



PUNTO 18 DELL'ODG DELLA SEDUTA DEL 01/07/2014

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 1098 / DGR del 01/07/2014

OGGETTO:

Aggiornamento del percorso assistenziale per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson avanzato e avvio di nuovi percorsi assistenziali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da emicrania cronica refrattaria ed epilessia refrattaria. Individuazione dei Centri regionali di riferimento.

COMPONENTI DELLA GIUNTA REGIONALE

Presidente	Luca Zaia	Presente
Vicepresidente	Marino Zorzato	Presente
Assessori	Roberto Ciambetti	Presente
	Luca Coletto	Presente
	Maurizio Conte	Presente
	Marialuisa Coppola	Presente
	Elena Donazzan	Presente
	Marino Finozzi	Presente
	Massimo Giorgetti	Presente
	Franco Manzato	Presente
	Daniele Stival	Presente
	Mario Caramel	Presente
Segretario verbalizzante		

RELATORE ED EVENTUALI CONCERTI

LUCA COLETTTO

STRUTTURA PROPONENTE

AREA SANITA' E SOCIALE

APPROVAZIONE:

Sottoposto a votazione, il provvedimento è approvato con voti unanimi e palesi.

OGGETTO: Aggiornamento del percorso assistenziale per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato e avvio di nuovi percorsi assistenziali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Refrattaria. Individuazione dei Centri regionali di riferimento.

NOTA PER LA TRASPARENZA: Il presente provvedimento aggiorna i percorsi assistenziali per gli impianti di neurostimolatori nei paziente affetti da Parkinson Avanzato e definisce i nuovi percorsi per i pazienti affetti da Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Refrattaria individuando i Centri regionali di riferimento.

L'Assessore Luca Coletto riferisce quanto segue.

I neurostimolatori sono dispositivi medici impiantabili attivi che agendo sul sistema nervoso attraverso una modulazione elettrica (neurostimolazione) sono in grado di controllare o ridurre i sintomi di diverse patologie.

La specificità di tali impianti - utilizzati ove la terapia farmacologica non è da sola in grado di controllare i sintomi gravi legati alla patologia - e nel contempo la delicatezza della problematica che l'impiego sottende, richiedono una particolare riflessione in ordine all'utilizzo dei neurostimolatori quale pratica le cui evidenze scientifiche - per talune patologie - sono ancora molto scarse e dibattute.

E' stato rilevato che in Regione, nel periodo 2010-2013, sono stati effettuati n. 226 impianti di neurostimolazione, di cui n. 161 per il controllo del morbo di Parkinson avanzato (n. 53 nel 2010, n. 34 nel 2011, n. 43 nel 2012 e n. 31 nel 2013), n.50 per l'Emicrania cronica refrattaria (n. 3 nel 2010, n. 19 nel 2011, n.17 nel 2012 e n. 11 nel 2013), n. 15 interventi per il controllo dell'Epilessia refrattaria di cui n. 13 con neurostimolazione vagale - VNS (n. 2 nel 2010, n. 4 nel 2011, n. 4 nel 2012 e n. 3 nel 2013) e n. 2 con stimolazione cerebrale profonda - DBS (n.1 nel 2011 e n. 1 nel 2012).

Per quanto attiene al morbo di Parkinson va ricordato che con DGR n. 4091 del 30 dicembre 2003 era già stato individuato a livello regionale il protocollo di selezione dei pazienti affetti da tale patologia candidabili all'intervento di impianto di stimolatori del nucleo subtalamico.

Alla luce delle nuove evidenze scientifiche, che attestano il permanere di complicanze intra e post operatorie connesse alla procedura chirurgica di impianto (emorragie, infezioni connesse all'elettrodo o al sito chirurgico, spostamento dell'elettrodo), del dibattito circa i suoi effetti (disturbi cognitivi e neuropsichiatrici) e sulle modalità di follow-up dei pazienti impiantati, appare opportuno aggiornare il predetto protocollo individuando altresì i Centri regionali di riferimento cui attribuire la gestione di tale problematica.

Con riferimento all'Emicrania cronica refrattaria si deve, invece, rilevare come ad oggi non esista un suo inquadramento scientifico se non nel senso di ritenere "refrattaria" l'emicrania che compromette la qualità della vita del paziente il quale non risponde ad alcun trattamento farmacologico di riconosciuta efficacia.

In tale ambito gli studi disponibili sull'impiego della neurostimolazione sono ancora allo stadio embrionale, di piccole dimensioni, con campioni di pazienti con diagnosi eterogenee e miste, con un follow-up a breve termine, con evidenze scarse.

Per tale ragione si ritiene che la gestione di tale tipologia di pazienti non possa che avvenire in Centri regionali qualificati, che selezionino il paziente e lo assistano fino al monitoraggio e alla gestione post impianto.

Basandoci sugli studi clinici più recenti si stima che l'11% della popolazione adulta veneta sia affetta da emicrania (3.250.000 residenti maschi e femmine, tra i 15-64 anni, a dicembre 2011 - dati ISTAT²¹), di cui 0,5%-0,8% da emicrania cronica e che di questi l'ulteriore 3% sia affetta da emicrania cronica refrattaria (54 - 86 pazienti).

1098

- 1 LUG. 2014
del

Per quanto concerne l'Epilessia – disordine neurologico dalle molteplici sintomatologie - l'uso della terapia farmacologica è fortemente limitato da un'elevata percentuale di farmacoresistenza - sia all'esordio della malattia, che dopo anni di trattamento (in Veneto è stimata attorno al 30% del totale di pazienti epilettici pari a 8.787 - dati ISTAT 2012).

Le alternative terapeutiche al trattamento farmacologico standard sono quindi rappresentate da farmaci sperimentali, dalla dieta chetogenica e dalla terapia chirurgica "curativa" (nei pazienti in cui la zona responsabile delle crisi possa esser individuata e ablata senza creare nuovi deficit neurologici o neuropsicologici), o da quella "palliativa". Quest'ultima si persegue con la neuromodulazione vagale VNS - Vagal Nerve Stimulation) o la stimolazione cerebrale profonda (DBS- Deep Brain Stimulation) ovvero con impianti tesi esclusivamente alla riduzione dell'intensità e della frequenze delle crisi epilettiche.

Le principali linee guida internazionali e nazionali evidenziano che le procedure d'impianto devono avvenire con opportune misure di clinical governance, da parte di un Team multidisciplinare specializzato che operi all'interno di Centri di riferimento, e che abbia in carico la selezione dei pazienti ed il loro successivo monitoraggio.

La problematica degli impianti di neurostimolazione per le tre patologie sopra descritte è stata esaminata dalla Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei dispositivi Medici (C.T.R.D.M.) - istituita con DGR n. 4534 del 28.12.2007 con il compito, tra altri, di attivare un programma di valutazione dei dispositivi medici al fine di indirizzare gli ospedali all'utilizzo di quelli che presentino, sulla base di prove scientificamente documentate, le migliori garanzie in termini di efficacia e sicurezza.

In particolare la CTRDM, avvalendosi di un gruppo tecnico di lavoro costituito da alcuni propri componenti e da neurologi e neurochirurghi operanti nella Regione del Veneto, ha redatto sulla base dell'analisi delle linee guida nazionali, internazionali e delle evidenze scientifiche pubblicate, i percorsi assistenziali per gli impianti dei neurostimolatori nel controllo delle tre suddette patologie, ed ha definito altresì alcuni dei requisiti indispensabili che i Centri di riferimento regionali, nei quali detti impianti possono essere eseguiti, devono possedere nonché, infine, le modalità del follow up dei pazienti.

Si propone, pertanto, l'approvazione dei documenti "*Percorso assistenziale per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato nella Regione del Veneto*", "*Percorso assistenziale per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Emicrania Cronica Refrattaria nella Regione del Veneto*" e "*Percorso assistenziale per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Epilessia Refrattaria nella Regione del Veneto*", **Allegati A, B e C** alla presente deliberazione

Alla luce di tali "Percorsi" (approvati dalla CTRDM nella seduta del 1 ottobre 2013), delle caratteristiche delle U.O. di Neurologia, Neurochirurgia e di Terapia del Dolore - come individuate dalla DGR n.2122 del 19.11.2013 - nonché della valenza regionale o provinciale di tali Strutture, o ad esse connesse, e della casistica storica maturata del corso degli ultimi 4 anni, si propone, quindi, di individuare, in fase di prima applicazione, quali Centri di riferimento regionale:

- Parkinson Avanzato

U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo - ULSS 6 Vicenza

U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale Ca' Foncello - ULSS 9 Treviso

U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale Dell'Angelo di Mestre - ULSS 12 Veneziana

U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Padova

U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

- Emicrania Cronica Refrattaria

U.O. Terapia del Dolore Ospedale Ca' Foncello - ULSS 9 Treviso

U.O. Terapia Antalgica Ospedale San Antonio - ULSS 16 Padova

U.O. Terapia del Dolore Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

U.O. Terapia Intensiva con attività di Terapia del Dolore e Cure Palliative – Ospedale Classificato

Sacro Cuore Don Calabria – ULSS 22 Bussolengo

- Epilessia Refrattaria neurostimolazione vagale - VNS

U.O. Neurologia /U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo - ULSS 6 Vicenza

U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera di Padova

U.O. Neurologia Ospedale SS Giovanni e Paolo di Venezia - ULSS 12 Veneziana

- Epilessia Refrattaria stimolazione cerebrale profonda - DBS

U.O. Neurologia /U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo di Vicenza - ULSS 6 Vicenza

assegnando agli stessi il compito di selezionare il paziente, effettuare le procedure di impianto di neurostimolatori ed il successivo monitoraggio.

Si propone, in ultimo, per le patologie dell'Emicrania cronica refrattaria e dell'Epilessia refrattaria l'approvazione dei moduli relativi alle modalità di selezione del paziente e del successivo monitoraggio, **Allegati B1, B2, B3, B4 e C1, C2** al presente atto.

Il relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta regionale il seguente provvedimento.

LA GIUNTA REGIONALE

Udito il relatore, il quale dà atto che la struttura proponente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica anche in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione regionale e statale;

VISTA la DGR n. 4091 del 30 dicembre 2003 *“Impianti per stimolazione cerebrale profonda in pazienti affetti dalla malattia di Parkinson”*;

VISTA la DGR n. 4534 del 28 dicembre 2007 *“Istituzione della Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei Dispositivi Medici (C.T.R.D.M.)”*;

VISTA la DGR n. 2122 del 19 novembre 2013 *“Adeguamento delle schede di dotazione ospedaliera delle strutture pubbliche e private accreditate, di cui alla l.r.39/1993, e definizione delle schede di dotazione territoriale delle unità organizzative dei servizi e delle strutture di ricovero intermedie. PSSR 2012-2016. Deliberazione n. 68/CR del 18 giugno 2013”*;

VISTA la DGR n. 2140 del 25 novembre 2013 *“Organizzazione amministrativa della Giunta regionale: istituzione delle strutture organizzative in attuazione della legge regionale n. 54 del 31.12.2012. Deliberazione della Giunta regionale n. 67/CR del 18 giugno 2013”*;

VISTO l'art. 2, comma 2, lett o) della legge regionale n. 54 del 31 dicembre 2012;

DELIBERA

1. di approvare i documenti *“Percorso assistenziale per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato nella Regione del Veneto”*, *“Percorso assistenziale per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Emicrania Cronica Refrattaria nella Regione del Veneto”* e

1098

- 1 LUG. 2014

“Percorso assistenziale per l’impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Epilessia Refrattaria nella Regione del Veneto” quali **Allegati A, B e C** al presente atto;

2. di individuare, in fase di prima applicazione, quali Centri di riferimento regionale:
 - Parkinson Avanzato
U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo - ULSS 6 Vicenza
U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale Ca’ Foncello - ULSS 9 Treviso
U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale Dell’Angelo di Mestre - ULSS 12 Veneziana
U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Padova
U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
 - Emicrania Cronica Refrattaria
U.O. Terapia del Dolore Ospedale Ca’ Foncello - ULSS 9 Treviso
U.O. Terapia Antalgica Ospedale San Antonio - ULSS 16 Padova
U.O. Terapia del Dolore Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
U.O. Terapia Intensiva con attività di Terapia del Dolore e Cure Palliative – Ospedale Classificato Sacro Cuore Don Calabria – ULSS 22 Bussolengo
 - Epilessia Refrattaria neurostimolazione vagale - VNS
U.O. Neurologia /U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo - ULSS 6 Vicenza
U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia – Azienda Ospedaliera di Padova
U.O. Neurologia Ospedale SS Giovanni e Paolo di Venezia - ULSS 12 Veneziana
 - Epilessia Refrattaria stimolazione cerebrale profonda - DBS
U.O. Neurologia /U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo di Vicenza - ULSS 6 Vicenza
3. di attribuire ai Centri sopra individuati il compito di selezionare il paziente, effettuare le procedure di impianto di neurostimolatori ed il successivo monitoraggio;
4. di approvare per le patologie dell’Emicrania cronica refrattaria e dell’Epilessia refrattaria i moduli relativi alle modalità di selezione del paziente e del successivo monitoraggio, **Allegati B1, B2, B3, B4 e C1, C2** al presente atto;
5. di considerare l’**Allegato A** *“Percorso assistenziale per l’impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato nella Regione del Veneto”* sostitutivo dell’Allegato A alla DGR n. 4091/2003;
6. di incaricare il Direttore Generale dell’Area Sanità e Sociale dell’esecuzione del presente atto e di provvedere sulla base di sopravvenute esigenze alla revisione dei Centri regionali di riferimento di cui al punto 2 così come degli **Allegati B1, B2, B3, B4, C1, C2**;
7. di dare atto che la presente deliberazione non comporta spese a carico del bilancio regionale;

8. di pubblicare il presente atto nel Bollettino ufficiale della Regione.

IL SEGRETARIO
F.to Avv. Mario Caramel

IL PRESIDENTE
F.to Dott. Luca Zaia



1098

- 1 LUG. 2014



**PERCORSO ASSISTENZIALE
PER L'IMPIANTO DI NEUROSTIMOLATORI
IN PAZIENTI AFFETTI DA PARKINSON AVANZATO
NELLA REGIONE DEL VENETO**

INDICE

1. Introduzione.....	2
1.1. Descrizione della patologia.....	2
1.2. Dati epidemiologici.....	2
1.3. Trattamenti disponibili.....	2
2. Obiettivo del documento.....	3
3. Stimolazione cerebrale profonda (DBS).....	3
3.1. Trattamento del parkinson con DBS.....	3
3.2. Evidenze cliniche.....	5
3.2.1. Linee - guida.....	5
3.2.2. Efficacia e sicurezza.....	5
3.2.3. Evidenze economiche.....	6
3.3. Pazienti eleggibili al trattamento di DBS in Veneto.....	7
3.3.1. Criteri di selezione.....	7
3.3.2. Criteri di esclusione.....	8
3.3.3. Stima dei pazienti eleggibili.....	8
3.4. Aspetti organizzativi.....	8
3.5. Rimborso per DBS nella Regione del Veneto.....	8
3.6. Dati locali di utilizzo.....	9
4. Criteri per l'impianto di neurostimolatori.....	9
4.1. Individuazione dei centri di riferimento.....	9
4.2. Monitoraggio.....	9
5. Bibliografia.....	10



1. INTRODUZIONE

1.1. DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA

La malattia di Parkinson (Parkinson's Disease – PD) è una malattia degenerativa progressiva dei gangli della base caratterizzata dalla perdita di cellule dopaminergiche della substantia nigra, con conseguente compromissione della funzione motoria. I principali segni del PD sono: tremore a riposo, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale. Ad oggi non esiste un trattamento risolutivo in grado di migliorare la degenerazione e arrestare la progressione della malattia. Le strategie terapeutiche adottate hanno pertanto un'efficacia sintomatica, mirata al controllo dei sintomi senza capacità di interferire, modificandolo, con il decorso della malattia. Allo stadio avanzato causa fluttuazioni motorie (fenomeni on/off, discinesie, distonia) altamente invalidanti e la capacità di immagazzinare dopamina è talmente ridotta da provocare una restrizione della finestra terapeutica della levodopa (L-dopa), il farmaco più efficace a oggi disponibile per il trattamento della malattia di Parkinson. Pertanto, non è più possibile prevedere la risposta clinica alla terapia orale con tale farmaco. Le fluttuazioni motorie sono definite come la presenza di periodi di buona risposta al farmaco (periodo "on") e periodi in cui la risposta non è ottimale (periodo "off") con conseguente peggioramento dei sintomi¹.

1.2. DATI EPIDEMIOLOGICI

La Malattia di Parkinson colpisce circa 230.000 persone in Italia delle quali circa il 5% con un'età inferiore ai 50 anni e il 70% superiore a 65; si calcola che nel 2030 ci sarà un raddoppio del numero dei casi dovuto al crescente invecchiamento della popolazione generale¹. La malattia di Parkinson, che è prevalentemente gestita ambulatorialmente, può richiedere anche il ricovero ordinario. In assenza di dati regionali sulle prestazioni ambulatoriali e, sebbene non sia la sola diagnosi ad essere inserita nel DRG 012 (Malattie Degenerative del Sistema Nervoso), essa rappresenta la terza causa di ricoveri per acuti tra le malattie del sistema nervoso centrale nella Regione del Veneto, con 2.505 ricoveri nel 2010, la terza per numero di giornate di degenza con 26.757 giorni e la seconda come numero di giorni fuori soglia con 6.293 giorni².

1.3. TRATTAMENTI DISPONIBILI

A fronte di una riconosciuta efficacia terapeutica della L-dopa nel controllo dei sintomi motori, la ricerca sul trattamento farmacologico del paziente parkinsoniano si è orientata all'individuazione di trattamenti alternativi che consentissero di ritardare l'inserimento di L-dopa modificando i tempi di comparsa degli effetti indesiderati da trattamento a lungo termine e il deterioramento della risposta.

Allo stadio avanzato della malattia le strategie terapeutiche generalmente utilizzate mirano a ottenere una stimolazione dopaminergica continua attraverso:

- l'aumento della dose e della frequenza delle dosi orali di levodopa;
- l'uso di formulazioni a lento rilascio di levodopa;
- la co-somministrazione di altri agenti quali inibitori delle COMT, inibitori delle MAO-B, amantadina, agonisti dopaminergici, apomorfina sottocute o per infusione, in associazione o meno a levodopa.

La scelta dei vari agenti terapeutici dipende da una serie di fattori che includono ovviamente l'efficacia, il profilo di eventi avversi, le condizioni demografiche (in particolare l'età) e sociali del paziente, le sue aspettative e i costi dell'assistenza. Allo stesso tempo, anche la scelta del momento più giusto per iniziare il trattamento farmacologico, cioè al momento della diagnosi oppure all'inizio della disabilità funzionale, dipende da fattori non tutti completamente chiariti.

In pazienti con complicazioni motorie gravi e impossibili da controllare con il trattamento farmacologico o con gravi reazioni avverse ai trattamenti farmacologici è possibile ricorrere al trattamento chirurgico. Attualmente i possibili trattamenti chirurgici disponibili rientrano in due categorie: interventi di lesione e interventi di stimolazione cerebrale profonda¹.



2. OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

- Aggiornare il “Protocollo di selezione dei pazienti affetti da malattia di Parkinson candidati all’intervento di impianto di stimolatori del nucleo subtalamico” approvato con DGR 4091 del 30.12.2003 (allegato A).
- Definire il percorso assistenziale del paziente affetto da Parkinson avanzato che non risponde più ai consueti schemi farmacologici con specifico riferimento alla stimolazione cerebrale profonda (DBS, *Deep Brain Stimulation*).

3. STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA (DBS)

La DBS è una terapia efficace nel controllare le problematiche motorie dei pazienti con Malattia di Parkinson avanzata. Viene attuata inserendo un elettrodo bilateralmente nei nuclei cerebrali profondi (subtalamo o globo pallido) e posizionando l’elettrostimolatore in una tasca sotto la clavicola. L’invio di stimolazione elettrica a determinate aree del cervello blocca i segnali che provocano i sintomi motori disabilitanti della malattia.

Come riportato nella recente Linea-guida, promossa dalla Lega Italiana per la Lotta contro la Malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze (LIMPE) e dall’Istituto Superiore di Sanità nell’ambito del Sistema Nazionale per Linee Guida¹, le principali criticità connesse all’intervento di DBS sono:

- la scelta del target di stimolazione;
- l’adeguata determinazione delle caratteristiche dei pazienti candidati al trattamento;
- le possibili complicanze intra e post operatorie, relative sia alla procedura chirurgica (emorragie, infezioni connesse all’elettrodo o al sito chirurgico, spostamento dell’elettrodo) sia agli effetti della stimolazione (disturbi cognitivi e neuropsichiatrici);
- criticità relative ai parametri di stimolazione e ai criteri per il follow-up dei pazienti sottoposti ad intervento.

In Italia circa 3.000 pazienti sono sottoposti a DBS e nel Veneto circa 500 (dati di vendita regionale su 12 anni), corrispondenti in media a circa 42 pazienti/anno.

3.1. TRATTAMENTO DEL PARKINSON CON DBS

Il sistema di stimolazione cerebrale profonda è composto da quattro elementi principali: neurostimolatore, noto come generatore di impulsi impiantabile (IPG), elettrocatteteri/i, estensione/i di varie lunghezze e programmatore esterno. Questo sistema è stato ideato per erogare stimolazione elettrica, in varie combinazioni di ampiezza, durata dell’impulso e frequenza, a obiettivi cerebrali specifici.

Un circuito elettronico controlla l’invio degli impulsi di stimolazione elettrica alle sedi prescelte nell’encefalo attraverso l’estensione e l’elettrocatteteri.

I neurostimolatori si distinguono in dispositivi non ricaricabili (a) e ricaricabili (b). I primi sono dotati di una batteria la cui durata dipende dal consumo, strettamente correlato alle prestazioni richieste. I secondi sono dotati di una batteria ricaricabile direttamente dal paziente e hanno una durata definita che varia a seconda dei modelli.

a) Neurostimolatori non ricaricabili: l’esaurimento della batteria rende necessaria la sostituzione del generatore di impulsi mediante l’esecuzione di un nuovo intervento in anestesia locale. La sostituzione può non riguardare gli elettrocatteteri e le estensioni, che, se in buone condizioni, rimangono in sede. I neurostimolatori non ricaricabili possono essere mono o bicanale, a seconda della presenza di uno solo o più elettrocatteteri per l’erogazione dell’energia. Nella tabella 1 sono riportati i dispositivi non ricaricabili più recenti presenti in commercio. In generale, la durata di un dispositivo che si mantiene in buone condizioni varia in base alla longevità della batteria; quindi non può essere calcolata né garantita a priori in quanto dipendente dai parametri di stimolazione utilizzati. I parametri di utilizzo variano da paziente a paziente e non sono prevedibili. Ogni paziente lungo la propria storia di malattia, e relativa evoluzione, ha la necessità di vedere modificati i valori di stimolazione e le modalità di somministrazione della terapia elettrica. La



durata del dispositivo può, inoltre, essere condizionata dalla precisione dell'impianto e dalla capacità di eseguire un corretto settaggio dei parametri di stimolazione.

La ditta Medtronic ha esaminato la durata del proprio dispositivo nello studio PD SURG³. Dall'analisi su 322 pazienti affetti da Malattia di Parkinson avanzato impiantati con stimolatore non ricaricabile di vecchia generazione, emerge una durata media per dispositivo di $53,3 \pm 18,3$ mesi (ossia 4 anni e 5 mesi).

Per quanto riguarda i dispositivi St. Jude si può prevedere la longevità della batteria utilizzando il sistema di calcolo indicato nel manuale d'uso; in particolare utilizzando parametri medi di stimolazione, così come stimati da uno studio pubblicato su Lancet of Neurology⁴ (2,3 mA, 150 Hz, 74 μ sec), la durata media della batteria risulta essere di 56 mesi (il dato può risentire di variazioni a seconda dell'impedenza del circuito che durante gli anni può cambiare).

Tabella 1. Modelli di neurostimolatori non ricaricabili*

Nome commerciale	Ditta produttrice	CND – Classificazione Nazionale Dispositivi Medici	Prezzo medio di vendita dello stimolatore
Activa SC (monocanale)	Medtronic	J020101 - neurostimolatori per la terapia del Morbo di Parkinson	€ 9.000
Activa PC (bicanale)	Medtronic		€ 18.000
Libra (monocanale)	St. Jude		€ 8.000
Libra XP (bicanale)	St. Jude		€ 16.000

* In commercio al 31.12.2013

b) Neurostimolatori ricaricabili: la batteria del generatore di impulsi necessita di una ricarica periodica, che avviene in maniera semplice e non invasiva ad opera del paziente stesso attraverso un apposito sistema di ricarica esterno. Il sistema offre il vantaggio di un'alta longevità della batteria, che garantisce intervalli di ricarica consistenti per l'intera durata di vita della batteria stessa. Nella tabella 2 sono riportati i dispositivi ricaricabili più recenti presenti in commercio.

Tabella 2. Modelli di neurostimolatori ricaricabili*

Nome commerciale	Ditta produttrice	CND – Classificazione Nazionale Dispositivi Medici	Durata (da scheda tecnica)	Prezzo medio di vendita dello stimolatore
Activa RC (bicanale)	Medtronic	J020101 – neurostimolatori per la terapia della Malattia di Parkinson.	9 anni (ON OFF)* *	€ 27.000
Brio (bicanale)	St. Jude		10 anni, (open ended)	€ 25.000
Vercise (bicanale)	Boston Scientific		Almeno 5 anni, in molti casi almeno 25 anni di durata.	€ 26.000

* In commercio al 31.12.2013

**ON OFF: dopo 9 anni il dispositivo deve essere obbligatoriamente sostituito.

L'analisi delle evidenze scientifiche mediante le consuete banche dati internazionali (Pubmed, Cochrane) non ha riportato, ad oggi, l'esistenza di studi clinici di confronto diretto tra i diversi modelli in termini di outcome clinico. Pertanto, la scelta tra i vari modelli, si basa sulle caratteristiche tecnologiche dei singoli prodotti e sul supporto tecnico fornito dalle ditte ai Centri (box 1).

Box 1. Caratteristiche che distinguono i diversi modelli di neurostimolatori in commercio

- Durata della batteria;
- Disponibilità di assistenza fornita dalle ditte produttrici;
- Tipologia di stimolazione (“a corrente costante”, “a voltaggio costante”);
- Possibilità di una configurazione indipendente di stimolazione per i due elettrocateteri;
- “Esaurimento completo” dopo un certo numero di dimenticanze nell'effettuare la ricarica;



- Necessità di RMN* encefalico nel periodo post-intervento (il generatore di impulsi deve essere compatibile con l'indagine RMN* encefalo);
- Supporto tecnico intraoperatorio in caso di richiesta del clinico.

* RMN = risonanza magnetica nucleare

Nel presente documento sono stati esaminati i modelli di neurostimolatori immessi in commercio alla data di stesura dello stesso. Informazioni relative a modelli di neurostimolatori commercializzati successivamente al 31.12.2013 possono essere reperite nella Banca Dati/Repertorio del Ministero della Salute (Decreto Ministero della Salute 21.12.2009).

3.2. EVIDENZE CLINICHE

3.2.1. Linee guida

Vengono riportate le più recenti Linee guida per la diagnosi ed il trattamento della Malattia di Parkinson in cui viene menzionato l'impianto di neurostimolatori:

- Linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS-SNLG)¹, pubblicate in aprile 2013;
- Linee guida NICE⁵, pubblicate il 28 giugno 2006;
- Linee guida della Società di Neurologia tedesca⁶, pubblicate nel 2008;
- Linee guida australiane⁷ pubblicate nel 2009 ma non riconosciute dalle autorità sanitarie nazionali.

Per quanto riguarda il confronto di DBS vs terapie ablative le Linee guida italiane¹ e del NICE⁵ concludono che:

- la letteratura è scarsa e presenta numerosi limiti, quali scarsa numerosità del campione, breve follow-up, disomogeneità delle diagnosi di selezione dei pazienti, analisi del solo tremore;
- è possibile comunque suggerire che gli interventi di DBS possono avere un outcome migliore rispetto agli interventi di lesione se vengono considerati globalmente i dati di efficacia, gli eventi avversi e le complicanze operatorie.

Dalle Linee guida italiane¹, inoltre, si evince che i criteri di inclusione ed esclusione per l'impianto DBS dello studio CAPSIT¹³ sono utilizzati in tutti gli studi clinici. Criteri di inclusione sono una diagnosi di Malattia di Parkinson idiopatica, una buona risposta alla levodopa, la presenza di complicanze motorie (fluttuazioni e/o discinesie) in grado di determinare un significativo grado di disabilità; criteri di esclusione sono diagnosi di parkinsonismi atipici, presenza di disturbi cognitivi (demenza) o psicosi e controindicazioni alla neurochirurgia. Per quanto riguarda il criterio dell'età riportano: "non esiste un limite di età assoluto per l'intervento, anche se la DBS in soggetti di età superiore ai 70 anni deve essere presa in considerazione con cautela"¹. Le Linee guida, inoltre, suggeriscono che la giovane età all'intervento, una malattia ad esordio precoce, un sottotipo tremorigeno di malattia rappresentino fattori predittivi indipendenti di un esito migliore dell'intervento chirurgico, mentre alterazioni del profilo cognitivo e gravità dei sintomi assiali (soprattutto scarsamente responsivi a levodopa) predispongono ad un outcome peggiore.

Per quanto riguarda gli esiti nei pazienti affetti da Parkinson con complicanze motorie iniziali e quindi non eccessiva gravità di malattia esiste un recente studio randomizzato controllato¹⁴ di buona qualità metodologica che ha dimostrato un miglioramento della qualità di vita rispetto al trattamento farmacologico in questo tipo di pazienti. In merito a ciò le Linee guida riportano che sono "necessari ulteriori studi per definire il profilo rischio-beneficio e la validità esterna della stimolazione bilaterale del nucleo subtalamico in pazienti con malattia di Parkinson con precoci complicanze motorie"¹.

3.2.2. Efficacia e sicurezza

Data la numerosità delle revisioni sistematiche e degli studi clinici randomizzati controllati emersa dalle principali banche dati bibliografiche (Medline/Pubmed, Cochrane), la ricerca si è focalizzata sul Centre for Reviews and Dissemination del National Institute of Health Research (www.crd.york.ac.uk accesso del



30/12/2013; parole chiave "Parkinson and DBS"), database internazionale dei report di HTA. Sono stati identificati 18 documenti internazionali, di cui si descrivono i più recenti.

L'HTA report del HIQA (Health Information and Quality Authority)⁸ del 2012 conclude che le evidenze indicano l'efficacia del trattamento di DBS in determinati pazienti con Parkinson refrattario alla terapia farmacologica.

L'HTA report della CAHIAQ (Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality)⁹ del 2011, basandosi sui risultati di una revisione sistematica delle evidenze, ha riportato delle indicazioni sui criteri per definire i pazienti candidabili al trattamento di DBS: Parkinson idiopatico con scarso controllo dei sintomi motori e deterioramento della qualità di vita rispetto alla terapia farmacologica.

L'HTA report della CADTH (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health)¹⁰ del 2010 conclude che, nonostante la scarsa quantità e qualità degli studi, DBS è da raccomandare nei pazienti resistenti alla terapia medica. I dati suggeriscono che DBS solleva dai sintomi e migliora tutte le funzionalità e la qualità di vita dei pazienti. Al contrario delle terapie ablative o lesionali (pallidotomia, talatomia), DBS ha il vantaggio di essere reversibile, permettere la titolazione dei parametri di stimolazione e porta ad un'inferiore morbosità.

L'HTA report dello IECS (Istituto de Efectividad Clinica y Sanitaria)¹¹ del 2009 si è posto l'obiettivo di dimostrare l'efficacia di DBS nel trattamento dei disturbi del Parkinson e di determinare quali indicazioni possono essere convalidate per questa procedura. Dai risultati di una metanalisi, 2 RCT e 16 serie di casi, la neuromodulazione ha rivelato un miglioramento significativo (tra il 28% e il 75%) rispetto a quello ottenuto con i farmaci. Il miglioramento, per quanto riguarda i sintomi di rigidità e tremori, è stato del 70-75%, mentre per l'acinesia è stato di circa il 50%. DBS, inoltre, ha avuto effetti positivi su: distonia con una diminuzione dei sintomi del 50% a un anno e una media del 38% a 5 anni; assunzione di farmaci dopaminergici diminuiti del 50-56%; discinesie, ridotte del 69%; mentre sul linguaggio non ci sono stati effetti. Entrambi gli RCT hanno mostrato un miglioramento significativo nella qualità della vita (24-38%). Per quanto riguarda, invece, gli eventi avversi uno studio (526 pazienti) ha mostrato l'8,4% di casi di emorragia (range 0,2 -12,5%), occorsi in genere nel sito di impianto nel cervello e in pazienti ipertesi. Diversi studi hanno inoltre riportato un'incidenza elevata e molto variabile di complicanze legate all'hardware (2,7-50%), un tasso di infezione oscillante tra l'1 e il 15% e, in generale, infezioni superficiali e nel sito di impianto del generatore. Gli Autori hanno concluso che DBS deve essere riservata a pazienti con malattia invalidante e avanzata e con eventi avversi da farmaci. Tuttavia, è utile precisare che la percentuale di complicanze di differente tipologia è estremamente variabile e mostra, secondo gli esperti regionali, percentuali tanto inferiori quanto maggiore è l'esperienza del centro. Di conseguenza, tale terapia, se praticata in Centri esperti, è gravata da una percentuale minore di rischi, rispetto a quelli riportati in letteratura.

L'HTA report della MUHC (McGill University Health Centre)¹² del 2009 ha riportato che esistono chiare evidenze che DBS migliori le funzioni motorie e mantenga la qualità di vita dei pazienti che dimostrano resistenza alla terapia medica per almeno 5 anni. Inoltre ha sottolineato l'importanza che l'intervento avvenga in pochi centri selezionati, dove l'abilità e l'esperienza sono già state accumulate, nonché l'importanza di selezionare i pazienti e di seguirli al follow-up per minimizzare i rischi di eventi avversi.

3.2.3. Evidenze economiche

Da una ricerca eseguita su Pubmed (dicembre 2013) sono emersi alcuni studi economici. Di seguito si elencano i più significativi.

Già nel 2002 Spottke et al¹⁵ avevano evidenziato per la DBS vs la sola terapia farmacologica un ICER (rapporto incrementale di costo-efficacia) favorevole valutato prospetticamente in 16 pazienti consecutivi provenienti da due centri tedeschi. La DBS mostrava costi più elevati rispetto alla terapia farmacologica, ma migliori risultati di efficacia clinica valutati tramite la scala UPDRS^a. Lo studio inoltre mostrava che, in una prospettiva a lungo termine, i costi di base diminuivano a causa della riduzione della spesa farmaceutica e a causa del miglioramento della qualità di vita del paziente. Infine gli Autori concludevano che per valutare in modo adeguato l'ICER della DBS rispetto al trattamento farmacologico standard per il Parkinson sarebbe

^a UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.



stato necessario includere i costi diretti, indiretti e intangibili su una base a lungo termine e in condizioni standardizzate.

Fraix et al¹⁶ nel 2006 hanno valutato, in uno studio prospettico multicentrico su 95 pazienti parkinsoniani a 12 mesi, la sicurezza, gli effetti clinici, la qualità di vita ed il costo di DBS, confrontando i risultati per gli stessi pazienti prima e dopo l'intervento. I risultati hanno mostrato un miglioramento del 57% nella scala UPDRS ($p < 0,0001$) e un miglioramento delle attività della vita quotidiana del 48% ($p < 0,0001$). Nello studio si è stimato un costo per la DBS (comprensivo anche del costo del dispositivo) di €36.904. Dai dati a 6 mesi, si è però rilevato che, confrontando i pazienti prima e dopo l'intervento, gli altri costi quali le ospedalizzazioni, i farmaci antiparkinson, le cure ausiliarie ecc. si sono ridotti, passando da €10.087 prima dell'intervento chirurgico a €1.673 dopo l'intervento. I risparmi sono dovuti principalmente alla riduzione nell'assunzione dei farmaci, mostrandosi tutti statisticamente significativi ($p < 0,0001$). Lo studio ha concluso quindi che DBS ha buoni esiti con rischi e costi non rilevanti in pazienti con Parkinson e con complicanze motorie indotte da levodopa.

Un altro studio prospettico longitudinale in aperto¹⁷ spagnolo del 2007 è stato disegnato per confrontare due coorti di pazienti con Parkinson avanzato, con follow-up di 1 anno; una coorte (14 pazienti) ha ricevuto la stimolazione subtalamica in fase bilaterale (STN-DBS), mentre l'altra (15 pazienti) la migliore terapia farmacologica secondo il giudizio clinico. Nello studio è stata quindi sviluppata un'analisi costo-utilità utilizzando come misura di efficacia clinica sia il punteggio sulla scala UPDRS che i QALY^b ed i costi diretti sanitari per valutare il diverso impatto economico delle due strategie terapeutiche. In media i QALY misurati per i pazienti in trattamento con DBS sono stati $0,7611 \pm 0,03$ vs $0,5401 \pm 0,06$ per i pazienti in trattamento con terapia farmacologica. Per DBS, il rapporto incrementale di costo-utilità è risultato di €239,8 per punto guadagnato sulla scala UPDRS e di €34.389 per QALY guadagnato. Questi valori sono stati considerati accettabili dagli autori dello studio. I risultati erano per lo più correlati al grado di miglioramento clinico e alla riduzione dei costi farmacologici dopo DBS.

Dams et al¹⁸ nel 2013 hanno valutato, attraverso un modello di Markov, il rapporto costo-efficacia di DBS vs la terapia medica dalla prospettiva del sistema sanitario tedesco: l'analisi ha mostrato che la durata della batteria è il parametro più influente, con un rapporto costo-utilità incrementale che arriva fino a €20.000 per QALY per la stimolazione cerebrale profonda, dominante rispetto al trattamento medico.

