

Le sfide della Neurologia – Il Dolore Neuropatico

A cura del GdS Dolore Neuropatico, Società Italiana di Neurologia

Introduzione

Il dolore neuropatico rappresenta una sfida sul versante a) dell'**impatto epidemiologico** e del **burden** per la prevalenza di tale condizione e l'impatto in ambito lavorativo, economico e sulla qualità della vita , b) della **diagnosi**, a causa della limitata disponibilità di metodiche diagnostiche per l'esplorazione del sistema nocicettivo, c) della **terapia** data la limitata efficacia dei trattamenti farmacologici e la limitata disponibilità sul territorio delle metodiche di neuromodulazione cerebrale non invasiva, che possono essere utilizzate nei casi refrattari, d) della **ricerca** in ambito di **biomarcatori** e di **nuovi trattamenti** farmacologici e non farmacologici nell'ottica di un approccio di **medicina personalizzata**, attualmente mancante in tale ambito.

Tali sfide verranno trattate più in dettaglio fornendo una revisione narrativa della letteratura.

Revisione della letteratura

Il presente documento presenta una **revisione narrativa** della letteratura sulle principali sfide nell'ambito del dolore neuropatico, con un focus sulla letteratura più recente. Non è stato possibile eseguire una revisione sistematica dell'argomento, data l'ampiezza e l'impossibilità di definire un singolo quesito di ricerca.

Risultati

Epidemiologia e burden del dolore neuropatico. Varie indagini epidemiologiche documentano che il **dolore cronico** affligge circa il 20-30% della popolazione europea. Una indagine dell'Istituto Superiore di Sanità riporta **più di dieci milioni di persone** in **Italia** sono affette da dolore cronico con un progressivo incremento della prevalenza con l'aumentare dell'età (18-44 anni: 8%, 45-54 anni: 21%, 65-74 anni: 35%, > 85 anni: 50%) e con **diseguaglianze di genere** (F/M: 60-40%), che si amplificano con l'età (ISS, 2019). Tra le tipologie di dolore cronico, il **dolore neuropatico** ha un rilevante **impatto epidemiologico**. Il dolore cronico con caratteristiche neuropatiche viene riportato nel 3-17% della popolazione con una stima della **prevalenza** probabilmente compresa **tra il 7% e il 10%** (van Hecke et al., 2014; Baskozos et al., 2023). Alcune comuni condizioni

di dolore neuropatico periferico includono la neuropatia periferica diabetica dolorosa (15.3–72.3/100.000 anni-persona), la nevralgia del trigemino (12.6–28.9/100.000 anni-persona) e la nevralgia postherpetica (3.9–42.0/100.000 anni-persona; van Hecke et al., 2014). Il dolore neuropatico è frequente in pazienti con patologie del sistema nervoso centrale. Il dolore centrale post-stroke ha una prevalenza complessiva stimata all'11% (95% CI: 7-18%) delle persone affette da stroke, colpendo fino al 50% dei pazienti dopo ictus bulbare, talamico e opercolo-insulare, mentre la prevalenza del dolore neuropatico è del 53% (95% CI: 39-67%) in pazienti con lesioni spinali (Rosner et al., 2023). Nei pazienti con sclerosi multipla, il dolore neuropatico alle estremità, il segno di Lhermitte e la nevralgia del trigemino hanno una prevalenza rispettivamente del 26% (95% CI: 7-53%), 16% (95% CI: 10-25%) e 3.8% (95% CI: 2-6%; Rosner et al., 2023).

Il **dolore neuropatico** è generalmente riportato come più severo ed **associato a uno stato di salute peggiore**, in ogni dimensione misurata, rispetto al dolore non neuropatico. I pazienti con dolore neuropatico valutano la qualità della vita correlata alla salute altrettanto bassa quanto quella di coloro che soffrono di depressione maggiore, coronaropatia, recente infarto del miocardio o diabete scarsamente controllato, indipendentemente dalla patologia che causa il dolore neuropatico (IASP, 2022; Baskozos et al., 2023). Il **24%** dei pazienti con **dolore neuropatico** riporta la presenza di qualche grado di **disabilità**, con un livello crescente in relazione alla severità del dolore, raggiungendo il 37% nei pazienti con dolore neuropatico severo (Schaefer et al., 2014). Uno studio sulla neuropatia diabetica dolorosa riporta la presenza di maggiori costi sanitari (circa 6000-17000 \$) e maggiore utilizzo di risorse per farmaci, indagini e ricoveri, nonché un rischio maggiore di patologie debilitanti che limitano la qualità della vita rispetto ai pazienti con neuropatia diabetica non dolorosa (Bromberg et al., 2024).

