis D, Bidoli P. (2010) Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer*. Feb;46(3):479-94.
- Chay WY, Tan SH, Lo YL, Ong SY, Ng HC, Gao F, Koo WH, Choo SP. (2010)Use of calcium and magnesium infusions in prevention of oxaliplatin induced sensory neuropathy. *Asia Pac J Clin Oncol*. Dec;6(4):270-7. doi: 10.1111/j.1743-7563.2010.01344.x.
- Davis, I.D., Kiers, L., MacGregor, L., Quinn, M., Arezo, J., Green, M., et al. (2005). A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhuLIF, emfilermin, AMg424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clinical Cancer Research*, 11(5), 1890–1898.
- Eckel, F., Schmelz, R., Adelsberger, H., Erdmann, J., Quasthoff, F., & Lersch, C. (2002). [Prevention of oxaliplatin-induced neuropathy by carbamazepine. A pilot study]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 127(3), 78–82.
- Gamelin, L., Boisdron-Celle, M., Delva, R., Geurin-Meyer, V., Ifrah, N., Morel, A., et al. (2004). Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: A retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 10(12, Pt. 1), 4055–4061.
- Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA, Kugler JW, Silberstein PT, Dentchev T, Wender DB, Novotny PJ, Chitale U, Alberts SR, Loprinzi CL. (2011) Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol*. Feb 1;29(4):421-7.
- Hammack, J., Michalak, J., Loprinzi, C., Sloan, J., Novotny, P., Soori, G., et al. (2002). Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum–induced peripheral neuropathy. *Pain*, 98(1–2),195–203.
- Hilpert, F., Stahle, A., Tome, O., Burges, A., Rossner, D., Spatke, K., et al. (2005). Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy - A double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Supportive Care in Cancer*, 13(10), 797–805.
- Kadiroglu, A. K., Sit, D., Kayabasi, H., Tuzcu, A. K., Tasdemir, N., & Yilmaz, M. E. (2008). The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 22(4), 241-245. doi:10.1016/j.jdiacomp.2007.03.010.



- Kautio, A. L., Haanpaa, M., Leminen, A., Kalso, E., Kautiainen, H., & Saarto, T. (2009). Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Research*, 29(7), 2601-2606.
- Keskinbora, K, Pekel, A. F., & Aydinli, I. (2007). Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: A randomized open trial. *Journal of Pain and Symptom Management*, 34, 183-189.
- Knijf N, Tol J, Koopman M, Werter MJ, Imholz AL, Valster FA, Mol L, Vincent AD, Teerenstra S, Punt CJ. (2011) The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*. Feb;47(3):369-74.
- Maestri, A., De Pasquale Ceratti, A., Cundari, S., Zanna, C., Cortesi, E., & Crino, L. (2005). A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Tumori*, 91(2), 135-138.
- Moore, D., Donnelly, J., McGuire, W.P., Almadrones, L., Cella, D.F., Herzog, T.J., et al. (2003). Limited access trial using amifostine for protection against cisplatin and three hour paclitaxel-induced neurotoxicity: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 21(22), 4207-4213.
- National Comprehensive Cancer Network ( 2011) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain [v2.2011].
- Noto, C., Pappagallo, M., & Szallasi, A. (2009). NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Current Opinion in Investigational Drugs (London, England : 2000)*, 10(7), 702-710.
- Openshaw, H., Beamon, K., Synold, T.W., Lougmate, J., Slatkin, N.E., Doroshaw, J.H., et al. (2004). Neurophysiological study of peripheral neuropathy after high-dose paclitaxel: Lack of neuroprotective effect of amifostine. *Clinical Cancer Research*, 10(2), 461-467.
- Rao, R.D., Flynn, P.J., Sloan, J.A., Wong, G.Y., Novotny, P., Johnson, D.B., et al. (2008). Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A phase 3 randomized, double blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer*, 112(12), 2802-2808.
- Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Stadtmauer, E. A., Facon, T., Harousseau, J. L., San Miguel, J. (2009). Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *British Journal of Haematology*, 144(6), 895-903. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07573.x.
- Saif, M. W., Syrigos, K., Kaley, K., & Isufi, I. (2010). Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Research*, 30(7), 2927-2933.
- Silver, M., Blum, D., Grainger, J., Hammer, A. E., & Quessy, S. (2007). Double-blind, placebo-controlled trial of lamotrigine in combination with other medications for neuropathic pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 34(4), 446-454. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.12.015.
- Simpson, D. M., Estanislao, L., Brown, S. J., & Sampson, J. (2008). An open-label pilot study of high-concentration capsaicin patch in painful HIV neuropathy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 35(3), 299-306. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.04.015.
- Smyth, J.F., Bowman, A., Perren, T., Wilkinson, P., Prescott, R.J., Quinn, K.J., et al. (1997). Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: Results of a double-blind, randomized trial. *Annals of Oncology*, 8(6), 569-573.
- Stacey, B. R., Dworkin, R. H., Murphy, K., Sharma, U., Emir, B., & Griesing, T. (2008). Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open-label trial. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 9(8), 1202-1208. doi:10.1111/j.1526-4637.2008.00423.x.
- Stubblefield, M.D., Vahdat, L.T., Balmaceda, C.M., Troxel, A.B., Hesdorffer, C.S., & Gooch, C.L. (2005). Glutamine as a neuroprotective agent in high-dose paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A clinical and electrophysiologic study. *Clinical Oncology*, 17(4), 71-276.
- Stubblefield, M. D., Burstein, H. J., Burton, A. W., Custodio, C. M., Deng, G. E., Ho, M., Von Roenn, J. H. (2009). NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 7 Suppl 5, S1-S26; quiz S27-8.
- Takahashi, H., & Shimoyama, N. (2010). A prospective open-label trial of gabapentin as an adjuvant analgesic with opioids for Japanese patients with neuropathic cancer pain. *International Journal of Clinical Oncology / Japan Society of Clinical Oncology*, 15(1), 46-51. doi:10.1007/s10147-009-0009-1.
- Toth, C. (2010). Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 11(3), 456-465. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00796.x.
- Vondracek, P., Oslejskova, H., Kepak, T., Mazanek, P., Sterba, J., Rysava, M., & Gal, P. (2009). Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *European Journal of Paediatric Neurology : EJPN : Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 13(4), 332-336. doi:10.1016/j.ejpn.2008.06.011.
- Yelland, M. J., Poulos, C. J., Pillans, P. I., Bashford, G. M., Nikles, C. J., Sturtevant, J. M., Brown, R. (2009). N-of-1 randomized trials to assess the efficacy of gabapentin for chronic neuropathic pain. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 10(4), 754-761. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00615.x.