3.3. PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO DI DBS IN VENETO

Il Gruppo di lavoro concorda nell'identificare i criteri di inclusione del NICE⁵ e le controindicazioni della Società di Neurologia tedesca⁶ (che coincidono con i criteri di selezione dello studio CAPSIT¹³, come indicato nelle linee guida italiane¹), come rilevanti per l'esecuzione dell'intervento di DBS nella Regione del Veneto. Si ritiene necessario che la selezione dei pazienti venga effettuata da un apposito Team multidisciplinare (vedi § 4). A discrezione del clinico, anche pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione sotto riportati possono essere portati all'attenzione del Team multidisciplinare, in particolare nel caso in cui le complicanze motorie abbiano un significativo impatto negativo sulla qualità di vita.

3.3.1. Criteri di selezione

Con particolare riferimento alla terapia per la stimolazione cerebrale profonda nella malattia di Parkinson, il NICE⁵ ne suggerisce l'utilizzo in pazienti che soddisfano i seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi di Malattia di Parkinson idiopatica;
- durata della malattia di almeno 4 anni;
- buona e documentata risposta al trattamento con levodopa;
- presenza di complicanze motorie (fluttuazioni e/o discinesie) che non possono essere ulteriormente migliorate con la terapia farmacologica orale;
- buone condizioni di salute generali ed assenza di comorbidità clinicamente rilevanti;

^b QALY: Quality Adjusted Life Years.



→ assenza di alterazioni cognitive o psichiatriche clinicamente rilevanti come depressione maggiore o demenza.

Le Linee guida italiane¹ sottolineano che non esiste un limite di età assoluto per l'intervento, anche se la DBS in soggetti di età superiore a 70 anni deve essere presa in considerazione con cautela; raccomandano quindi di valutare attentamente l'età di inclusione, oltre alle condizioni cognitive, nel processo di selezione.

3.3.2. Criteri di esclusione

Sono considerate condizioni di esclusione al trattamento:

- gravi malattie internistiche o tumori con limitata aspettativa di vita (< 4 anni);
- terapia cronica anticoagulante che non può essere interrotta;
- marcata atrofia corticale e/o sottocorticale (evidenziata alla risonanza magnetica cerebrale);
- importanti lesioni cerebrali (vascolari o neoplastiche);
- demenza diagnosticata secondo i criteri del DSM-IV e comunque con Mini-Mental score (MMSE)<24;
- grave sindrome disesecutiva (Frontal Assessment Battery < 12);
- quadro psicotico o maniacale clinicamente rilevante;
- presenza di grave depressione (punteggio della Beck Depression Inventory > 16);
- espressione di volontà di suicidio latente o manifesta (valutazione psichiatrica).

3.3.3. Stima dei pazienti eleggibili

È possibile effettuare una stima dei pazienti trattabili con DBS: sulla base dei dati regionali¹⁹ risultano esenti dal pagamento del ticket per Malattia di Parkinson 8.200 soggetti. Da uno studio epidemiologico italiano multicentrico²⁰ condotto nel 2007 presso Centri specializzati per la terapia del Parkinson risulta un dato di prevalenza dell'1,6% di pazienti visitati ambulatorialmente candidabili per questo tipo di intervento. Si può assumere quindi che siano circa 130 pazienti potenziali candidati per questo tipo di impianto in Veneto, anche se un limite di questo studio era la mancata partecipazione di alcuni Centri rilevanti quali il Policlinico di Milano, di Torino, l'Azienda Ospedaliera di Firenze o il Centro di Vicenza; inoltre, alcuni partecipanti non erano Centri impiantatori.

Dei 130 casi bisogna considerare che solo il 50% circa soddisfa i criteri per eseguire effettivamente l'intervento di impianto di DBS, tenendo anche in considerazione i rischi di questo tipo di trattamento ed eventuali patologie di tipo interventistico che rappresentano criteri di esclusione. Pertanto, il numero di pazienti operabili in Veneto è di circa 65, dato sicuramente sottostimato per i motivi prima esposti, ma che rimane l'unico dato di partenza in assenza di precisi dati epidemiologici.

3.4. ASPETTI ORGANIZZATIVI

La valutazione per l'eleggibilità all'impianto va effettuata dal team multidisciplinare che effettuerà l'impianto stesso nel rispetto dei criteri precedentemente definiti. L'impianto viene effettuato in sala operatoria di neurochirurgia attrezzata per la stereotassi in regime di ricovero ordinario.

Iniziata l'elettrostimolazione i parametri vengono regolati attraverso visite ambulatoriali oppure in day service ripetute nel corso dei primi 3-6 mesi; il ricovero è giustificato solo in casi eccezionali.

I Centri impiantatori si fanno carico di tutto il percorso assistenziale del paziente, a partire dalla selezione del paziente stesso all'impianto del neuro stimolatore nonché al successivo monitoraggio clinico ed elettrofisiologico compresa l'eventuale sostituzione della batteria e/o gestione delle complicanze.

3.5. RIMBORSO PER DBS NELLA REGIONE DEL VENETO

In base alla Delibera della Giunta Regionale n. 1805 dell'8 novembre 2011, e successivi allegati, modificati dalla DGR 437 del 20 marzo 2012 e suo allegato A, il rimborso per ricoveri con impianto per stimolazione cerebrale profonda in pazienti affetti da Malattia di Parkinson ha valorizzazione di €16.000 per oneri legati al



neurostimolatore, aggiuntiva allo specifico DRG 2 (con valorizzazione di €8.809,95), nei casi in cui sia presente come diagnosi principale 332.0 o 333.1 e sia presente il codice di intervento 02.93 “*collocazione di impianto definitivo o sostituzione di elettrodo/i di neurostimolatore intracranico*”. La mobilità extraregionale è compensata dalla TUC (Tariffa Unica Convenzionale) che attribuisce il rimborso aggiuntivo di €13.500 ai ricoveri codificati con codice intervento 02.93 associato alla diagnosi 332.0, in qualsiasi posizione sia codificata^c.

Secondo le linee guida regionali DGR n. 2715 del 24 dicembre 2012 (analogamente ai ricoveri programmati per la regolare sostituzione/sistemazione di defibrillatore cardiaco), nel caso di sostituzione del neurostimolatore come diagnosi principale è da utilizzarsi il codice V5302 “*collocazione e sistemazione di dispositivo relativo al sistema nervoso*” + codice intervento 02.93 “*collocazione di impianto definitivo o sostituzione di elettrodo/i di neurostimolatore intracranico*”. In tal caso viene generato il DRG 2 a cui corrisponde una valorizzazione di €8.809,95 e non viene riconosciuto il rimborso extra di €16.000.

3.6. DATI LOCALI DI UTILIZZO

La stima dei pazienti sopra riportata è convalidata dai dati locali di utilizzo analizzati sulla base del numero di operazioni effettuate nella Regione del Veneto, estrapolati dai dati regionali delle schede di dimissione ospedaliera (SDO, elaborazione da Datawarehouse) disponibili per il 2010-2013, per i seguenti codici di diagnosi e di intervento:

- codici diagnosi: 332.0 “*paralisi agitante*”, 333.1 “*tremore essenziale ed altre forme specificate di tremore*”;
- codici intervento/procedura: 0293 “*impianto o sostituzione di elettrodo/i del neurostimolatore intracranico*”.

Le elaborazioni mostrano che il numero di interventi è 53 nel 2010, 34 nel 2011, 43 nel 2012 e 31 nel 2013.

4. CRITERI PER L'IMPIANTO DI NEUROSTIMOLATORI

4.1. INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO

Gli impianti possono essere effettuati nei Centri regionali che soddisfano i criteri di seguito riportati:

- presenza di un Team multidisciplinare con adeguata esperienza clinica nella gestione dei pazienti candidabili all'impianto di neurostimolatori; il Team deve essere costituito dalle seguenti figure professionali: Neurologo e Neurochirurgo, con eventuale supporto di Radiologo esperto in neuroradiologia e Neuropsicologo o Psichiatra; la valutazione del Team in merito all'eleggibilità deve essere sottoscritta da Neurologo e Neurochirurgo e conservata in cartella clinica; gli specialisti del Team devono operare nella stessa struttura in rapporto di dipendenza o di convenzione;
- disponibilità di sala operatoria attrezzata per interventi di neurochirurgia e di reparto di terapia intensiva per eventuali complicanze;
- presa in carico da parte del Centro regionale di riferimento di tutto il percorso assistenziale del paziente, dall'impianto al monitoraggio all'eventuale sostituzione della batteria e/o gestione delle complicanze.

4.2. MONITORAGGIO

La Regione del Veneto attiverà un osservatorio dei casi trattati rilevabili attraverso i flussi disponibili (SDO, flusso consumo DM).

^c Compensazione Interregionale della Mobilità Sanitaria, Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, versione in vigore per le attività del 2010 – Roma, Maggio 2011.



5. BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità e Sistema Nazionale per le Linee guida (ISS-SNL). Diagnosi e terapia della Malattia di Parkinson, 2013. In http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Parkinson.pdf (accesso 26 agosto 2013).
2. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2010. In http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1690_allegato.pdf (accesso 26 agosto 2013).
3. Ottridge CE et al. Wheatley Implantable pulse generator lifespan in the PD SURG trial R.S. Movement Disorders, 2012; 27.
4. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2012 Feb;11(2):140-9.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care, 2006. In <http://www.nice.org.uk/CG035#tabs-nohdr> (accesso del 26 agosto 2013).
6. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). In <http://www.dgn.org/component/content/article/18/513-leitlinien-der-dgn-parkinson-syndrom-diagnostik-und-therapie.html> (accesso del 26 agosto 2013).
7. Silberstein P et al. Australian DBS Referral Guidelines Working Group. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Australian referral guidelines. J Clin Neurosci 2009; 16: 1001-8.
8. Harrington P, Moran P, Murphy L, O'Neill M, Flattery M, Teljeur C, Ryan M. Health technology assessment of a national deep brain stimulation service in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority. 2012
9. Rodríguez MG, Espallargues M, Fité A, Gironell A, Rocamora R, Rumia J, Toledo M, Montalbán X. Malaltia de Parkinson i epilèpsia: criteris d'indicació i tractament quirúrgic. [Criteria for indication and surgical treatment in Parkinson's disease and epilepsy] Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ -formerly CAHTA). IN09/2011. 2011
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Deep brain stimulation for parkinson's disease and neurological movement disorders: a review of the clinical and cost-effectiveness and guidelines Ottawa, 2010.
11. Pichon Riviere A et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Informe de Respuesta Rapida, 2009; 183.
12. Pan I, Dendukuri N, McGregor M. Subthalamic deep brain stimulation (DBS): clinical efficacy, safety and cost compared to medical therapy for the treatment of Parkinson's Disease Montreal: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC). Report 38, 2009.
13. Defer GL, Widner H, Marie RM, et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). Mov Disord 1999; 14: 572-84.
14. Schuepbach W et al. Neurostimulation for parkinson's disease with early motor complications. NEJM 2013; 368: 610-622.
15. Spottke EA et al. Evaluation of healthcare utilization and health status of patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. J Neurol 2002; 249: 759-66.
16. Fraix et al. Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006; 77: 443-9.
17. Valldeorila et al. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22: 2183-91.
18. Dams J, Siebert U et al. Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2013; 28: 763-71.
19. Bollettino informativo del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto 2011; 1:1-4.
20. Morgante L et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. Parkinsonism Relat Disord 2007; 13: 528-31.

**PERCORSO ASSISTENZIALE
PER L'IMPIANTO DI NEUROSTIMOLATORI
IN PAZIENTI AFFETTI DA EMICRANIA CRONICA REFRATTARIA
NELLA REGIONE DEL VENETO**

INDICE

1.1	Introduzione.....	2
1.1.1	Descrizione della patologia	2
1.2	Dati epidemiologici	2
1.3	Trattamenti disponibili	3
2	Obiettivo del documento.....	3
3	Stimolazione periferica del nervo occipitale (ONS).....	4
3.1	Trattamento dell'emicrania con ONS.....	4
3.2	Evidenze cliniche.....	5
3.2.1	Linee-guida	5
3.2.2	Efficacia e sicurezza	5
3.2.3	Evidenze economiche	8
3.3	Pazienti eleggibili al trattamento di ONS in Veneto	8
3.3.1	Criteri di selezione.....	8
3.3.2	Criteri di esclusione	8
3.3.3	Stima dei pazienti eleggibili.....	9
3.4	Aspetti organizzativi.....	9
3.5	Rimborso per ONS nella Regione del Veneto.....	9
4	Criteri per l'impianto di neurostimolatori.....	10
4.1	Individuazione dei centri di riferimento	10
4.2	Monitoraggio	10
5	Bibliografia.....	11



1.1 INTRODUZIONE

1.1. DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA

L'emicrania è, secondo la classificazione dell'International Headache Society (IHS)¹, un tipo di cefalea e, sebbene sia il più studiato, non è tra i più diffusi (WHO, 2011)².

Con il termine di cefalea cronica quotidiana ci si riferisce infatti ad un insieme di condizioni che includono l'emicrania cronica, insieme alla cefalea di tipo tensivo cronica (di gran lunga queste sono le forme più comuni), all'infrequente New Daily Persistent Headache e alla rarissima emicrania continua. Questo approccio classificativo, tuttavia, tiene insieme condizioni molto diverse patogeneticamente sulla base della sola presentazione clinica di dolore per almeno 15 giorni al mese da almeno 3 mesi, limite previsto anche dall'attuale classificazione ICHD-II¹ sia per l'emicrania cronica che per la cefalea di tipo tensivo cronica (CTTH).

Secondo la più recente classificazione dell'International Headache Society (IHS) del 2006 (ICHD-II revisionata)¹, la diagnosi di emicrania cronica, inserita tra le complicanze dell'emicrania, richiede i seguenti criteri diagnostici:

- cefalea per almeno 15 giorni al mese da almeno 3 mesi;
- si manifesta in un paziente che ha avuto almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri per emicrania senza aura;
- cefalea che per almeno 8 giorni al mese per almeno 3 mesi soddisfi i criteri per il dolore e i sintomi associati dell'emicrania senza aura;
- assenza di uso eccessivo di farmaci e cefalea non attribuita ad altra condizione o patologia.

Così formulati i nuovi criteri qualificano per la diagnosi anche i casi con dolore continuo di intensità lieve o moderata, purché in almeno 8 giorni al mese il dolore riscontri almeno 2 dei 6 sottocriteri a riferimento squisitamente emicranico, quali: pulsatilità, unilateralità, intensità moderata o severa, sensibilità al movimento, nausea e/o vomito, fotofobia e fonofobia.

Epidemiologia e patofisiologia dell'emicrania sono scarsamente documentate. Gli attacchi, di moderata o severa gravità, possono essere unilaterali e/o pulsanti e durano da uno a tre giorni. Sono spesso associati a sintomi gastrointestinali, durante i quali il paziente ha bisogno di buio e quiete; inoltre, il paziente manifesta spesso la necessità di rimanere allettato perché inibito a compiere attività lavorative e sociali e perché qualunque movimento produce un'accentuazione della sintomatologia. Nei casi di derivazione emicranica, che sono quelli di gran lunga più numerosi, il processo di cronicizzazione esita in un dolore pressoché quotidiano, moderato o lieve e poco specifico, su cui si inscrivono periodiche recrudescenze di dolore intenso con chiari caratteri emicranici. Se si considera che un attacco di emicrania dura da 4 a 72 ore, si comprende quanto le forme ad elevata frequenza abbiano un impatto negativo sulla qualità di vita (WHO, 2011; Lipton, 2004)²⁻³. La frequenza degli attacchi è generalmente compresa tra un attacco per anno ed uno per settimana (più comunemente uno al mese) (WHO, 2011)².

Il trattamento sintomatico e preventivo di riferimento per l'emicrania è la terapia farmacologica. Un'importante innovazione nel campo della profilassi è l'utilizzo di tossina botulinica, da riservare a pazienti affetti da emicrania cronica.

Non sempre questi trattamenti forniscono una soluzione a lungo termine ed una certa percentuale di pazienti non risponde alla terapia e si può quindi dire affetta da "emicrania refrattaria". Ad oggi non esiste consensus sulla definizione di refrattarietà. Schulmann et al. nel 2008⁴, partendo dai risultati di una survey dei membri dell'AHS (American Headache Society), hanno proposto che un'emicrania refrattaria è tale per cui compromette la qualità della vita del paziente e non risponde a tutti i più comuni e disponibili trattamenti farmacologici di riconosciuta efficacia.

1.2. DATI EPIDEMIOLOGICI

La percentuale della popolazione adulta che presenta una qualsiasi forma di cefalea è del 46%, dell'11% per l'emicrania, del 42% per la cefalea tensiva e del 3% per la cefalea cronica quotidiana (Stovner, 2007)⁵. Nei Paesi occidentali la prevalenza dell'emicrania nella popolazione generale è pari al 10-12% (6-12% nel sesso



maschile e 15-18% nel sesso femminile). Uno studio condotto da Medici di Medicina Generale in Italia conferma queste stime: la prevalenza italiana è dell'11,6% (Roncolato, 2000)⁶.

L'emicrania si manifesta generalmente alla pubertà, affligge particolarmente i soggetti di età compresa tra 35 e 45 anni, ma può colpire anche individui più giovani e bambini. Il 3-14% dei pazienti con emicrania evolverà in emicrania cronica (Saper, 2011)⁷.

Per quanto riguarda l'emicrania cronica refrattaria, ad oggi non sono disponibili dati epidemiologici; è reperibile uno studio spagnolo (Irimia, 2011)⁸ da cui risulta che, su 370 pazienti (età media 43 anni) consecutivi afferenti presso un Centro di riferimento regionale in un anno, il 5,4% era affetto da emicrania cronica ed il 4% da emicrania cronica refrattaria (classificazione ICHD-II and revised ICHD-II criteria)⁴. Questi risultati indicano che la popolazione di soggetti affetti da emicrania cronica refrattaria (15 pazienti) è numericamente molto vicina a quella affetta da emicrania cronica (20 pazienti).

1.3. TRATTAMENTI DISPONIBILI

Il trattamento di riferimento per l'emicrania è la terapia farmacologica; secondo le Linee guida inglesi¹¹ si procede con un trattamento per gradi, in cui al primo step vi sono gli analgesici orali, seguiti dagli analgesici rettali, in entrambi i casi eventualmente associati ad antiemetici ed infine i triptani; l'ultimo step prevede questi trattamenti in combinazione o in somministrazione intramuscolare, intravenosa, sottocutanea. Si segnala che l'AIFA ha recentemente approvato la tossina botulinica A per l'indicazione di profilassi dell'emicrania cronica dopo inefficacia della tradizionale terapia di profilassi (farmaci anti-depressivi, calcio-antagonisti, antiepilettici ecc.). La tossina botulinica di tipo A è stata raccomandata dalle Linee guida BASH del 2010¹¹ per la profilassi di pazienti con più di 15 giorni di mal di testa al mese, di cui almeno 8 con emicrania, mentre le Linee guida Agenas¹² la raccomandano nella profilassi dell'emicrania cronica con livello di raccomandazione B e le Linee guida SISC¹⁰ la raccomandano con livello A nell'emicrania cronica, con un periodo di trattamento di 3 mesi. Esistono tuttavia anche approcci di tipo non farmacologico. La neuromodulazione è una tecnologia che agisce direttamente sul sistema nervoso, in quanto si traduce in una modulazione dell'attività nervosa; può essere elettrica o chimica: nel primo caso si parla di neurostimolazione e avviene attraverso l'azione di agenti elettrici direttamente sull'area interessata; nel secondo caso invece si utilizzano agenti farmacologici. I trattamenti e i dispositivi di neuromodulazione coinvolgono ogni area del corpo e sono utilizzati in diverse patologie o sintomi.