Diagnosi del dolore neuropatico. Il dolore neuropatico è definito come **conseguenza diretta di lesioni o patologie della componente somatosensoriale del sistema nervoso** centrale o periferico e la diagnosi richiede una metodologia clinica strettamente neurologica e basata su anamnesi, esame obiettivo neurologico ed esami strumentali con un **algoritmo diagnostico** che definisce i livelli di dolore neuropatico improbabile, possibile, probabile e definito (Fig. 1; Jensen et al., 2011). La restrizione della lesione o patologia al sistema somatosensoriale è stata inclusa nella definizione per distinguere il dolore neuropatico da altri tipi di dolore, come il dolore muscolo-scheletrico secondario, il

dolore correlato alla spasticità o il dolore associato alla malattia di Parkinson, che possono riscontrarsi in pazienti affetti da disturbi del sistema motorio (Bouhassira, 2019).

Vari test di screening, composti da domande sulla qualità del dolore e da un esame obiettivo semplificato, sono stati proposti per una prima valutazione del paziente con sospetto dolore neuropatico (Magrinelli et al., 2013). Sebbene i test di screening presentino sensibilità e specificità elevate se applicati in centri specializzati o in specifiche eziologie di dolore neuropatico, il loro valore predittivo in altri contesti (medicina generale, altri specialisti, neurologia territoriale) è stato scarsamente indagato, pertanto essi non dovrebbero sostituire una solida valutazione diagnostica basata sull'algoritmo diagnostico del dolore neuropatico (Bouhassira & Attal, 2011).

Gli **esami strumentali** usati per raggiungere il livello di dolore neuropatico definito includono nella maggior parte dei pazienti le classiche **indagini neurofisiologiche** come elettroencefalografia-elettromiografia e potenziali evocati somatosensoriali, nonché **indagini radiologiche e neuroradiologiche**, incluse ecografia e RMN di plesso e nervo, indagini di recente introduzione e disponibili in pochi centri sul territorio nazionale.

Elettroencefalografia ed elettromiografia hanno un ruolo importante nella diagnosi del dolore neuropatico, sia perché ampiamente disponibili nella maggior parte dei centri neurologici ospedalieri e territoriali, sia perché molti pazienti presentano una eziologia periferica del dolore neuropatico, inoltre esse offrono importanti informazioni sul processo patologico, sul sito di lesione, sull'entità del danno anche subclinico e sulla prognosi. Va tuttavia considerato che elettroencefalografia, elettromiografia, e potenziali evocati somatosensoriali esplorano rispettivamente le fibre nervose mieliniche di grosso calibro A β e le vie sensitive lemniscali, responsabili della sensibilità tattile e propriocettiva (Magrinelli et al., 2013). Tali indagini sono negative nelle patologie coinvolgenti selettivamente le fibre nervose di piccolo calibro A δ e C, come le neuropatie delle piccole fibre, e/o le vie spinotalamiche responsabili della sensibilità termo-dolorifica. Per ovviare a tale limitazione, i pazienti possono essere sottoposti ad indagini come la **valutazione psicofisica delle soglie sensitive o quantitative sensory testing**, i **potenziali evocati laser** e i **test autonomici**, disponibili in centri di secondo o terzo livello, che permettono di documentare il danno delle piccole fibre nervose A δ e C e delle vie spinotalamiche, senza specificarne la sede di lesione (La Cesa et al., 2015). La **biopsia di cute** permette la misurazione della densità delle fibre nervose epidermiche, ultime terminazioni di fibre A δ e C. Il principale limite di questa metodica è la sua complessità tecnica, che ne ha limitato

negli anni passati una ampia diffusione, ma per la importanza diagnostica che ha dimostrato, questa metodica si sta diffondendo sempre di più sul territorio nazionale. Test come la **microneurografia** e la **RMN funzionale** si sono rilevati importanti per applicazioni di **ricerca**, ma la loro implementazione nella pratica clinica è limitata da vari fattori tecnici, come lunghezza e difficoltà delle registrazioni e difficoltà di interpretare i risultati (Magrinelli et al., 2013).