La neurostimolazione per l'emicrania cronica effettuata per via percutanea si inquadra clinicamente come una stimolazione ibrida periferica-sottocutanea del nervo occipitale (ONS). Ad oggi, l'uso dei neurostimolatori impiantabili come terapia routinaria per selezionati pazienti con disturbi di emicrania refrattaria è solo all'inizio. Infatti, è ancora in corso la valutazione di sicurezza ed efficacia a breve e lungo periodo della metodica e gli studi disponibili sono ancora allo stato embrionale. Tutti gli studi clinici reperibili, riferiti ai dispositivi con e senza marchio CE, sono studi di piccole dimensioni, con campioni di pazienti con diagnosi eterogenee e miste, con un follow-up a breve termine, con evidenze scarse, anche per quanto riguarda gli studi in corso. Inoltre, si stanno affacciando sul mercato neurostimolatori di nuova generazione (ricaricabili) ad alto costo, il cui utilizzo deve necessariamente essere regolato.

2. OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

- Approfondire le evidenze cliniche ed economiche sull'utilizzo dei neurostimolatori nell'emicrania cronica refrattaria;
- proporre un sistema di introduzione controllata della tecnologia prevedendo un numero limitato di Centri di riferimento, precisi criteri di selezione dei pazienti e raccolta sistematica degli esiti.



3. STIMOLAZIONE PERIFERICA DEL NERVO OCCIPITALE (ONS)

3.1. TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA CON ONS

Attualmente gli unici neurostimolatori approvati in Europa per la gestione del dolore e delle disabilità associate a emicrania cronica refrattaria sono i dispositivi Genesis® e Eon® della ditta St. Jude Medical (Tabella 1). Si tratta di generatori di impulsi totalmente impiantabili (IPG) multiprogrammabili, che agiscono come ausilio nella gestione dell'emicrania cronica refrattaria, attraverso la stimolazione nervosa periferica (PNS) dei nervi occipitali.

Altri neurostimolatori, indicati per la gestione del dolore cronico del tronco e degli arti, rappresentano un uso off-label se utilizzati per l'emicrania intrattabile.

I neurostimolatori si distinguono in (a) dispositivi non ricaricabili e (b) ricaricabili. I primi sono dotati di una batteria la cui durata dipende dal consumo, strettamente correlato alle prestazioni richieste. I secondi sono dotati di una batteria ricaricabile direttamente dal paziente ed hanno una durata certificata (Box 1).

Box.1

Il neurostimolatore non ricaricabile richiede sempre un intervento chirurgico per la sostituzione del device ogni volta che questo si esaurisce. Con i generatori di impulsi non ricaricabili occorre cercare un compromesso tra sollievo dal dolore e durata della batteria: essendo limitata la durata della stessa, gli IPG non possono essere utilizzati da pazienti che necessitano di elettrocateri multipolari o con numero elevato di programmi che prevedono l'attivazione di molti poli contemporaneamente. I dispositivi non ricaricabili di prima generazione (Genesis) sono adatti ai pazienti con requisiti di bassa erogazione e con pattern di dolore semplice mentre i dispositivi non ricaricabili ad alta capacità (EonC) ai pazienti con requisiti di erogazione da bassa a media.

I neurostimolatori ricaricabili hanno una lunga durata (10 anni open ended) quindi non è necessaria la loro frequente sostituzione: in questo modo si riducono considerevolmente gli interventi chirurgici a cui il paziente viene sottoposto. La maggior durata del sistema non rende necessario cercare un compromesso tra sollievo dal dolore e durata della batteria e la sua maggior autonomia soddisfa le necessità di chi ha bisogno di elevate correnti di stimolazione.

Al contrario degli IPG non ricaricabili, che sono più ingombranti, i neurostimolatori ricaricabili di ultima generazione hanno dimensioni ridotte, in quanto la ricaricabilità consente di erogare energie elevate grazie a tecnologie complesse e miniaturizzate. Questo comporta un maggior comfort ed un minor rischio di decubiti di device voluminosi.

Tabella 1. Modelli di neurostimolatori per l'emicrania cronica refrattaria*

Nome commerciale	Ditta	CND – Classificazione Nazionale Dispositivi Medici	Tipologia	Durata	Prezzo medio di vendita dello stimolatore
Genesis	St. Jude	J020202 - neurostimolatori spinali totalmente impiantabili	non ricaricabile	18 mesi**	€ 7.000
EonC	St. Jude		non ricaricabile ad alta capacità	7 anni***	€ 11.000
Eon/Eon Mini	St. Jude		ricaricabile	10 anni (open ended)	€ 18.000

* Dispositivi medici in commercio al 31.12.2013

** Consumo a parametri medi: 6,7 Ma, 260 µs, and 50 Hz at 750 ohms

*** Consumo a parametri medi: 6 Ma, 260 µs, and 60 Hz at 750 ohms

In generale, i limiti del trattamento con neurostimolazione sono: l'invasività, seppur in un intervento ben tollerato; la sensibilità del device a campi magnetici; la frequente necessità di revisione chirurgica locale



(infezioni, migrazioni dell'elettrodo, sostituzione/malfunzionamento batterie); l'assenza di parametri ottimali e codificati di stimolazione.

Nel presente documento sono stati esaminati i neurostimolatori immessi in commercio per la gestione del dolore e delle disabilità associate a emicrania cronica refrattaria alla data di stesura dello stesso. Informazioni relative a modelli di neurostimolatori commercializzati successivamente al 31.12.2013 possono essere reperite nella Banca Dati/Repertorio del Ministero della Salute (Decreto Ministero della Salute 21.12.2009).

Si rammenta che l'uso dei neurostimolatori marcati CE ma utilizzati secondo una indicazione d'uso diversa da quella certificata è possibile solo in una sperimentazione clinica dopo valutazione e autorizzazione del Comitato Etico e notifica al Ministero della Salute.

3.2. EVIDENZE CLINICHE

3.2.1. Linee guida

Le più recenti Linee guida sul trattamento dell'emicrania che contemplano un approccio anche di tipo non farmacologico sono:

- NICE – Occipital nerve stimulation for intractable chronic migraine, 2013⁹.
Alla luce delle evidenze attualmente disponibili su una certa efficacia nel breve periodo e della scarsa disponibilità di dati a lungo termine, il NICE raccomanda l'impiego della procedura di stimolazione del nervo occipitale per il trattamento dell'emicrania cronica intrattabile, solo con adeguate misure di clinical governance, consenso e audit o ricerca. I clinici che intendono implementare la tecnica dovrebbero informare i pazienti dell'incertezza circa la sicurezza e l'efficacia della ONS.
La selezione dei pazienti dovrebbe essere fatta da un Team multidisciplinare, composta da specialisti nel trattamento dell'emicrania, da specialisti nella gestione del dolore e da neurochirurghi.
Il NICE incoraggia la conduzione di ulteriori studi clinici, includendo come misure di outcome il dolore, la funzione fisica e la qualità della vita, soprattutto nel lungo periodo.
- Linee guida della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC, 2011)¹⁰.
Le Linee guida indicano la stimolazione del nervo occipitale tra le possibili terapie non farmacologiche sia per la terapia dell'emicrania cronica che per la profilassi dell'emicrania, attribuendo in entrambi i casi il più basso livello di evidenza (Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +)^a.
- Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type headache, cluster headache, medication-overuse headache, del British Association for the Study of Headache (BASH, 2010)¹¹. Per quanto riguarda l'uso di dispositivi medici, esse segnalano soluzioni chirurgiche mini-invasive per la cefalea a grappolo, quali la stimolazione cerebrale profonda o l'impianto di uno stimolatore del nervo occipitale, da effettuarsi presso centri specialistici, la cui efficacia, tuttavia, non è del tutto dimostrata.

3.2.2. Efficacia e sicurezza

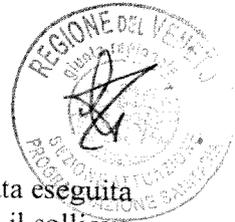
Studi sul neurostimolatore Genesis (marchio CE per emicrania)

Da una ricerca sulle principali banche dati (aggiornamento dicembre 2013) sono stati reperiti uno studio clinico pilota prospettico non randomizzato¹³ condotto tra il 2001 e il 2002 e uno studio prospettico, multicentrico, in doppio cieco, controllato¹⁴.

Il primo¹³, pubblicato nel 2007, ha arruolato 11 pazienti a cui è stato impiantato un sistema di PNS, che consiste di un catetere percutaneo con guida e un generatore di impulsi impiantabile. Ai pazienti, per la maggior parte donne, è stato somministrato un questionario strutturato, contenente domande circa l'intensità

^a Livello di evidenza C: Parere favorevole dei due terzi del Comitato di esperti, controlli storici, studi non randomizzati, case reports.

Forza scientifica dell'evidenza +: la differenza dei parametri di efficacia rispetto al placebo o ad un principio attivo non è statisticamente significativa.



del dolore e il grado con cui il dolore interferiva con le attività quotidiane. Questa rilevazione è stata eseguita prima dell'impianto e successivamente a 4 e a 12 settimane dopo l'impianto. Per quanto riguarda il sollievo dal dolore, il 46% dei pazienti ha riportato un risultato eccellente a 4 settimane, il 36% buono e il 18% scarso; a 12 settimane, nessun paziente ha classificato il sollievo come irrilevante. Il consumo di farmaci a 12 settimane è diminuito. Due sono gli eventi avversi rilevati: temporaneo blocco della stimolazione per perdita di connessione e spasmi muscolari. Il limite principale dello studio è la mancata randomizzazione.

Il secondo studio¹⁴ del 2012, ha previsto l'impianto del neurostimolatore in 157 pazienti: a 105 soggetti è stata attribuita la stimolazione attiva, a 52 quella di controllo. Lo studio prevedeva l'inclusione di pazienti con emicrania cronica (persistente per più di 15 giorni al mese) con le seguenti caratteristiche: refrattari anche a più di 2 specifici trattamenti per l'emicrania e ad almeno 2 differenti classi di trattamento di profilassi; con punteggio VAS^a maggiore di 6 cm su una scala di 10 cm; con emicrania posteriore o di origine cervicale. Sono stati esclusi i pazienti che avevano subito procedure chirurgiche nella zona occipitale, i pazienti in trattamento con altre terapie nelle 8 settimane precedenti, i pazienti con anomalie cervicali che impedivano il posizionamento del dispositivo. A 12 settimane di follow-up per il gruppo con stimolazione attiva rispetto al gruppo di controllo è stata riportata una diminuzione statisticamente significativa nella scala MIDAS^b (64,6 e 20,4 punti di riduzione rispettivamente, $p=0,001$). Il più comune evento avverso è stato il dolore persistente al sito di impianto. Lo studio però non è riuscito a mostrare una differenza significativa tra i due gruppi riguardo al numero di pazienti che ha ottenuto una riduzione del 50% sulla scala VAS (endpoint primario).

Studi clinici su neurostimolatori senza marchio CE per emicrania

Risultano pubblicati altri studi clinici condotti con neurostimolatori impiantati per il trattamento dell'emicrania cronica refrattaria, sebbene tali dispositivi non abbiano una specifica indicazione per questa patologia nella propria scheda tecnica. Tali studi comprendono:

- una revisione sistematica del 2008¹⁵;
- uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco sul dispositivo Precision (studio PRISM) del 2009¹⁶;
- uno studio clinico pilota randomizzato e controllato (studio ONSTIM) del 2011⁷
- uno studio randomizzato prospettico del 2012¹⁷ sul dispositivo Versitrel (studio Serra);
- uno studio prospettico osservazionale sul dispositivo Bion del 2009¹⁸.

a) La revisione sistematica¹⁵ sugli stimolatori impiantabili del nervo occipitale è stata condotta su MEDLINE e EMBASE per il periodo dal 1966 al 2007 (in questa revisione è compreso anche lo studio citato sopra del 2007)¹³. Nell'analisi sono stati inclusi studi controllati randomizzati e studi osservazionali in cui i pazienti manifestavano episodi di emicrania della durata maggiore di 6 mesi, non rispondenti alle terapie convenzionali; sono stati invece esclusi case report e studi con follow-up minore di 3 mesi. Degli 813 articoli ne sono stati identificati 13: 10 studi osservazionali, di cui 3 prospettici, e 3 serie di casi. Il numero totale di pazienti arruolati in tutti gli articoli considerati è stato di circa 150; il periodo di follow-up era compreso tra un minimo di 3 mesi fino ad alcuni anni. I risultati erano positivi nel 70%-100% dei pazienti; gli eventi avversi principali sono stati la dislocazione del sistema (32%), la rimozione per inefficacia (21%) e l'infezione (3,6%).

b) Lo studio PRISM¹⁶ ha arruolato 125 pazienti a cui è stata attribuita, in modo randomizzato, una stimolazione attiva (63 soggetti) e una stimolazione placebo (62 soggetti). Sono stati inclusi i soggetti con diagnosi di emicrania con aura, senza aura o cronica, refrattarietà alla terapia farmacologica e emicrania per più di 6 giorni al mese, con dolore moderato/grave per più di 4 ore. L'obiettivo era la diminuzione nel numero di attacchi di emicrania quantificata in giorni per mese a 12 settimane dall'impianto. Dopo le 12 settimane, anche i pazienti sottoposti alla stimolazione placebo sono stati sottoposti alla stimolazione attiva e hanno continuato il diario di follow-up per 52 settimane. I risultati, per quanto riguarda la diminuzione

^a VAS – Scala analogico visiva per la misura soggettiva della percezione del dolore

^b MIDAS – “Migraine disability assessment score” scala che prende in considerazione i giorni di mal di testa e il loro impatto sulla vita del paziente (punteggio massimo 200)



dell'emicrania, hanno mostrato che la differenza tra i due gruppi di trattamento non è significativa (-5,5 vs -39,9 giorni/mese, $P = 0,29$). Gli eventi avversi riscontrati comprendevano infezioni, sintomi sensoriali e dolore al sito di impianto.

c) Lo studio ONSTIM⁷ è uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in cieco e controllato finalizzato a verificare la sicurezza e l'efficacia del dispositivo Versitrel. Sono stati arruolati 110 pazienti in 9 Centri, di cui soltanto uno con un follow-up di 3 mesi. Questi sono stati assegnati in modo randomizzato a 4 gruppi di trattamento: al primo gruppo sono stati assegnati 28 pazienti sottoposti a stimolazione attiva regolabile (AS); nel secondo gruppo di controllo 16 pazienti hanno ricevuto una stimolazione placebo (PS); nel terzo gruppo di controllo 17 pazienti che hanno assunto il trattamento medico convenzionale (MM); infine il quarto gruppo, chiamato gruppo ausiliario, ha compreso 5 pazienti che presentavano mancata risposta al blocco del nervo occipitale (ONB) e che sono stati trattati con lo stessa stimolazione del gruppo AS. I risultati a tre mesi hanno riportato una riduzione delle giornate per mese in cui i pazienti soffrono di emicrania rispettivamente del $27 \pm 44,8\%$ per AS, $8,8 \pm 28,6\%$ per PS, $4,4 \pm 19,1\%$ per MM e del $39,9 \pm 51\%$ per il gruppo ausiliario. Gli eventi avversi sono stati 56 in 36 dei 51 pazienti trattati con l'impianto; 3 soggetti hanno riscontrato reazioni avverse gravi quali infezione nel sito di impianto, spostamento della guida e nausea post operatoria. Non si sono evidenziate complicanze a lungo termine o potenziali danni alle terminazioni nervose.

d) Lo studio di Serra¹⁷, prospettico randomizzato, ha l'obiettivo di studiare la sicurezza e l'efficacia della neurostimolazione occipitale per pazienti con emicrania cronica (CM) e/o che abusano di medicinali (MOH) e di valutare nei pazienti impiantati i cambiamenti nelle misure di disabilità, qualità della vita e assunzione di farmaci. Sono stati arruolati 34 pazienti (76% donne, 34% uomini; età media 46 ± 11 anni), di cui 30 sono stati randomizzati e 29 hanno completato lo studio. L'intensità e la frequenza degli attacchi sono risultati significativamente più bassi nel gruppo trattato con neurostimolazione rispetto al gruppo non trattato ($p < 0,05$); inoltre ad ogni visita di follow-up gli episodi di emicrania sono diminuiti in tutti i pazienti trattati con stimolazione rispetto all'inizio della terapia (punteggi: baseline = 70 e 8; un anno di follow-up = 14 e 5, $p < 0,001$). La qualità della vita è migliorata significativamente ($p < 0,05$) durante lo studio. L'uso di triptani e farmaci anti-infiammatori è sceso drasticamente dalla linea di fondo (20 e 25,5 dosi al mese) ad ogni visita di follow-up (3 e 2 dosi al mese ad un anno, $p < 0,001$). Un totale di 5 eventi avversi si sono verificati: 2 infezioni e 3 migrazioni del catetere.

e) Lo studio sul Bion¹⁸ è uno studio di fattibilità prospettico osservazionale di durata di 12 mesi con follow-up di 6 mesi, che ha arruolato 9 pazienti con cefalea primaria refrattaria (comprendente la cluster headache e l'emicrania continua). A 6 mesi dall'impianto, sono stati rilevati dati circa la localizzazione della cefalea, il numero di ore medio/giornata di utilizzo del dispositivo, la frequenza di ricarica, l'ampiezza e il tempo di erogazione della corrente (PW), la soglia di percezione e di parestesia. Il grado di impatto della cefalea è stato misurato mediante il questionario MIDAS. A 6 mesi, il range di utilizzo del dispositivo va da 30 minuti ogni 2 settimane a 24 ore al giorno (media 12,2 – mediana 16 ore/giorno) e la frequenza di ricarica varia da 35 minuti per settimana a 4 ore per giorno (media 1,67 mediana, 1,5 ore/giorno). A 12 mesi, per gli 8 pazienti che hanno completato lo studio la riduzione media dei giorni con cefalea è stato di 28,5 punti MIDAS. Nessun paziente ha riportato complicanze gravi legate al dispositivo, quali infezioni al sito di impianto o dislocazione del dispositivo. Un paziente ha riportato la sensazione di mancata stimolazione, due pazienti dolore per la stimolazione troppo elevata, un altro dolore al sito di impianto.

Studi in corso

A dicembre 2013 risultano registrati nel clinicaltrials.gov¹⁹ 7 studi clinici completati e 4 studi ongoing che indagano la stimolazione elettrica occipitale nel trattamento dell'emicrania intrattabile. I dispositivi analizzati sono il modello Versitrel della ditta Medtronic e i modelli Precision e Bion della ditta Boston Scientific, ovvero neurostimolatori impiantabili che non presentano una specifica indicazione per il trattamento dell'emicrania refrattaria nella propria scheda tecnica. Si tratta principalmente di studi randomizzati che hanno arruolato da un minimo di 10 ad un massimo di 179 pazienti e che valutano la sicurezza e l'efficacia del dispositivo.

Non risultano attualmente pubblicate valutazioni di HTA.



3.2.3. Evidenze economiche

Non vi sono studi economici significativi sui dispositivi nell'emicrania cronica refrattaria.

3.3. PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO DI ONS IN VENETO

Di seguito si elencano i criteri di inclusione e di esclusione stabiliti dal Gruppo di lavoro regionale per identificare i pazienti eleggibili alla neurostimolazione per il trattamento dell'emicrania cronica refrattaria.

Si ritiene necessario che la selezione dei pazienti venga effettuata da un apposito Team multidisciplinare (vedi paragrafo 4.1).

3.3.1. Criteri di selezione

- età ≥ 18 anni;
- diagnosi di emicrania cronica* refrattaria alla terapia medica con almeno 4 farmaci di 4 diverse classi per la profilassi dell'emicrania con livello di evidenza I (linee guida SISC 2011)¹⁰, a seguito di inefficacia o di comparsa di effetti collaterali (salvo controindicazioni);
- fallimento di terapia per inefficacia o per mancata compliance del paziente al trattamento con la tossina botulinica dopo trattamento per almeno una applicazione (se più di un ciclo il trattamento va ripetuto ogni 3-4 mesi e l'ultima applicazione deve essere effettuata almeno 3 mesi prima del test di neuro stimolazione);
- dolore non attribuibile ad altre patologie;
- emicrania cronica refrattaria da almeno 1 anno con almeno 20 attacchi di emicrania al mese con intensità dell'attacco ≥ 6 su scala NRS.

* Secondo la più recente classificazione dell'International Headache Society (IHS) del 2006 (ICHD-II revisionata)¹, la diagnosi di emicrania cronica, inserita tra le complicanze dell'emicrania, richiede i seguenti criteri diagnostici:

- cefalea per almeno 15 giorni al mese da almeno 3 mesi;
- si manifesta in un paziente che ha avuto almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri per emicrania senza aura;
- cefalea che per almeno 8 giorni al mese per almeno 3 mesi soddisfino i criteri per il dolore e i sintomi associati dell'emicrania senza aura;
- assenza di uso eccessivo di farmaci e cefalea non attribuita ad altra condizione o patologia.

Così formulati i nuovi criteri qualificano per la diagnosi anche i casi con dolore continuo di intensità lieve o moderata, purché in almeno 8 giorni al mese il dolore riscontri almeno 2 di 6 sottocriteri a riferimento squisitamente emicranico, quali: pulsatilità, unilateralità, intensità moderata o severa, sensibilità al movimento, nausea e/o vomito, fotofobia e fonofobia.

3.3.2. Criteri di esclusione

- cefalee secondarie, secondo i criteri IHS-ICHD-II-R¹;
- pazienti con stimolatore cardiaco a domanda o con defibrillatore impiantato (secondo parere Cardiologico);
- pazienti precedentemente sottoposti a gangliolisi, rizotomia, neurectomia che interessino la distribuzione occipitale C2-C3;
- allergia ai metalli; presenza di pacemaker o defibrillatori non compatibili con i neurostimolatori;
- pazienti con turbe della personalità o limiti cognitivi che ne limitano la capacità di gestione del neurostimolatore.

N.B.: i pazienti con protesi metallica (placche, viti, punti metallici, o comunque protesi non attive) devono essere valutati caso per caso dal Team multidisciplinare.



3.3.3. Stima dei pazienti eleggibili

In assenza di stime epidemiologiche che stabiliscano l'evoluzione in emicrania cronica, per la Regione del Veneto ci si può basare sugli studi clinici più recenti oppure Consensus regionali. Considerando una percentuale media di donne e maschi affetti da emicrania (11%) sul totale della popolazione adulta (3.250.000 residenti, tra i 15-64 anni, a dicembre 2011 – dati ISTAT²¹), si stimano 357.500 soggetti. In mancanza di dati epidemiologici, si può stimare che lo 0,5%-0,8% evolva realmente verso una emicrania cronica e di questi solo il 3% sia affetto da emicrania cronica refrattaria, in un range finale di 54-86 pazienti.

3.4. ASPETTI ORGANIZZATIVI

L'intervento prevede l'impianto definitivo di neuro stimolatore 1 mese dopo la *fase test iniziale – fase trial*. In tale fase ai pazienti selezionati vengono impiantati gli elettrocateri connessi ad un neurostimolatore esterno di prova, a cui fa seguito (dopo 1 mese) la fase di impianto definitivo del neurostimolatore. L'impianto deve essere effettuato in una sala operatoria o blocco operatorio dotata di Rx-scopia con personale dedicato e formato. L'intervento potrà essere effettuato a cielo aperto o per via percutanea, in regime di ricovero.

3.5. RIMBORSO PER ONS NELLA REGIONE DEL VENETO

Le Linee guida^o regionali delle SDO 2013 indicano la seguente codifica:

- “Collocazione di impianto definitivo o sostituzione di elettrodo/i di neurostimolatore dei nervi periferici”:
 - o Diagnosi principale: codificare la malattia di base;
 - o Intervento principale: Cod. 04.92 Impianto o sostituzione di elettrodo/i del neurostimolatore dei nervi periferici codificare anche l'eventuale inserzione del generatore di impulsi del neurostimolatore: Cod. da 86.94 a Cod. 86.98;
 - o Nel caso della sola sostituzione di generatore di impulsi i codici di intervento da utilizzare sono 86.94 a Cod. 86.98.

Le Linee-guida regionali, inoltre, segnalano che “*se non è stata formulata una diagnosi definitiva, per la codifica della diagnosi principale, possono essere utilizzati i codici relativi a segni, sintomi e condizioni mal definite (Cod. 780-799). Quando il ricovero è finalizzato a trattare esclusivamente uno specifico segno o sintomo, quest'ultimo deve essere selezionato come diagnosi principale*”.

Il DRG corrispondente ha codice 8 (Interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso senza complicanze) ed è remunerato nella Regione del Veneto con la tariffa di €2.163 (DGR n. 1805 del 08 novembre 2011).

Più nello specifico, è prevista, nei casi di cefalee croniche intrattabile, una ulteriore possibilità di codifica limitatamente alla condizione di dipendenza da farmaci non oppioidi, solo se adeguatamente documentata in cartella clinica. Esclusivamente in questi casi, si può applicare la seguente codifica:

- o DP: cod. 784.0 *Cefalea*;
- o DS: cod. 304.81 *Dipendenza da combinazioni di sostanze che escludono gli oppioidi, continua*;
- o I/P: cod. 04.92 *Impianto o sostituzione di elettrodo/i del neuro stimolatore dei nervi periferici*, codificare anche l'eventuale *Inserzione del generatore di impulsi del neurostimolatore* (cod. da 86.94 a 86.98);
- o I/P: cod. 94.66 *Disintossicazione e riabilitazione da farmaci*.

Da questa combinazione di codici deriva il DRG 007 (con complicanze), con tariffa di €8.260. Le complicanze devono però essere adeguatamente documentate in cartella clinica (in particolare la dipendenza dagli antidolorifici). Se invece non sussistono le condizioni di dipendenza da farmaci antidolorifici e non c'è possibilità di evincere tale condizione dalla cartella clinica, il codice di diagnosi secondaria 304.81 non va inserito in SDO e ne deriverà il DRG 008 (senza complicanze).

^o Allegato A alla DGR n. 2715 del 24 dicembre 2012 - Aggiornamento delle Linee Guida per la compilazione della scheda di dimissione ospedaliera (SDO).



Non sono previste al momento extratariffe per il rimborso del neurostimolatore nell'emicrania cronica refrattaria rispetto alle tariffe DRG stabilite, né a livello regionale né di mobilità extraregionale.

4. CRITERI PER L'IMPIANTO DI NEUROSTIMOLATORI

4.1. INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO

Considerato che la tecnica è ancora in fase di studio nella Comunità Scientifica e a causa delle limitate evidenze, si ritiene che la gestione dei pazienti debba avvenire in Centri regionali selezionati per la procedura di impianto di neuro stimolatore, che a partire dalla selezione dei pazienti si fanno carico di tutto il percorso assistenziale fino al monitoraggio e alla gestione post impianto del paziente stesso.

Gli impianti possono essere effettuati nei Centri regionali che soddisfano i criteri di seguito riportati:

- casistica storica e/o esperienza clinica maturata nell'esecuzione dell'intervento;
- presenza di un Team multidisciplinare costituito dai seguenti specialisti: Neurologo, Neurochirurgo o Anestesista specializzato in terapia del dolore e Psichiatra. Nel caso in cui il paziente non sia seguito dal Centro che esegue l'impianto, il Team sarà integrato dal Neurologo di riferimento del paziente. Il coordinamento del Team sarà a cura del Neurochirurgo o Anestesista specializzato in terapia del dolore, cioè dello specialista che effettua l'intervento di impianto di neurostimolatore. Se ritenuto opportuno il Team può avvalersi di contributi di altri specialisti in: Fisiatria, Neuroradiologia, Medicina interna. I centri che effettuano l'intervento devono disporre di tutte le figure professionali, che, ad eccezione del neurologo di riferimento, devono operare preferibilmente nella medesima struttura ospedaliera o in alternativa devono essere stipulate convenzioni ad hoc a livello interaziendale; la valutazione deve essere sottoscritta da tutti i componenti e va conservata in cartella clinica;
- presa in carico da parte del centro di tutto il percorso assistenziale del paziente, dall'impianto al monitoraggio all'eventuale sostituzione della batteria e/o gestione delle complicanze.

4.2. MONITORAGGIO

Al fine di verificare l'appropriatezza del protocollo e di monitorare gli esiti dei trattamenti, verrà predisposto un sistema di raccolta dei casi trattati.

Per ogni paziente valutato/impiantato dovrà essere compilato il modulo "*Scheda raccolta dati – Emicrania cronica refrattaria*" (Allegato B1), che consta di tre parti: la parte I relativa alla selezione dei pazienti e le parti II e III relative al monitoraggio.

La parte I, a cura del Team multidisciplinare, raccoglie le seguenti informazioni:

- caratteristiche del paziente (generalità, stato civile, formazione, situazione lavorativa);
- anamnesi (farmaci assunti per la profilassi e il trattamento, valutazione della disabilità e salute psicofisica. Per tali valutazioni avvalersi del modulo "*Diario della Cefalea*" e "*Questionario MIDAS*", rispettivamente Allegati B2 e B3);
- valutazione dei criteri di selezione del paziente.

La parte II, a cura dello Specialista che effettua l'intervento e del Neurologo, raccoglie informazioni circa la valutazione a 1 mese per l'impianto di neurostimolatore definitivo: tipo di dispositivo impiantato, dati relativi all'intervento, criteri da soddisfare per procedere all'impianto di neurostimolatore definitivo e complicanze riscontrate nel breve periodo.

La parte III, a cura sempre del componente del Team che effettua l'intervento e del Neurologo, raccoglie le informazioni relative al tipo di impianto definitivo, alle complicanze e ad alcuni esiti a 6 e 12 mesi di follow-up (tipo di neurostimolatore impiantato, dati relativi all'intervento, parametri di stimolazione, complicanze, farmaci assunti, valutazione MIDAS tramite l'Allegato B3 e scala NRS).

Al follow-up di un anno, il centro chiede al paziente la compilazione di un modulo per rilevare la soddisfazione personale sull'impianto di neurostimolazione "*Test post-impianto di neurostimolatore*" (Allegato B4).



Un monitoraggio più stretto sarà effettuato per i pazienti che lo necessitano, ma si richiede la valutazione per tutti i pazienti impiantati a 6 e 12 mesi con la compilazione dei relativi allegati.

E' previsto un arruolamento dei pazienti per due anni a partire dalla data di approvazione del presente documento con un follow-up di 12 mesi. I dati raccolti per i pazienti che hanno completato tale follow-up saranno trasmessi al Settore Farmaceutico Regionale da parte delle Direzioni Aziendali.

5. BIBLIOGRAFIA

1. IHS Classification ICDH-II. In www.ihs-classification.org/it/ (accesso del 25 settembre 2013)
2. WHO. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011 – A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden. In www.who.int/mental_health/management/who_atlas_headache_disorders.pdf (accesso del 25 settembre 2013)
3. Lipton RB, Bigal ME, et al. Classification of primary headaches. *Neurology*, 2004; 63(3):427-35
4. Schulman EA, et al. Defining Refractory Migraine and Refractory Chronic Migraine: Proposed Criteria From the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache*, 2008; 48:778-782
5. Stovner Lj, Hagen K, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 2007;27(3):193-210.
6. Roncolato M, Fabbri L, Recchia G et al. An Epidemiological study to assess migraine prevalence in a sample of Italian population presenting to their GPs. *Eur Neurol* 2000; 43:102-106
7. Saper JR, Dodick DW, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*, 2011; 31(3):271-85.
8. Irimia P, Palma JA, et al. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol* 2011;11:94
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Occipital nerve stimulation for intractable chronic migraine. 2013
10. Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC). Lineeguida per la terapia delle cefalee primarie. 2011
11. The British Association for the Study of Headache. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension type headache, cluster headache, medication-overuse headache. 2010
12. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS). Cefalea nell'adulto – Lineeguida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia. 2011
13. Melvin EA, Jordan FR, et al. Using peripheral stimulation to reduce the pain of C2-mediated occipital headaches: a preliminary report. *Pain Physician*, 2007; 10:453-460
14. Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*, 2012; 32(16):1165-79
15. Jasper JF, Hayek SM, et al. Implanted occipital nerve stimulators. *Pain Physician*, 2008;11(2):187-200.
16. Lipton RB, Goadsby PJ, et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia*, 2009; 29(Suppl.1) – abstract
17. Serra G, Marchioretto F. Occipital Nerve Stimulation for Chronic Migraine: A randomized trial. *Pain Physician*, 2012; 15:245-253
18. Trentman TL, Rosenfeld DM, et al. Greater occipital nerve stimulation via the Bion microstimulator: implantation technique and stimulation parameters. Clinical trial: NCT00205894. *Pain Physician*, 2009;12:621-628
19. www.clinicaltrials.gov
20. Mueller O, et al. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: A critical analysis of direct treatment costs and complications. *Cephalalgia*, 2013; Jun 28
21. www.istat.it/it/



SCHEDA RACCOLTA DATI - EMICRANIA CRONICA REFRAATTARIA
PARTE I- SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A NEUROSTIMOLAZIONE SOTTOCUTANEA DEI NERVI OCCIPITALI

A cura del Team multidisciplinare

CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE

Iniziali Paziente Età (anni) Sesso M F

Stato civile Formazione* Situazione lavorativa Costretto a lasciare il lavoro a causa della malattia

ANAMNESI

Farmaci assunti esclusa la profilassi dell'emicrania:

Table with 3 columns: Principio attivo, Posologia al bisogno, N. di unità posologiche al mese. Rows for Farmaco.

Tempo trascorso dalla prima diagnosi di emicrania cronica intrattabile

N. anni/mesi

Numero di cefalee/mese (negli ultimi 3 mesi)*

N. di giorni /mese

N. di ore /giorno

* avvalersi del diario della cefalea (Allegato B2)

Valutazione della disabilità e salute psico-fisica (valutazione basale)

MIDAS: Test di Valutazione dell'Invalidità per Emicrania (Allegato B3 da allegare al presente Allegato B1)
SCALA NRS (0-10):

Terapia di profilassi per l'emicrania di prima linea

Table with 4 columns: Principio attivo, Dose/die, Durata della terapia, Sospensione per: (Inefficacia, Eventi avversi). Rows for 1st to 4th Farmaco.

Tossina botulinica (terapia di seconda linea).

(L'ultima applicazione deve essere effettuata almeno 3 mesi prima del test di neuro stimolazione)

Sospensione per: Inefficacia, Eventi avversi, Mancata compliance



VALUTAZIONE

Criteri di inclusione

Età: ≥ 18 anni	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Diagnosi di emicrania cronica* refrattaria alla terapia medica con almeno 4 farmaci per la profilassi dell'emicrania di classi diverse sulla base delle informazioni precedenti (salvo controindicazioni)	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Fallimento di terapia per inefficacia o per mancata compliance con la tossina botulinica dopo trattamento per almeno una applicazione (se più di un ciclo il trattamento va ripetuto ogni 3-4 mesi e l'ultima applicazione deve essere effettuata almeno 3 mesi prima del test di neuro stimolazione)	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Dolore non attribuibile ad altre patologie	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Emicrania cronica refrattaria da almeno 1 anno con almeno 20 attacchi di emicrania al mese con intensità dell'attacco ≥ 6 su scala NRS	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No

* Secondo la più recente classificazione dell'International Headache Society (IHS) del 2006 (ICHD-II revisionata)¹, la diagnosi di emicrania cronica, inserita tra le complicanze dell'emicrania, richiede i seguenti criteri diagnostici:

- cefalea per almeno 15 giorni al mese da almeno 3 mesi;
- si manifesta in un paziente che ha avuto almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri per emicrania senza aura;
- cefalea che per almeno 8 giorni al mese per almeno 3 mesi soddisfi i criteri per il dolore e i sintomi associati dell'emicrania senza aura;
- assenza di uso eccessivo di farmaci e cefalea non attribuita ad altra condizione o patologia.

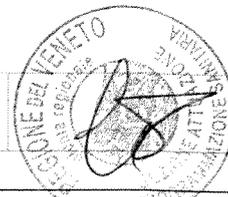
Così formulati i nuovi criteri qualificano per la diagnosi anche i casi con dolore continuo di intensità lieve o moderata, purché in almeno 8 giorni al mese il dolore riscontri almeno 2 di 6 sottocriteri a riferimento squisitamente emicranico, quali: pulsatilità, unilateralità, intensità moderata o severa, sensibilità al movimento, nausea e/o vomito, fotofobia e fonofobia.