Alcune di tali indagini giocano un ruolo chiave anche nello studio dei pazienti affetti da **fibromialgia**, una condizione attualmente classificata come **dolore nociplastico**, cioè un dolore che deriva da una nocicezione alterata nonostante non vi sia una chiara evidenza di danno tissutale effettivo o potenziale che causi l'attivazione dei nocicettori periferici o evidenza di malattia o lesione del sistema somatosensoriale che causi un dolore neuropatico (IASP, 2018). Dati recenti riportano la presenza di alterazioni delle fibre A δ e C in alcuni pazienti con fibromialgia, sebbene il ruolo di tali alterazioni nella genesi e nella severità dei sintomi sia ancora oggetto di ricerca ed una parte di pazienti diagnosticati come fibromialgici potrebbe avere una diagnosi errata o una comorbidità neurologica. L'utilizzo di **potenziali evocati laser**, **test autonomici** o **biopsia di cute** può avere un ruolo importante nel **work-up diagnostico**, nonché nelle **scelte terapeutiche** nei pazienti affetti da **fibromialgia** (Devigili et al., 2023).

Terapia del dolore neuropatico. Studi clinici randomizzati controllati hanno documentato che antidepressivi triciclici, inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina, ligandi della subunità $\alpha 2-\delta$ dei canali del calcio, antiepilettici attivi sui canali del sodio (carbamazepina, lamotrigina), oppioidi, lidocaina e capsaicina per uso topico e tossina botulinica sono efficaci per il dolore neuropatico, soprattutto periferico, mentre le evidenze di efficacia sul dolore neuropatico centrale rimangono molto meno solide (Magrinelli et al., 2013; Ciaramitaro et al., 2019). La recentissima **revisione sistematica e meta-analisi del Neuropathic Pain Special Interest Group** ha indagato gli studi clinici in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo che hanno valutato trattamenti farmacologici somministrati per un adeguato periodo di studio e con un adeguato campione di pazienti con dolore neuropatico, escludendo quelli con partecipanti con eziologie miste e condizioni di incerto inquadramento, e rappresenta lo strumento più solido per guidare le decisioni terapeutiche sul dolore neuropatico (Soliman et al., 2025). Gli Autori suggeriscono una forte raccomandazione all'uso di **antidepressivi triciclici**,

inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina, ligandi della subunità $\alpha 2-\delta$ come trattamenti di **prima linea**; una debole raccomandazione per **cerotti di capsaicina 8%, crema alla capsaicina e cerotti di lidocaina 5%** come trattamenti di **seconda linea**; e una debole raccomandazione per **tossina botulinica e oppioidi** come trattamenti di **terza linea** per il dolore neuropatico, sottolineando che l'efficacia terapeutica è modesta, e per alcuni trattamenti permangono incertezze, in relazione al profilo di efficacia/sicurezza (number needed to treat, NNT; number needed to harm, NNH) non particolarmente vantaggioso per molti dei farmaci indagati (Fig. 2; Soliman et al., 2025). Alla luce di tali raccomandazioni, va segnalato che la tossina botulinica, ampiamente utilizzata in ambito neurologico per il trattamento di spasticità, distonia ed altri disordini del movimento, attualmente rappresenta un trattamento off-label per il dolore.

Nei pazienti con dolore neuropatico refrattario al trattamento farmacologico, nonché nei pazienti con dolore neuropatico centrale, ove le evidenze di efficacia sono molto limitate, la stimolazione cerebrale non invasiva può essere presa in considerazione. Le attuali linee guida indicano un livello di evidenza A (**efficacia definita**) per la **stimolazione magnetica transcranica ripetitiva** ad alta frequenza della **corteccia motoria primaria** controlaterale per il dolore neuropatico (Lefaucher et al., 2020) ed un livello di evidenza C (**possibile efficacia**) per la **stimolazione transcranica a corrente diretta anodica** della **corteccia motoria primaria** sinistra, o controlaterale al lato del dolore, con catodo orbitofrontale destro, nel dolore neuropatico cronico degli arti inferiori secondario a lesione del midollo spinale (Lefaucher et al., 2017). La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva è inoltre indicata come trattamento di terza linea per il dolore neuropatico dalla revisione sistematica e meta-analisi del Neuropathic Pain Special Interest Group (Soliman et al., 2025). Al momento attuale le metodiche di stimolazione cerebrale non invasiva possono essere offerte ai pazienti con dolore neuropatico solo nell'ambito di protocolli di ricerca per limitati periodi di tempo e quindi con un controllo solo temporaneo del dolore o in centri privati con elevati costi a carico dei pazienti stessi. Infine, tra le opzioni terapeutiche per il trattamento del dolore neuropatico refrattario, rientrano anche **approcci lesionali** (MRgFUS) e di **neurostimolazione centrale**, disponibili solo in pochi centri altamente specializzati. Tuttavia, indicazioni ed efficacia di questi approcci necessitano di ulteriori conferme, in relazione alla limitata numerosità di pazienti trattati e alle casistiche eterogenee.