Criteri di esclusione

Cefalee secondarie (secondo parere neurologico)	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Necessità di diatermia o di ripetute risonanze magnetiche	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Precedente gangliolisi, rizotomia, neurectomia (su C2-C3)	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Presenza di protesi metallica (placche, viti, punti metallici, protesi non attive) nella stessa area	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Pazienti con turbe della personalità o limiti cognitivi che ne limitano la capacità di gestione del neurostimolatore	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Dolore di altra origine	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Allergia ai metalli	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Presenza di pacemaker o defibrillatori non compatibili con i neurostimolatori	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No

Il paziente è eleggibile alla procedura Si No

Data	Nome del componente del Team	Struttura/Azienda	Unità Operativa	Firma
------	------------------------------	-------------------	-----------------	-------



PARTE II. VALUTAZIONE A 1 MESE PER L'IMPIANTO DI NEUROSTIMOLATORE DEFINITIVO

A cura del componente del Team esecutore dell'impianto e del Neurologo

Tipo di neurostimolatore esterno di prova:

Modello del neurostimolatore _____

Ditta/Marca del neurostimolatore _____

Numero di elettrodi (specificare il numero di poli) _____

Data dell'intervento _____

Criteri da soddisfare per procedere all'impianto di neurostimolatore definitivo (almeno 2 su 3):

Diminuzione numero di attacchi nell'ultimo mese*

 Si No

Diminuzione numero di farmaci sintomatici assunti*

 Si NoDiminuzione valore dell'intensità del dolore valutato*
tramite scala NRS Si No

*I succitati criteri dovranno presentare una diminuzione almeno del 40% rispetto al basale

Complicanze riscontrate

Evento biologico		
Infezione erosione cutanea	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Deiscenza della ferita	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Reazioni allergiche	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Dislocazione	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Altro:		
Misure intraprese:		

Il paziente è stato valutato idoneo all'impianto di neurostimolatore definitivo Si No

Data

Nome del componente
del Team

Struttura/Azienda

Unità Operativa

Firma



PARTE III. MONITORAGGIO DELL'INTERVENTO DI STIMOLAZIONE SOTTOCUTANEA DEI NERVI OCCIPITALI A 6 E A 12 MESI DALL'IMPIANTO DEFINITIVO

A cura del componente del Team esecutore dell'impianto e del Neurologo

Modello del neurostimolatore impiantato

Ditta/Marca del neurostimolatore impiantato

Tipo di neurostimolatore impiantato Ricaricabile Non ricaricabile

Numero di elettrodi (specificare il numero di poli)

Motivazione della scelta

Dati relativi all'intervento

Data di impianto

Tipo di impianto:

- a cielo aperto
 per via percutanea

Durata del ricovero (gg):

Parametri di stimolazione

Valutazione al basale

Valutazione a 6 mesi

Valutazione a 12 mesi

COMPLICANZE A BREVE E A LUNGO TERMINE (A 6 – 12 MESI DALL'INTERVENTO)

EVENTO	6 MESI	12 MESI
Evento correlato al dispositivo		
Migrazione dell'elettrodo	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Malfunzionamento o scollegamento dell'elettrodo	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Rottura dell'elettrodo	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Precoce esaurimento della batteria	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Malfunzionamento del dispositivo IPG e/o programmatore	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Misure intraprese:		
Evento correlato alla stimolazione		
Effetti involontari della stimolazione (spasmi o crampi)	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Assenza di efficacia	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Aggravamento della sintomatologia	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Diminuzione del controllo motorio	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Dolore persistente nelle sedi di inserzione (elettrodo e/o neuropacemaker)	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Intolleranza alla stimolazione	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Nausea	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Vomito	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Misure intraprese:		
Espianto:	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Altro		



VALUTAZIONE DEGLI ESITI A 6 MESI

Farmaci assunti esclusa la profilassi dell'emicrania:

	Principio attivo	Posologia al bisogno	N. di unità posologiche al mese
Farmaco			

Numero di cefalee/mese (negli ultimi 3 mesi)

N. di giorni/mese

N. di ore/giorno

*se disponibile avvalersi del diario della cefalea (Allegato B2)

MIDAS

Test di Valutazione dell'Invalidità per Emicrania (Allegato B3 da allegare al presente Allegato B1)

SCALA NRS (0-10) : ____

VALUTAZIONE DEGLI ESITI A 12 MESI

Farmaci assunti esclusa la profilassi dell'emicrania:

	Principio attivo	Posologia al bisogno	N. di unità posologiche al mese
Farmaco			

Numero di cefalee/mese (negli ultimi 3 mesi)

N. di giorni/mese

N. di ore/giorno

*se disponibile avvalersi del diario cefalee (Allegato B2)

MIDAS

Test di Valutazione dell'Invalidità per Emicrania (Allegato B3 da allegare al presente Allegato B1)

SCALA NRS (0-10) : ____

QUESTIONARIO POST-IMPIANTO (AD 1 ANNO DALL'INTERVENTO)

Fare compilare al paziente il questionario post-impianto (Allegato B4 da allegare al presente Allegato B1)

Data Nome del componente Struttura/Azienda Unità Operativa Firma
del Team

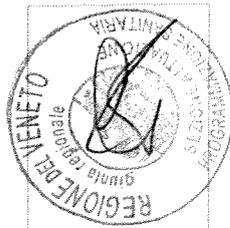


REGIONE DEL VENETO

giunta regionale - 9^a legislatura

ALLEGATO B2 Dgr n. 1098 del - 1 LUG. 2014

pag. 1/3



DIARIO DELLA CEFALEA

COGNOME _____

NOME _____

DATA DI NASCITA _____

Indirizzo: _____

Telefono: _____

Cellulare: _____

E-mail: _____

Istruzioni per la compilazione

Inserire nella scheda il Cognome, il Nome, l'Anno della compilazione della scheda. Cerchiare il mese di registrazione del diario della cefalea.

Giorno della settimana: Indicare le iniziali del giorno della settimana nelle caselle della prima riga del diario sopra la data (L=Lunedì, M=Martedì, Me=Mercoledì, G=Giovedì, V=Venerdì, S=Sabato, D=Domenica).

Segnare nello schema a rettangoli:

- Le ore di sonno (con la sigla S) (1 rettangolo = 1 ora)
- L'intensità del mal di testa per tutta la sua durata dell'attacco di cefalea mettendo un numero da 0 a 10;

Intensità del dolore: 0-3=Lieve: nessuna limitazione delle normali attività;

4-6=Medio: notevole limitazione di qualsiasi attività, lavoro, studio, ecc. senza necessità di riposo a letto;

7-10=Forte: totale incapacità di svolgere qualsiasi attività/necessità di riposo a letto o di isolarsi dall'ambiente.

Se presente il fenomeno dell'AURA (A) (sintomi visivi, formicolio al braccio, volto, disturbi della parola, che si presentano PRIMA della cefalea e che scompaiono alla sua insorgenza o poco dopo, scrivere A prima di segnare la cefalea nello schema a rettangoli.

AZIENDA UNITÀ LOCALE SOCIO SANITARIA

UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA
DI

Direttore:

Segreteria: +39
Ambulatorio: +39
Fax Segreteria: +39

DIARIO DELLA CEFALEA

*Istruzioni per la compilazione
per il paziente ed i suoi familiari*

(fotocopiare il diario interno per l'utilizzo per più mesi)



QUESTIONARIO - MIDAS

Data della Visita

Grid for date: [][] [][] [2][0][][]

Giorno Mese Anno

ID Centro

Grid for ID Centro: [][][][][][][][]

ID Paziente

Grid for ID Paziente: [][][][]

Numero Incrementale

Da compilare a cura del paziente

A. Visita Pre-Impianto o

Mesi successivi all'impianto

B. Test di Valutazione dell'Invalidità per Emicrania

Il questionario MIDAS (Migraine Disability Assessment) è stato formulato per aiutarLa a misurare l'impatto delle Sue cefalee sulla Sua vita. Le informazioni contenute in questo questionario saranno inoltre utili al Suo medico curante per determinare il livello di dolore e di invalidità causato dalle cefalee e per trovare il miglior trattamento per Lei.

ISTRUZIONI

Si prega di rispondere alle seguenti domande relative a TUTTE le cefalee di cui si è sofferto negli ultimi 3 mesi. Indichi la Sua risposta nel riquadro vicino ad ogni domanda. Indichi zero se l'attività descritta non è stata praticata negli ultimi 3 mesi.

- 1. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi si è assentato dal lavoro o da scuola a causa della cefalea? _____ giorni
2. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi la Sua produttività al lavoro o a scuola è stata ridotta della metà o più, a causa della cefalea? (Non includa i giorni indicati nella domanda 1 in cui si è assentato dal lavoro o da scuola) _____ giorni
3. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi non ha eseguito i lavori domestici a causa della cefalea? _____ giorni
4. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi la Sua produttività nei lavori domestici è stata ridotta della metà o più, a causa della cefalea? (Non includa i giorni indicati nella domanda 3 in cui non ha eseguito i lavori domestici) _____ giorni
5. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi ha rinunciato ad attività familiari, sociali o di piacere a causa della cefalea? _____ giorni
6. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi ha sofferto di cefalea? (Se la cefalea è durata più di 1 giorno, conteggiare ogni giorno) _____ giorni
7. Su una scala da 0 a 10, in media quanto erano dolorose queste cefalee? (Dove 0=nessun dolore, e 10=peggior dolore possibile) _____



TEST POST-IMPIANTO DI NEUROSTIMOLATORE

Questo test di valutazione post-impianto del sistema di neurostimolazione serve al medico per capire, a distanza di tempo, l'efficacia ed il risultato del trattamento effettuato.

Ha inoltre lo scopo di migliorare nel tempo il lavoro del Medico per i Pazienti.

Pertanto è importante che le risposte siano sincere ed è necessario segnare con una crocetta la casella numerata che si ritiene risponda più precisamente alla realtà.

Laddove viene richiesto un giudizio, si prega di esprimere una valutazione secondo la seguente scala:

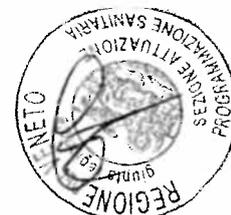
- | |
|------------------------|
| 1: Non soddisfacente |
| 2: Poco soddisfacente |
| 3: Satisfacente |
| 4: Molto soddisfacente |

1. Come giudica l'intervento a cui è stata sottoposta per il dolore emicranico? 1 2 3 4
2. Come giudica il risultato ottenuto ad oggi? 1 2 3 4
3. Ritiene di aver avuto dal medico all'inizio informazioni esaurienti circa l'impianto? 1 2 3 4
4. Come giudica la sua attività quotidiana dopo l'impianto? 1 2 3 4
5. Come giudica il suo riposonotturno dopo l'impianto? 1 2 3 4
6. Come giudica in generale la sua attività lavorativa? 1 2 3 4
7. Come giudica il controllo con telecomando? 1 2 3 4
8. Come giudica la durata della batteria? 1 2 3 4
9. Dopo l'impianto è riuscita a ridurre l'assunzione dei farmaci antidolorifici? NO SI
10. Se sopra ha risposto SI di quanto? per nulla poco almeno la metà completamente
11. Rifarebbe l'impianto o lo consiglierebbe ad un suo conoscente? NO SI
12. Ha avuto fastidi (scosse, dolore locale) in questo periodo di tempo? NO SI
13. Ha mai avuto la sensazione che il sistema non funzionasse? NO SI
14. Quale intensità di dolore ha in questo momento? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
15. Come giudica l'assistenza ambulatoriale finora ottenuta? 1 2 3 4

Grazie per la Sua importante collaborazione e per il tempo che ci ha dedicato!

IMPORTANTE:

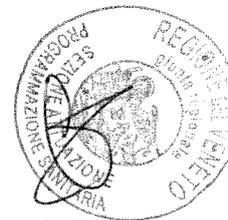
Riconsegna la scheda compilata a chi si occupa di raccoglierla



PERCORSO ASSISTENZIALE
PER L'IMPIANTO DI NEUROSTIMOLATORI
IN PAZIENTI AFFETTI DA EPILESSIA REFRATTARIA
NELLA REGIONE DEL VENETO

INDICE

1. Introduzione.....	2
1.1. Descrizione della patologia.....	2
1.2. Dati epidemiologici	2
1.3. Trattamenti disponibili.....	3
2. Obiettivo del documento.....	4
3. Stimolazione vagale (VNS)	4
3.1. Trattamento dell'epilessia con VNS	4
3.2. Evidenze cliniche	4
3.2.1. Linee guida	5
3.2.2. Efficacia e sicurezza	6
3.2.3. Evidenze economiche.....	7
3.3. Pazienti eleggibili al trattamento con VNS in Veneto	7
3.3.1. Criteri di selezione.....	7
3.3.2. Criteri di esclusione.....	7
3.3.3. Stima dei pazienti eleggibili	8
3.4. Aspetti organizzativi	8
3.5. Rimborso per VNS nella Regione del Veneto	8
3.6. Dati locali di utilizzo.....	8
4. Stimolazione cerebrale profonda (DBS).....	9
4.1. Trattamento dell'epilessia con DBS	9
4.2. Evidenze cliniche	9
4.2.1. Linee guida	9
4.2.2. Efficacia e sicurezza	10
4.2.3. Evidenze economiche.....	10
4.3. Pazienti eleggibili al trattamento con DBS in Veneto.....	10
4.3.1. Criteri di selezione.....	10
4.3.2. Criteri di esclusione.....	10
4.3.3. Stima dei pazienti eleggibili	11
4.4. Aspetti organizzativi	11
4.5. Rimborso per DBS nella Regione del Veneto.....	11
4.6. Dati locali di utilizzo.....	11
5. Criteri per l'impianto di neurostimolatori.....	11
5.1. Scelta del trattamento: VNS vs DBS	11
5.2. Individuazione dei centri di riferimento.....	12
5.3. Monitoraggio.....	12
6. Bibliografia.....	12
Appendice.....	14



1. INTRODUZIONE

1.1. DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA

L'epilessia è un disordine neurologico con un considerevole impatto sociale, sia a causa della sua elevata incidenza sia della sua cronicità, che richiede trattamenti farmacologici spesso costosi e a volte inefficaci.

Si esprime in forme molto diverse tra di loro, ed è, tra le malattie neurologiche, una delle più diffuse, tanto che è riconosciuta come malattia sociale. E' una condizione neurologica caratterizzata da crisi epilettiche ricorrenti e da uno squilibrio tra eccitazione ed inibizione neuronale che predispone la corteccia, o alcune delle sue parti, ad una attività elettrica non controllata o di ipereccitabilità¹. Si definisce clinicamente come un disturbo parossistico, le cui crisi possono essere caratterizzate da diversi segni o sintomi, variamente associati tra di loro: alterazione dello stato di coscienza, comportamenti motori, sensazioni somatiche, viscerali o psichiche.

Con il termine 'crisi epilettica' si intende una varietà di sintomi neurologici dovuti a una scarica elettrica anomala, sincronizzata e prolungata di cellule nervose della corteccia cerebrale. Con il termine 'epilessia', invece, si intende un disturbo neurologico caratterizzato dalla comparsa di almeno due crisi non provocate.

Le crisi epilettiche vengono classificate in: parziali, semplici, complesse o generalizzate. Le epilessie possono essere definite in: idiopatiche, sistemiche, criptogeniche.

Il processo fisiopatologico alla base dell'epilessia si sviluppa nel tempo, e sulle sue cause esistono un'ampia serie di interpretazioni. Non essendo ancora del tutto noto il processo di epilettogenesi, i trattamenti disponibili si concentrano principalmente sui sintomi della patologia, ovvero sono "trattamenti sintomatici".

L'epilessia può essere considerata farmaco-resistente dal punto di vista medico quando non è possibile ottenere un controllo soddisfacente con nessuno dei farmaci antiepilettici (FAE) potenzialmente efficaci disponibili, in monoterapia o in associazione, a dosaggi non associati a effetti collaterali inaccettabili.

Sebbene il concetto di 'farmaco-resistenza' (spesso usato in modo interscambiabile con la terminologia "farmaco-resistente alla terapia") in epilessia possa apparire intuitivo, non esiste una precisa definizione.

I criteri utilizzati da clinici e ricercatori negli studi sono tanto numerosi da non permettere una definizione univoca. In risposta a questa situazione, l'ILAE (*International League Against Epilepsy*) ha elaborato un Consensus² sul tema della farmaco-resistenza in epilessia al fine di fornire agli operatori sanitari una definizione utile e chiara nella pratica clinica. La ILAE definisce 'farmaco-resistente' un paziente che non ha ottenuto un controllo completo delle crisi epilettiche dopo essere stato sottoposto ad una terapia con almeno due FAE, sia come monoterapia sia in combinazione, ben tollerati e appropriati per la sindrome epilettica di cui è affetto².

È noto infatti che il successo della terapia farmacologica diminuisce radicalmente quando il primo e il secondo farmaco hanno fallito. Secondo uno studio effettuato in Gran Bretagna³ su 470 pazienti epilettici mai trattati, 222 (47%) sono risultati liberi da crisi durante la terapia con un primo FAE, mentre 67 (14%) durante il trattamento con un secondo o terzo farmaco. In 12 pazienti (3%) si è avuto il controllo delle crisi ricorrendo ad una politerapia di due farmaci. Il 36% è risultato totalmente resistente.

A stabilire la farmaco-resistenza o refrattarietà di un paziente epilettico è un Neurologo che si occupi principalmente di epilettologia. Sulla base della definizione di 'farmaco-resistenza' proposta da ILAE si possono distinguere 3 gradi di farmaco-resistenza:

- grado 1 – resistenza a un farmaco primario;
- grado 2 – resistenza a due farmaci primari utilizzati in sequenza o in combinazione;
- grado 3 – resistenza a tre farmaci primari utilizzati in sequenza o combinazione.

Occorre considerare che la farmaco-resistenza può essere palese dal primo approccio terapeutico o, in altri casi, delinearsi dopo anni di buon controllo farmacologico delle crisi.

1.2. DATI EPIDEMIOLOGICI

Si stima che a livello mondiale l'epilessia interessi, tra casi attivi e non, circa l'1% della popolazione. La prevalenza dell'epilessia nella maggior parte dei Paesi sviluppati oscilla tra lo 0,5 e l'1% della popolazione, con picchi di maggior incidenza nei bambini e nella terza età. Nei tre quarti dei casi l'esordio è prima dei 20



anni. Secondo l'OMS, 50 milioni di persone nel mondo sono affette da epilessia⁴. In Europa vi sono circa 1 milione di bambini ed adolescenti (prevalenza 4,5/5/1.000), circa 2 milioni di adulti tra i 20-64 anni (prevalenza 6/1.000), e mezzo milione di ultrasessantacinquenni (prevalenza 7/1.000) affetti da epilessia. Circa il 20-30% dei soggetti affetti da epilessia ha più di una crisi al mese⁵ e soltanto lo 0,5%-1% dei pazienti presenta crisi ricorrenti che consentono la diagnosi di epilessia³. L'incidenza è stimata pari a 70/100.000 in bambini e adolescenti, 30/100.000 negli adulti tra 20-64 anni e 100/100.000 negli adulti oltre i 65 anni⁵. In Italia, i pazienti affetti da epilessia sono circa 500.000, di cui circa 125.000 con forme resistenti alla terapia farmacologica. L'incidenza della prima crisi non provocata è, aggiustata per età, compresa tra 18,9 per 100.000 e 69,5 per 100.000. L'incidenza annuale di epilessia è di 33,1 nuovi casi per 100.000 abitanti, per un totale di 29.500-32.500 nuovi casi/anno⁶.

Di norma, quando i farmaci vengono utilizzati in modo appropriato, circa il 50% dei pazienti di nuova diagnosi riesce a ottenere il controllo completo delle crisi dopo l'inizio del trattamento e un ulteriore 10-20% raggiunge la remissione dopo una o più variazioni della posologia o dopo aver cambiato il tipo di FAE. Il 30-40% dei pazienti con epilessia non risponde al trattamento con i FAE tradizionali⁷. Una minoranza di soggetti che fallisce la terapia farmacologica di prima linea diventerà libero da crisi con i farmaci di nuova generazione introdotti sul mercato negli ultimi 10 anni⁸. Le evidenze suggeriscono come l'incidenza dell'epilessia farmaco-resistente sia alta: è stato riportato che su 525 individui (9-93 anni) con una nuova diagnosi di epilessia, il 37% si è dimostrato resistente ai farmaci dopo 13 anni di trattamento⁹.

In Veneto, su una popolazione residente di 4.881.756 (dati ISTAT 2012), se si considera una prevalenza dello 0,6%, il numero di pazienti epilettici risulta pari a 29.290, di cui il 30% resistenti ai farmaci tradizionali (n = 8.787).