In una ottica di trattamento multidisciplinare e sulla base della concezione biopsicosociale del dolore neuropatico cronico, l'utilizzo di **psicoterapia cognitivo-comportamentale**, come mindfulness, acceptance and commitment therapy e pain reprocessing therapy, accanto alle terapie farmacologiche potrebbe essere più efficace per una migliore gestione del dolore grazie alla maggior consapevolezza della sintomatologia e ad un potenziamento della efficacia delle terapie farmacologiche (Ashar et al, 2022).

Data la rilevanza epidemiologica di tale condizione, il GdS Dolore Neuropatico ha inoltre recentemente formulato **linee guida** sulla **terapia farmacologica e non farmacologica** della **fibromialgia** (Devigili et al., 2025).

Innovazione e ricerca e nel dolore neuropatico. In linea con un approccio di **medicina di precisione**, il trattamento del dolore neuropatico dovrebbe essere personalizzato in base al **fenotipo** del dolore specifico di ciascun paziente, caratterizzato da segni e sintomi clinici distinti associati a **biomarcatori** emergenti per consentire la stratificazione dei pazienti in base ai meccanismi sottostanti (Rosner et al., 2024). Rare varianti genetiche dei canali del sodio voltaggio-dipendenti Nav1.7, Nav1.8 e Nav1.9, che svolgono un ruolo chiave nell'eccitabilità assonale, sono state documentate in sottogruppi di pazienti con neuropatie dolorose, come forme di neuropatia delle piccole fibre e di neuropatia diabetica dolorosa (Faber et al., 2012; Blesneac et al., 2018), caratterizzate da quadri di dolore urente e dolore evocato dalla pressione più intensi rispetto ai non portatori di questa variante (Blesneac et al., 2018). Inoltre, studi più recenti hanno dimostrato una maggior risposta terapeutica alla lacosamide in alcuni soggetti con specifiche varianti gain of function dei canali Nav1.7, suggerendo l'importanza del background genetico nella scelta e risposta alla terapia (de Greef et al., 2019). Tali risultati potrebbero implicare che i pazienti con neuropatia diabetica con queste rare varianti genetiche sarebbero particolarmente sensibili agli antagonisti di Nav1.7. Tecniche avanzate di fenotipizzazione, come quantitative sensory testing, neuroimaging o marcatori genetici potrebbero permettere una gestione personalizzata del dolore (Rosner et al., 2024), in analogia con altre patologie neurologiche (sclerosi multipla, malattie neurodegenerative) o in oncologia e neuro-oncologia, ambiti nei quali l'utilizzo di biomarcatori rappresenta ormai normale routine clinica per guidare le decisioni terapeutiche e definire la prognosi.

Infine, al momento non sono disponibili trattamenti con un ruolo di disease modifiers nel dolore neuropatico, che andrebbero implementati in analogia con altre condizioni neurologiche come sclerosi multipla e malattie neurodegenerative (Rosner et al., 2024).

Discussione

Il presente documento ha brevemente presentato alcuni delle attuali sfide nell'ambito della diagnosi e del trattamento del dolore neuropatico alla luce della letteratura più recente.

Si propongono i seguenti temi di discussione in ambito di politica sanitaria:

1) **Rilevanza epidemiologica ed impatto** del dolore neuropatico. La Società Italiana di Neurologia dovrebbe essere coinvolta nei tavoli ministeriali sul dolore, dato che il dolore neuropatico rappresenta una consistente quota (circa la metà) dei casi di dolore cronico, in tale ambito il neurologo ha un ruolo chiave nella diagnosi e terapia (cfr. infra) nell'ambito dell'approccio multidisciplinare a tale tipologia di pazienti.

2) **Diagnosi** del dolore neuropatico. L'algoritmo diagnostico del dolore neuropatico si basa sul metodo clinico in neurologia e necessita, in molti casi, di conoscenze e competenze in ambito neuroanatomico e di semeiotica neurologica, nonché di metodiche neurofisiologiche e per lo studio del sistema nocicettivo di pertinenza del neurologo e neurofisiologo. In tale ottica, il paziente con sospetto dolore neuropatico dovrebbe in primis afferire a centri neurologici, nell'ottica di una precisa diagnosi, di un trattamento precoce della condizione sottostante al dolore neuropatico, di una valutazione prognostica e di una ottimizzazione della terapia. Nell'ambito dei tavoli tecnici sulla fibromialgia, condizione attualmente di prevalente interesse reumatologico e della terapia del dolore, andrebbe coinvolto la Società Italiana di Neurologia, dato il ruolo chiave di metodiche neurofisiologiche e di tecniche funzionali e morfologiche per la valutazione della componente sensitiva ed autonoma delle piccole fibre.

3) **Terapia** del dolore neuropatico. Tale aspetto presenta tuttora vari unmet needs, tra i quali si annoverano a) la limitata efficacia dei farmaci attuali che richiede una migliore indagine dei possibili approcci combinati plurifarmacologici o di combinazione farmacologica-non farmacologica, b) la necessità di indagare nuovi farmaci con meccanismi d'azione innovativi, c) la personalizzazione del trattamento mediante l'uso di biomarcatori (cfr. infra). Il soddisfacimento di tali obiettivi richiederà studi multicentrici e la Società Italiana di Neurologia potrebbe avere un ruolo di coordinamento sul territorio nazionale. Obiettivi a più breve termine sono l'inserimento dell'indicazione dolore

neuropatico per il trattamento con tossina botulinica (aspetto su cui già è stato elaborato un documento dal GdS Dolore Neuropatico) e la possibilità per i pazienti con dolore neuropatico di accedere alla stimolazione cerebrale non invasiva mediante SSN/SSR, identificando centri esperti che siano coinvolti in uno studio di efficacia/sicurezza abbinato ad una valutazione di farmacoeconomia.

d) Prospettive di **ricerca** e **medicina di precisione** per il dolore neuropatico. In varie patologie neurologiche, l'utilizzo di biomarcatori è entrato nella normale pratica clinica e tale approccio andrebbe ulteriormente indagato nel dolore neuropatico. Vari centri italiani stanno svolgendo attività di ricerca in tale ambito e la Società Italiana di Neurologia, eventualmente in collaborazione con altre Società Scientifiche, potrebbe avere un ruolo di sviluppo e di coordinamento di studi multicentrici a livello nazionale ed in collaborazione con centri internazionali. L'obiettivo finale è quella di giungere ad ottimizzare e personalizzare il trattamento del dolore neuropatico, sulla base dei processi fisiopatologici operanti nel singolo paziente.

Conclusioni

Il dolore neuropatico rappresenta attualmente una sfida clinica, diagnostica e terapeutica in cui la figura del neurologo ha un ruolo chiave. Vari centri afferenti al GdS Dolore Neuropatico sono attivi in tale ambito. Una maggiore integrazione degli stessi sotto l'egida della Società Italiana di Neurologia e il maggiore coinvolgimento della Società stessa potrà contribuire ad affrontare tale sfida nell'ottica del miglioramento delle cure del paziente.