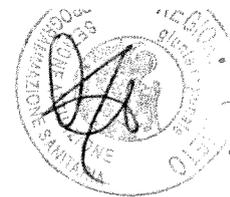
1.3. TRATTAMENTI DISPONIBILI

Le alternative di trattamento nei pazienti con epilessia farmaco-resistente comprendono tentativi terapeutici con farmaci sperimentali, la dieta chetogenica o la terapia chirurgica¹⁰.

Il trattamento chirurgico consiste nella rimozione chirurgica dell'area epilettogena allo scopo di ottenere il massimo sollievo dalle crisi, minimizzare gli effetti collaterali ed evitare le conseguenze a lungo termine delle crisi e della terapia sulle condizioni generali di salute, sugli aspetti cognitivi, sociali, familiari e lavorativi dei pazienti. L'intervento chirurgico "curativo" è possibile solo nei pazienti con epilessia focale e, anche in questi casi, solo nei pazienti in cui la zona epilettogena responsabile delle crisi possa essere individuata e definita con certezza e possa essere ablata senza creare nuovi deficit neurologici o neuropsicologici.

Quando, da un'approfondita valutazione pre-chirurgica, non risulti indicata una chirurgia "curativa", possono essere presi in considerazione, a seconda dei casi, i differenti tipi di interventi "palliativi"¹⁰; "curativo" infatti è definito l'intervento di abolizione completa delle crisi mediante ablazioni e disconnessioni, "palliativo" è invece l'intervento teso alla riduzione dell'intensità e della frequenza delle crisi epilettiche e non alla loro soppressione, secondo il rationale di limitare o impedire la propagazione della scarica elettrica e di diminuire l'eccitabilità neuronale. In questo senso, gli interventi "palliativi" sono la neuromodulazione vagale (VNS - Vagal Nerve Stimulation), la callosotomia e la stimolazione cerebrale profonda (DBS - Deep Brain Stimulation).

In particolare la VNS costituisce una valida alternativa terapeutica per i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico curativo oppure che rifiutano di sottoporsi all'intervento di chirurgia resettiva. In particolare, la LICE (Lega Italiana contro l'epilessia) riporta che tra le alternative "palliative" che svolgono la loro funzione utilizzando un dispositivo medico, VNS è l'unica ad aver ottenuto l'approvazione ufficiale dell'indicazione clinica a livello europeo ed americano da più di dieci anni, permettendo un'ampia esperienza nella pratica clinica, supportata da una vasta mole di studi¹⁰.



2. OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

Descrivere il percorso assistenziale del paziente affetto da epilessia farmacoresistente o refrattaria e definire precisi criteri di selezione dei pazienti candidati a due delle alternative terapeutiche disponibili:

- neurostimolazione vagale - VNS;
- stimolazione cerebrale profonda- DBS.

3. STIMOLAZIONE VAGALE (VNS)

La stimolazione vagale (VNS) è considerata un trattamento per i pazienti affetti da epilessia farmacoresistente sia in età adulta che pediatrica per cui sia stato escluso o rifiutato un trattamento chirurgico curativo. La VNS non si sostituisce ma si aggiunge alla terapia medica: il suo scopo è la riduzione della frequenza delle crisi epilettiche e il miglioramento della qualità della vita del paziente.

Il preciso meccanismo con cui la VNS esplica un effetto antiepilettico non è ancora completamente noto. Le evidenze della letteratura suggeriscono un'azione mediata dalle connessioni che il nervo vago ha con il nucleo del tratto solitario; da qui originano numerose proiezioni diffuse alla corteccia cerebrale che sembrano in grado di interagire con i meccanismi di sincronizzazione e desincronizzazione dell'attività elettrica corticale. L'indicazione all'intervento di VNS per i pazienti con epilessia farmacoresistente è sostanzialmente quella che emerge dalla esclusione di altre risorse terapeutiche mediche o chirurgiche. Questa indicazione può essere molto ampia; è quindi necessario limitare l'intervento a pochi Centri selezionati in cui sia dimostrata una buona esperienza nella pratica clinica e l'esistenza di un Team multidisciplinare in grado di definire correttamente le indicazioni all'intervento.

3.1. TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA CON VNS

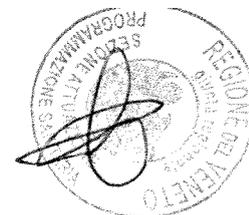
Il neurostimolatore vagale* maggiormente utilizzato a livello nazionale è il dispositivo non ricaricabile "Demipulse VNS Therapy", della ditta Cyberonics, che presenta un prezzo medio di vendita di €20.000.

Il sistema si compone di un generatore, un elettrocattetero e un sistema di programmazione esterno usato per modificare le impostazioni della stimolazione. Il generatore di impulsi è un dispositivo impiantabile multiprogrammabile in grado di erogare segnali elettrici al nervo vago. Il dispositivo è alimentato da una singola batteria non ricaricabile. I segnali elettrici vengono inviati dal generatore al nervo vago tramite un elettrocattetero; l'elettrocattetero e il generatore compongono la porzione impiantabile del sistema.

La durata prevista della batteria del generatore di impulsi varia a seconda delle impostazioni di programmazione selezionate. Valori più alti della corrente di uscita, della frequenza, della durata dell'impulso e del ciclo di lavoro utile causano di solito un consumo più rapido della batteria rispetto a impostazioni più basse. Secondo quanto riportato nel manuale d'uso del dispositivo, a parametri di stimolazione medi (impostazione di programmazione di 20 Hz, durata dell'impulso di 500 µsec, corrente di uscita di 2 mA, impedenza dell'elettrocattetero di 4 kohm e ciclo di lavoro utile del 10%), la durata approssimativa della batteria è superiore a 6 anni.

Dalla ricerca nella Banca Dati/Repertorio del Ministero della Salute risulta registrato anche il neurostimolatore impiantabile "FitNeS", della ditta Biocontrol Medical, di cui però non risultano consumi a livello nazionale.

*Nel presente documento sono stati esaminati i modelli di neurostimolatori in commercio alla data di stesura dello stesso. Informazioni relative a modelli di neurostimolatori commercializzati successivamente al 31.12.2013 possono essere reperite nella Banca Dati/Repertorio del Ministero della Salute (Decreto Ministero della Salute 21.12.2009).



3.2. EVIDENZE CLINICHE

3.2.1. Linee guida

Vengono riportate le Linee guida più recenti relative all'impiego di VNS nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente.

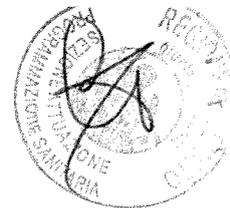
- Diagnosi e trattamento delle epilessie. Regione Toscana, 2009⁷
Raccomandazione II/B^a: "VNS è un'opzione terapeutica indicata nei pazienti con epilessia parziale resistente ad almeno 2 farmaci di prima scelta usati in monoterapia o in associazione che abbiano controindicazioni o rifiutino l'approccio chirurgico classico".
Raccomandazione III/C^b: "VNS è un'opzione terapeutica indicata nei pazienti con epilessia generalizzata sintomatica (Sindrome di Lennox-Gastaut, LGS) con crisi atoniche farmaco-resistenti prima di ricorrere a una callosotomia".
- Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children. NICE, 2004¹¹
 La Linea guida supporta l'uso di VNS per il trattamento dell'epilessia refrattaria nei bambini. La procedura dovrebbe essere condotta da un team di specialisti dell'epilessia in età pediatrica. Si sottolinea la necessità di condurre nuovi studi che utilizzino come misura di esito gli effetti dell'impianto di VNS sulla qualità della vita.
- Percorsi diagnostico-terapeutici in chirurgia dell'epilessia. LICE, 2010¹⁰
 La stimolazione del nervo vago è considerata un trattamento per i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente sia in età adulta che pediatrica per cui sia stato escluso o rifiutato un trattamento chirurgico curativo. VNS non si sostituisce ma si aggiunge alla terapia medica; il suo scopo è la riduzione della frequenza delle crisi epilettiche e il miglioramento della qualità della vita del paziente. La stimolazione non è immediatamente efficace ma, quando vi è un risultato (in genere nell'arco del primo anno di trattamento), questo tende ad incrementarsi per alcuni mesi e quindi a rimanere stabile. Solo una piccola percentuale di pazienti (2-5%) ottiene la completa scomparsa delle crisi e spesso dopo diversi anni di trattamento; molti pazienti comunque ottengono nel complesso un miglioramento della qualità della vita.
- Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. AAN, 2013¹²
 La Linea guida ha l'obiettivo di valutare le evidenze attuali per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza della stimolazione del nervo vago (VNS) nell'epilessia, attualmente approvata come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche parziali nei pazienti > 12 anni; gli autori esprimono delle raccomandazioni di livello C ("forse efficace, forse utile/predittivo per la condizione indicata nella popolazione specificata") basate su almeno uno studio di classe II (RCT o studio di coorte prospettico) o su due studi consistenti di classe III (altri studi controllati).
- Documento di indirizzo per l'organizzazione dell'assistenza integrata alla persona con epilessia. Regione Emilia Romagna, 2010¹³

^a Livello di prova II: prove ottenute da studi di coorte con disegno sperimentale sub ottimale o da studi caso controllo; include anche evidenze ottenute da almeno uno studio controllato non randomizzato e da almeno un altro studio ben disegnato, quasi sperimentale.

Forza della raccomandazione B: l'intervento è probabilmente efficace, inefficace o pericoloso. L'intervento è consigliato/evitato o, comunque, deve essere attentamente valutato.

^b Livello di prova III: evidenze ottenute da altri studi osservazionali non sperimentali.

Forza della raccomandazione C: l'intervento è possibilmente efficace, inefficace o pericoloso. Esiste una sostanziale incertezza e sono necessarie ulteriori prove prima che sia raccomandato o sconsigliato.



3.2.2. Efficacia e sicurezza

La ricerca sulle principali banche dati (Pubmed/Cochrane, dicembre 2013) ha evidenziato numerose pubblicazioni relative all'impiego di VNS nel trattamento dell'epilessia refrattaria, che non si discostano dai risultati della metanalisi di seguito descritta.

Le evidenze di efficacia provengono da studi controllati e non (da 13 a 454 pazienti), dai dati di un registro su 4.743 pazienti affetti da sindromi epilettiche refrattarie e da uno studio retrospettivo (n=1.819) di incidenza della sindrome di morte improvvisa non spiegabile in epilessia (SUDEP)¹⁴. La maggior parte degli studi riguarda pazienti affetti da crisi parziali con o senza generalizzazione; minori evidenze sono riscontrabili in pazienti con crisi generalizzate, LGS o altre sindromi epilettiche. L'efficacia di VNS viene generalmente valutata fino a 10 anni dall'impianto. La misura di esito più comune è il cambiamento nella frequenza delle crisi, espressa come riduzione media o mediana del numero di crisi. Pazienti con una riduzione >50% sono spesso definiti 'responder'; alcuni studi riportano anche la percentuale di pazienti che ha raggiunto un beneficio maggiore, ad esempio $\geq 70\%$, di riduzione della frequenza delle crisi¹⁴.

Non viene fatta distinzione tra pazienti adulti e bambini, ad eccezione di un RCT di Klinkenberg del 2013¹⁵ specifico condotto su 41 bambini (età 4-18 anni) affetti da epilessia refrattaria, in cui alla fine della fase in cieco si è vista una riduzione $\geq 50\%$ della frequenza delle crisi nel 16% del gruppo ad alta stimolazione e nel 21% dei pazienti del gruppo a bassa stimolazione; inoltre al follow-up finale (19 settimane) il 26% dei bambini ha sperimentato una riduzione della frequenza delle crisi del 50% o più.

- Per quanto riguarda l'efficacia della VNS nei pazienti con crisi parziali, una metanalisi Cochrane¹⁶, che ha incluso due RCT in doppio cieco per un totale di 312 pazienti adulti e bambini, ha evidenziato un OR (Odds Ratio) globale, per la riduzione del 50% delle crisi, pari a 1,93, per l'alta stimolazione di VNS rispetto alla bassa stimolazione (IC 95% 1,11-3,35)¹⁶. I singoli RCT^{17,18} inclusi nella meta-analisi, hanno mostrato una percentuale di responder a VNS pari in media al 27%, con una differenza significativa rispetto alla risposta placebo (15%).

I numerosi studi prospettici non-randomizzati supportano i risultati degli studi di maggiore qualità, concludendo che tra il 20% ed il 75% dei pazienti con VNS, si può ottenere una riduzione della frequenza delle crisi di almeno il 50%; meno del 10% è risultato libero da crisi. I trials a lungo termine dimostrano che gli effetti della VNS persistono anche a 10 anni di follow-up, con un aumento del beneficio nel tempo. Una serie di studi non controllati suggerisce una possibile efficacia della VNS anche in pazienti con epilessie generalizzate e LGS¹⁴.

I risultati degli studi sulla Qualità di Vita (QdV) indicano un miglioramento in alcuni pazienti, ma l'entità specifica ed il tipo di miglioramento sono incoerenti tra gli studi. In generale, la qualità degli studi è limitata e la loro potenza non consente di stimare l'entità del beneficio in modo chiaro; pertanto, sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati per poter trarre conclusioni definitive¹⁴.

- Per quanto riguarda i dati di sicurezza della VNS nei pazienti con crisi parziali, la metanalisi della Cochrane¹⁶ riporta un OR per gli effetti indesiderati correlati all'inserzione del dispositivo e all'alta stimolazione elettrica pari a 14,52 per la raucedine, 3,12 tosse, 5,40 dispnea, 3,83 dolore e 8,21 parestesia. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riportata per l'evento dolore.

I dati di sicurezza disponibili a 10 anni negli studi non controllati¹⁴ riguardano eventi avversi di lieve entità (alterazioni vocali, raucedine, disfagia sono solo alcuni), registrati soprattutto durante la stimolazione, ma che scompaiono al cambiamento dei parametri di frequenza. Dispnea e dolore alla gola permanenti richiedono, invece, una gestione specifica, quale il riposizionamento del dispositivo.

Evidenze da un ampio studio di coorte su 1.819 pazienti dimostrano che VNS non aumenta la mortalità, espressa come SUDEP.

Nei pazienti con crisi generalizzate, uno studio prospettico di VNS (n=53) vs callosotomia (n=25), ha mostrato una percentuale totale di eventi maggiori nel braccio chirurgico (21%) rispetto al braccio VNS (8%)¹⁹. Tuttavia, tali risultati devono essere interpretati con cautela a causa della diversa grandezza del campione nei due bracci e della brevità del follow-up. Numerosi studi non controllati indicano che le complicanze che si evidenziano nei pazienti affetti da crisi generalizzate sono simili alle complicanze dei pazienti con crisi parziali¹⁴.



3.2.3. Evidenze economiche

La ricerca su Pubmed (dicembre 2013) ha evidenziato studi economici europei che hanno mostrato che la VNS è un trattamento vantaggioso nella prospettiva del terzo pagante e costo-efficace nella prospettiva della società; inoltre hanno dimostrato un risparmio in termini di costi sanitari diretti con impianto VNS in pazienti refrattari non candidabili alla chirurgia resettiva. Si elencano di seguito i più recenti:

- uno studio di costo-utilità nella prospettiva del servizio sanitario inglese²⁰ del 2008 ha stimato che un paziente su sei trattati con VNS sperimenterebbe una riduzione della frequenza delle crisi pari al 50%; i dati di costo sono stati ricavati dalla letteratura, mentre le stime di utilità sono state desunte da una survey su 42 pazienti mediante la tecnica del time-trade-off e del questionario EQ-5D; il miglioramento dell'epilessia comporta un risparmio di circa £750/anno e il valore di utilità espresso dai pazienti che hanno completato il time-trade-off è stato di 0,285;
- uno studio di coorte retrospettivo in aperto a lungo termine (3 anni) del 2011 ha analizzato i dati di 1.655 pazienti (età media 29,4 anni \pm 15,6) affetti da epilessia refrattaria, assistiti da Medicaid, confrontando il consumo di risorse ed i costi sanitari diretti (visite specialistiche, ricoveri, accessi di pronto soccorso, farmaci) nel periodo pre e post impianto di neurostimolatore. Il dispositivo ha ridotto il numero di ricoveri (Incidence Rate Ratio – IRR aggiustato=0,53; IC 95% 0,49-0,58) e di visite ambulatoriali (IRR aggiustato=0,83; IC 95% 0,81-0,84) conseguenti alla patologia. In media, il costo totale di gestione su un periodo di tre mesi era di \$19.945 prima e di \$18.550 dopo l'impianto del dispositivo (costi aggiustati^c; $p < 0,0001$). Il risparmio è significativamente evidente anche a lungo termine: l'analisi dimostra che, ad 1,5 anni dall'impianto, il risparmio nel post-impianto ha un maggior peso in termini di costi medi totali rispetto al periodo pre-impianto (includendo il costo del dispositivo e della procedura di impianto stesso)²¹.

3.3. PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO CON VNS IN VENETO

Di seguito sono elencati i criteri di inclusione e di esclusione definiti dal Gruppo di lavoro regionale per identificare i pazienti eleggibili alla stimolazione vagale per il trattamento dell'epilessia refrattaria. Si ritiene necessario che la selezione dei pazienti venga effettuata da un apposito Team multidisciplinare (vedi § 5).

3.3.1. Criteri di selezione

- Età \geq 12 anni;
- Pazienti con crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione e pazienti con crisi generalizzate farmacoresistenti;
- Pazienti epilettici farmacoresistenti che rifiutano la chirurgia resettiva o non eleggibili (presenza di foci multipli) o che non hanno risposto in modo adeguato alla chirurgia resettiva o callosotomia;

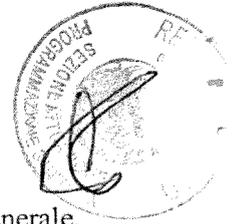
La presenza di una crisi sotto video-EEG rappresenta un criterio prioritario (esclusione di pseudo-crisi).

Dalla letteratura non emergono evidenze sufficienti per stabilire un limite di età assoluto per l'intervento, anche se in soggetti di età superiore a 70 anni la VNS deve essere presa in considerazione dopo attenta valutazione da parte del Team multidisciplinare.

3.3.2. Criteri di esclusione

- Bradicardia con frequenza inferiore a 40 bpm;
- Blocco atrio-ventricolare;
- Sindrome delle apnee notturne;

^c Aggiustati per età, sesso, stato, FAE in monoterapia vs politerapia, numero di farmaci antiepilettici usati prima dell'impianto di VNS, e le seguenti covariate tempo-dipendenti: depressione, ritardo mentale, ansia, uso degli antimicrobici, e uso di anestetici e analgesici



- Malattia polmonare ostruttiva cronica;
- Presenza di gravi malattie neurologiche e sistemiche per cui sia controindicata un'anestesia generale.

3.3.3. Stima dei pazienti eleggibili

La stima dei pazienti candidabili al trattamento con VNS per la Regione del Veneto si basa sull'esperienza pregressa dei principali centri utilizzatori (Padova e Venezia). Poiché afferiscono ogni anno circa 600 pazienti per centro, dei 1.200 pazienti si considerano: 876 responders ai vecchi e nuovi farmaci e 324 (27% del totale) affetti da epilessia farmacoresistente. Tra questi, eccetto i 36 che rispondono alla chirurgia resettiva, sono 288 potenzialmente candidabili a VNS. Stimando però che un 50% di loro può rifiutare l'impianto, dei restanti solo un 10-15% (circa 20 pazienti) sarà eleggibile al trattamento presentando una crisi sotto video-EEG.