Bibliografia

- Ashar YK, Gordon A, Schubiner H, Uipi C, Knight K, Anderson Z, Carlisle J, Polisky L, Geuter S, Flood TF, Kragel PA, Dimidjian S, Lumley MA, Wager TD. Effect of Pain Reprocessing Therapy vs Placebo and Usual Care for Patients With Chronic Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2022;79:13-23.
- Baskozos G, Hébert HL, Pascal MM, Themistocleous AC, Macfarlane GJ, Wynick D, Bennett DL, Smith BH. Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank. *Pain Rep* 2023;8:e1066.
- Blesneac I, Themistocleous AC, Fratter C, Conrad LJ, Ramirez JD, Cox JJ, Tesfaye S, Shillo PR, Rice ASC, Tucker SJ, Bennett DLH. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain* 2018;159:469–80.
- Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175:16-25.
- Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain* 2011; 152: S74–83.
- Bromberg T, Gasquet NC, Ricker CN, Wu C. Healthcare costs and medical utilization patterns associated with painful and severe painful diabetic peripheral neuropathy. *Endocrine* 2024;86:1014-1024.
- Ciaramitaro P, Cruccu G, de Tommaso M, Devigili G, Fornasari D, Geppetti P, Lacerenza M, Lauria G, Mameli S, Marchettini P, Nolano M, Polati E, Provitera V, Romano M, Solaro C, Tamburin S, Tugnoli V, Valeriani M, Truini A; Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Neurological Society. A Delphi consensus statement of the Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Neurological Society on pharmacoresistant neuropathic pain. *Neurol Sci* 2019;40:1425-1431.
- de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Geerts M, Oakes M, Church TJE, Waxman SG, Dib-Hajj SD, Faber CG, Merkies ISJ. Lacosamide in patients with Nav1.7 mutations-related small fibre neuropathy: a randomized controlled trial. *Brain* 2019; 142:263-275.
- Devigili G, Di Stefano G, Donadio V, Frattale I, Mantovani E, Nolano M, Occhipinti G, Provitera V, Quitadamo S, Tamburin S, Toscano A, Tozza S, Truini A, Valeriani M, de Tommaso M. Clinical criteria and diagnostic assessment of fibromyalgia: position statement of the Italian Society of Neurology-Neuropathic Pain Study Group. *Neurol Sci* 2023;44:2561-2574.
- Devigili G, Di Stefano G, Donadio V, Frattale I, Grazzi L, Mantovani E, Nolano M, Provitera V, Quitadamo SG, Tamburin S, Truini A, Valeriani M, Furia A, Vecchio E, Fischetti F, Greco G, Telesca A, de Tommaso M; On behalf of neuropathic pain special interest group of the Italian neurological society (sin). Therapeutic approach to fibromyalgia: a consensus statement on pharmacological and non-pharmacological treatment from the neuropathic pain special interest group of the Italian neurological society. *Neurol Sci* 2025;46:2263-2288.
- Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, Cheng X, Han C, Choi JS, Estacion M, Lauria G, Vanhoutte EK, Gerrits MM, et al.: Gain of function Na $\text{Ca}^{\text{v}}1.7$ mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012; 71:26-39.
- International Association for the Study of Pain (IASP). IASP Terminology, 2018. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>

- International Association for the Study of Pain (IASP). Epidemiology of Neuropathic Pain 2022.
<https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2022/10/Epidemiology-of-Neuropathic-Pain.pdf>
- Istituto Superiore di Sanità (ISS). Dolore cronico in Italia e suoi correlati psicosociali dalla "Indagine europea sulla salute" (European Health Interview Survey) 2019.
<https://www.iss.it/documents/20126/6682486/23-28+web.pdf/cbc3f0b5-80e2-eddd-a6fe-94a923e2e731?t=1705392260345>
- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011;152:2204-2205.
- La Cesa S, Tamburin S, Tugnoli V, Sandrini G, Paolucci S, Lacerenza M, Marchettini P, Cruccu G, Truini A. How to diagnose neuropathic pain? The contribution from clinical examination, pain questionnaires and diagnostic tests. *Neurol Sci* 2015;36:2169-75.
- Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Sackellmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017;128:56-92.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Langguth B, Leocani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorová I, Rossi S, Sahlsten H, Sackellmann M, Szekely D, Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131:474-528.
- Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol* 2013;13:292-307.
- Rosner J, de Andrade DC, Davis KD, Gustin SM, Kramer JLK, Seal RP, Finnerup NB. Central neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9:73.
- Rosner J, Attal N, Finnerup NB. Clinical pharmacology of neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol* 2024;179:403-430.
- Schaefer C, Sadosky A, Mann R, Daniel S, Parsons B, Tuchman M, Anshel A, Stacey BR, Nalamachu S, Nieshoff E. Pain severity and the economic burden of neuropathic pain in the United States: BEAT Neuropathic Pain Observational Study. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:483-96.
- Soliman N, Moisset X, Ferraro MC, de Andrade DC, Baron R, Belton J, Bennett DLH, Calvo M, Dougherty P, Gilron I, Hietaharju AJ, Hosomi K, Kamerman PR, Kemp H, Enax-Krumova EK, McNicol E, Price TJ, Raja SN, Rice ASC, Smith BH, Talkington F, Truini A, Vollert J, Attal N, Finnerup NB, Haroutounian S; NeuPSIG Review Update Study Group. Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2025;24:413-428.

- van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014;155:654-662.