3.4. ASPETTI ORGANIZZATIVI

In presenza di un paziente candidabile ad impianto di VNS il caso va discusso collegialmente da un Team multidisciplinare. L'intervento va eseguito in sala operatoria in regime di ricovero e l'intervento di sostituzione del generatore (per l'esaurimento delle batterie) può essere eseguito in anestesia locale mediante la riapertura della precedente incisione. I Centri di riferimento si fanno carico di tutto il percorso assistenziale del paziente, a partire dalla selezione del paziente stesso all'impianto del neurostimolatore nonché al successivo monitoraggio clinico ed elettrofisiologico compresa l'eventuale sostituzione della batteria e/o gestione delle complicanze.

3.5. RIMBORSO PER VNS NELLA REGIONE DEL VENETO

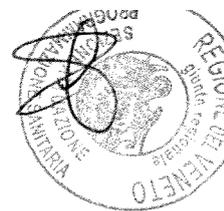
In base alle Linee guida^d per la compilazione e la codifica ICD-9-CM della scheda di dimissione ospedaliera i quadri clinici dell'epilessia sono quelli compresi nella categoria 345; la quinta cifra si utilizza per distinguere i casi farmaco-resistenti (indicati con "1") da quelli non refrattari alla terapia farmacologica (indicati con "0"). L'epilessia refrattaria alla terapia farmacologica trattata con neurostimolatore vagale è codificata con codice intervento 04.92 (impianto o sostituzione di elettrodo/i del neurostimolatore dei nervi periferici). Il DRG corrispondente ha codice 8 ed è remunerato nella Regione del Veneto mediante la tariffa di € 2.163,23 (DGR n. 1805 del 08 novembre 2011).

La mobilità extraregionale è compensata dalla TUC (Tariffa Unica Convenzionale) che attribuisce il rimborso aggiuntivo di €15.377 ai ricoveri codificati con codice intervento 04.92 associato alle diagnosi 345.01 o 345.11 o 345.41 o 345.51, in qualsiasi posizione siano codificate, associati ai DRG 7 e 8 (con valorizzazione rispettivamente di € 8.260,72 e € 2.163,23).

3.6. DATI LOCALI DI UTILIZZO

In Veneto, il numero complessivo di impianti desunto dal registro regionale delle Schede di Dimissioni Ospedaliera (SDO, anni 2010-2013), selezionando i codici di diagnosi e di intervento riportati in appendice, risulta essere 13 (2 per il 2010, 4 per il 2011, 4 per il 2012 e 3 per il 2013).

^d Allegato A alla DGR n. 2715 del 24 dicembre 2012. Aggiornamento delle Linee Guida per la compilazione della scheda di dimissione ospedaliera (SDO).



4. STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA (DBS)

La stimolazione elettrica di differenti strutture del sistema nervoso centrale (DBS) viene considerata un'opzione terapeutica per i pazienti affetti da epilessia refrattaria non candidabili all'intervento di resezione del tessuto epilettogeno. DBS, come tutte le procedure di neuromodulazione, rappresenta una terapia palliativa, il cui obiettivo principale è la significativa riduzione della frequenza delle crisi.

Il meccanismo d'azione di DBS consiste in un'inibizione corticale antidromica coinvolgente l'area epilettogena. La procedura viene eseguita con la metodica stereotassica e il target utilizzato può essere differente (talamo anteriore, nucleo talamico centro-mediano, nucleo sub-talamico, ipotalamo posteriore, nucleo caudato). L'utilizzo della suddetta tecnica è in fase di validazione in particolare per le forme di epilessia parziali, complesse con o senza generalizzazione nei pazienti in età adulta; non viene invece ritenuta generalmente indicata per quanto concerne le crisi generalizzate.

4.1. TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA CON DBS

L'unico dispositivo con marchio CE* per "il trattamento dell'epilessia come terapia aggiuntiva per la riduzione della frequenza delle crisi epilettiche nei pazienti diagnosticati con epilessia caratterizzata da crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria, e refrattaria al trattamento con farmaci epilettici" è il neurostimolatore non ricaricabile "Activa PC" della ditta Medtronic, il cui prezzo di listino è di circa €18.000. Si tratta di un dispositivo multi programmabile facente parte della linea Activa per la DBS. Il funzionamento del neurostimolatore è programmabile dall'esterno per mezzo della telemetria.

I neurostimolatori sono alimentati da una batteria sigillata; un circuito elettronico controlla l'invio degli impulsi di stimolazione elettrica alle sedi prescelte nell'encefalo attraverso un'estensione e un'elettrocattetero. La durata di un dispositivo non ricaricabile non può essere calcolata né garantita a priori in quanto dipendente dai parametri di stimolazione utilizzati.

*Nel presente documento sono stati esaminati i modelli di neurostimolatori in commercio alla data di stesura dello stesso. Informazioni relative a modelli commercializzati successivamente al 31.12.2013 possono essere reperite nella Banca Dati/Repertorio del Ministero della Salute (Decreto Ministero della Salute 21.12.2009).

4.2. EVIDENZE CLINICHE

4.2.1. Linee guida

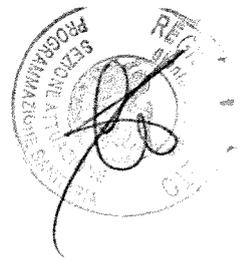
Vengono riportate le Linee guida più recenti relative all'impiego di DBS nel trattamento dell'epilessia:

- Percorsi diagnostico-terapeutici in chirurgia dell'epilessia. LICE, 2010¹⁰

La stimolazione elettrica di differenti strutture del sistema nervoso centrale viene considerata un'alternativa terapeutica per i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente non candidabili all'intervento di resezione del tessuto epilettogeno. La stimolazione di strutture cerebrali profonde è una procedura in fase di validazione.

- Deep brain stimulation for refractory epilepsy. NICE, 2012²²

Allo stato attuale il NICE ritiene che le evidenze cliniche a supporto della tecnica DBS per l'epilessia refrattaria risultino, dal punto di vista qualitativo e quantitativo, inadeguate. Per questi motivi suggerisce che la procedura venga impiegata solo con opportune misure di clinical governance, consenso e audit di ricerca. La selezione dei pazienti, la procedura e il follow-up dovrebbero essere effettuati da un Team multidisciplinare specializzato nella gestione dell'epilessia farmaco-resistente. Infine, incoraggia la conduzione di ulteriori studi clinici per definire chiaramente i criteri di selezione dei pazienti e le strutture del sistema nervoso target; gli end-point dovrebbero includere la frequenza delle crisi epilettiche e la qualità di vita.



4.2.2. Efficacia e sicurezza

Attualmente le evidenze cliniche a supporto di DBS nel trattamento dell'epilessia (Pubmed, dicembre 2013) risultano quantitativamente limitate. La pubblicazione più rilevante risale al 2010²³; si tratta di uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, seguito da una fase in aperto, della durata complessiva di tre anni, che ha coinvolto 110 pazienti affetti da epilessia parziale refrattaria. Nella fase in doppio cieco (3 mesi) i partecipanti sono stati randomizzati alla stimolazione attiva o alla stimolazione simulata, mentre nella fase in aperto (4-13 mesi), tutti i pazienti hanno ricevuto una stimolazione attiva. A 3 mesi di follow-up, i pazienti trattati con DBS hanno mostrato una riduzione mediana del 40,4% degli attacchi, rispetto al 14,5% nel gruppo di controllo. Dopo 2 anni di trattamento la riduzione degli attacchi è risultata del 56% (con il 54% dei pazienti liberi dal 50% delle crisi). Anche la qualità della vita è migliorata con ripresa dell'attività lavorativa e di una vita sociale attiva. Durante il primo anno sono stati registrati 808 effetti avversi di cui 55 (in 40 pazienti) considerati gravi, in quanto hanno richiesto l'ospedalizzazione, e 238 (29,5%) correlati all'utilizzo del dispositivo e cioè parestesie (18,2%), dolore nel sito dell'impianto (10,9%), infezioni (9,1%). Nella fase in cieco gli effetti avversi sono risultati significativamente superiori nel gruppo di trattamento rispetto a quello di controllo: depressione (14,8% dei pazienti trattati) e deficit di memoria (13,0%).

4.2.3. Evidenze economiche

Non vi sono studi economici a supporto di DBS nel trattamento dell'epilessia refrattaria.

4.3. PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO CON DBS IN VENETO

Di seguito sono elencati i criteri di inclusione e di esclusione stabiliti dal Gruppo di lavoro regionale per identificare i pazienti eleggibili alla stimolazione cerebrale profonda nell'epilessia refrattaria.

Si ritiene necessario che la selezione dei pazienti venga effettuata da un apposito Team multidisciplinare (vedi § 5).

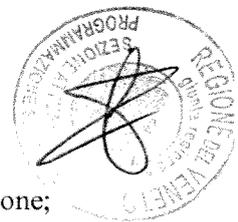
4.3.1. Criteri di selezione

- Pazienti con età minima di 18 anni;
- Pazienti con epilessia farmaco-resistente;
- Crisi parziali complesse con o senza successiva generalizzazione;
- Diagnosi elettroclinica e neuroradiologica di focalità monolobare o bilobare (es. frontotemporale, bitemporale criptogenetica idiopatica e o sintomatica);
- Mancata individuazione attraverso lo studio elettroclinico e neuroradiologico di un focus epilettogeno resecabile o rifiuto del paziente di un intervento demolitivo o maggiormente lesivo delle strutture anatomiche cerebrali (callosotomia, interventi di deconnessione) o presenza di focus non resecabile, assenza di gravi decadimenti cognitivi, generalizzazione e cadute in pazienti adulti, preferibilmente crisi limbiche fronto-temporali o bitemporali con focolai indipendenti;
- Fallimento di altre precedenti terapie chirurgiche;

Dalla letteratura non emergono evidenze sufficienti per stabilire un limite di età assoluto per l'intervento, tuttavia lo studio clinico sopra citato (paragrafo 4.2.2) ha arruolato pazienti con età inferiore a 65 anni. È opportuno, quindi, prendere in considerazione con cautela questo tipo di trattamento in pazienti con età superiore a 65 anni, poiché le capacità cognitive potrebbero essere troppo compromesse dalla malattia per poterne giovare in termini di miglioramento della qualità della vita.

4.3.2. Criteri di esclusione

- Pazienti in età pediatrica (<18 anni);
- Presenza di neoplasie (possono essere inclusi i pazienti trattati ed in assenza di ripresa di malattia da più di cinque anni);
- Gravidanza in atto;



- Coagulopatie e terapia anticoagulante o antiaggregante in atto con impossibilità di sua sospensione;
- Disturbi cognitivi e mentali gravi diagnosticati secondo i criteri riportati dalla LICE;
- Epilessie multilobari.

4.3.3. Stima dei pazienti eleggibili

Non è possibile, sulla base delle informazioni disponibili, calcolare il numero di pazienti affetti da epilessia refrattaria candidabili per la Regione del Veneto al trattamento DBS. Trattandosi di una tecnica tutt'ora oggetto di studio e valutazione, il numero potrebbe variare soprattutto in funzione degli outcome e dell'esperienza clinica man mano acquisita in fase operatoria.

4.4. ASPETTI ORGANIZZATIVI

In presenza di un paziente candidabile ad impianto di DBS il caso viene discusso collegialmente da un Team multidisciplinare, la cui valutazione deve essere effettuata dopo il completamento degli esami preoperatori da eseguire nello studio pre-chirurgico integrato da uno studio neuro-psicologico. Se da tale valutazione emergesse la mancanza di criteri di operabilità radicale si può pensare ad altri interventi di chirurgia palliativa. L'intervento deve essere eseguito in una sala operatoria di neurochirurgia.

Le Linee guida della LICE¹⁰ indicano che, prima dell'intervento i pazienti eseguono una RMN (risonanza magnetica nucleare) per la visualizzazione del target d'interesse (T1, T2, IR) e il giorno dell'intervento una TAC (tomografia assiale computerizzata) con casco stereotassico.

I Centri di riferimento regionale si fanno carico di tutto il percorso assistenziale del paziente, a partire dalla selezione del paziente stesso all'impianto del neurostimolatore nonché al successivo monitoraggio clinico ed elettrofisiologico compresa l'eventuale sostituzione della batteria e/o gestione delle complicanze.

4.5. RIMBORSO PER DBS NELLA REGIONE DEL VENETO

In base alle Linee guida[°] per la compilazione e la codifica ICD-9-CM della scheda di dimissione ospedaliera i quadri clinici dell'epilessia sono quelli compresi nella categoria 345; la quinta cifra si utilizza per distinguere i casi farmaco-resistenti (indicati con "1") da quelli non refrattari alla terapia farmacologica (indicati con "0"). L'epilessia refrattaria alla terapia farmacologica trattata con DBS è codificata con codice intervento 02.93 (impianto o sostituzione di elettrodo/i del neurostimolatore intracranico). Il DRG corrispondente ha codice 2 ed è remunerato nella Regione del Veneto mediante la tariffa di €8.809,95 (DGR n. 1805 del 08 novembre 2011). Attualmente non sono contemplate extratariffe regionali o di mobilità extraregionale per l'intervento di DBS nell'epilessia refrattaria.

4.6. DATI LOCALI DI UTILIZZO

In Veneto dal 2010 al 2013 sono stati eseguiti 3 impianti, dato estrapolato dal registro regionale delle Schede di Dimissioni Ospedaliere (SDO), selezionando i codici di diagnosi e di intervento riportati in appendice.

5. CRITERI PER L'IMPIANTO DI NEUROSTIMOLATORI

5.1. SCELTA DEL TRATTAMENTO: VNS VS DBS

La mancanza di una differenza netta, se non per alcune forme, di indicazioni cliniche tra VNS e DBS, rende necessario, in funzione di criteri variabili da caso a caso, stabilire quale tipo di intervento palliativo convenga

[°] Allegato A alla DGR n. 2715 del 24 dicembre 2012. Aggiornamento delle Linee Guida per la compilazione della scheda di dimissione ospedaliera (SDO).



mettere in atto. In definitiva, la scelta chirurgica tra le due possibilità di intervento palliativo scaturisce da giudizi e ponderazioni fatte dai singoli Team multidisciplinari (costituiti da Neurologo esperto in epilessia, Neurochirurgo e Radiologo esperto in neuroradiologia). Pertanto, il giudizio è variabile paziente per paziente o riconsiderabile per lo stesso paziente alla luce di nuove riflessioni o accertamenti.

5.2. INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO

Gli impianti possono essere effettuati nei Centri regionali che soddisfano i criteri di seguito riportati:

- casistica storica e/o esperienza maturata nell'esecuzione dell'intervento;
- presenza di un Team multidisciplinare, costituito da Neurologo esperto in epilessia, Neurochirurgo e Radiologo esperto in neuroradiologia; la valutazione in merito all'eleggibilità all'intervento di VNS e di DBS deve essere effettuata collegialmente sulla base delle caratteristiche cliniche definite in questo documento; gli specialisti del team devono operare nella stessa struttura in rapporto di dipendenza o di convenzione;
- presenza di TAC con casco stereotassico e di sala operatoria di neurochirurgia in caso di intervento di DBS;
- presa in carico da parte del centro di tutto il percorso assistenziale del paziente, dalla selezione, all'impianto, al monitoraggio, all'eventuale sostituzione della batteria e/o gestione delle complicanze.

5.3. MONITORAGGIO

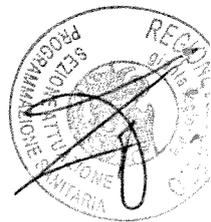
Al fine di verificare il recepimento del presente documento e monitorare l'appropriatezza degli interventi, i Centri di riferimento regionali sono responsabili della raccolta degli esiti attraverso la compilazione del modello "*Scheda raccolta dati per pazienti sottoposti a neurostimolazione vagale -VNS*" (Allegato C1) per gli interventi di VNS, e del modello "*Scheda raccolta dati per pazienti sottoposti a neurostimolazione cerebrale profonda - DBS*" (Allegato C2) per gli interventi di DBS. È previsto un arruolamento dei pazienti per due anni a partire dalla data di approvazione del presente documento. I dati raccolti per i pazienti che hanno completato il follow-up di un anno dovranno essere trasmessi alla Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei Dispositivi Medici - CTRDM presso il Settore Farmaceutico Regionale (assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it) ad opera delle Direzioni Aziendali con cadenza semestrale.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Vonck K, Raedt R, Boon P. Vagus nerve stimulation and the postictal state. *Epilepsy Behav* 2010; 2010; 19: 182-5.
2. Kwan P al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-1077. Article first published online: 3 NOV 2009. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 3; 342: 314-9.
4. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010 May;51(5):883-90.
5. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12: 245-53.
6. Ministero della Salute. Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010. In www.rssp.salute.gov.it/rssp/documenti/RSSP_2009_2010.pdf (accesso del 26 agosto 2013).
7. Istituto Superiore di Sanità e Sistema Nazionale per le Linee guida. Regione Toscana. Diagnosi e trattamento delle epilessie, 2009 in www.snlg-iss.it/lgr_toscana_epilessie_2009 (accesso del 26 agosto 2013).
8. Cascino GD. When drugs and surgery don't work. *Epilepsia* 2008; 49: 79-84.
9. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia* 2007; 48: 3-7.



10. Lega Italiana contro l'epilessia (LICE). Percorsi diagnostico-terapeutici in chirurgia dell'epilessia, 2010 in www.lice.it/LICE_ita/lineeguida/lineeguida.php (accesso del 26 agosto 2013).
11. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children, 2004 in www.nice.org.uk/nicemedia/live/11078/30908/30908.pdf (accesso del 26 agosto 2013).
12. Morris GL, Gloss D, et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2013;81(16):1453-9
13. Percorso Epilessia. Approvazione linee guida per le aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna per l'organizzazione dell'assistenza integrata alla persona con epilessia. DGR 2073/2010 in www.saluter.it/documentazione/leggi/regionali/delibere/dgr-2073-2010/view (accesso del 26 agosto 2013).
14. Washington State Health Care Authority. HTA Final Report Vagal Nerve Stimulation for epilepsy. Oregon Health & Science University in www.hta.hca.wa.gov/documents/vns_final_report_073109_updated.pdf (accesso del 26 agosto 2013).
15. Klinkenberg S, Charlotte NCJ, et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy – A randomized controlled trial. *European journal of paediatric neurology*, 2013; 17: 82-90
16. Privitera MD et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD002896.
17. Holder LK, Wernicke JF, Tarver WB. Treatment of refractory partial seizures: preliminary results of a controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15: 1557-71.
18. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224-30.
19. Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006; 47: 115-22.
20. Forbes R, et al. Cost-utility of vagus nerve stimulation (VNS) therapy for medically refractory epilepsy – an update. *Seizure*, 2008;17(4):387-88
21. Helmers SL, Duh MS, et al. Clinical and economic impact of vagus nerve stimulation therapy in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011; 22(2):370-5
22. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Deep brain stimulation for refractory epilepsy, 2012 in <http://guidance.nice.org.uk/IPG416> (accesso del 26 agosto 2013).
23. Fisher R, Salanova V, Witt T et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899–908.



APPENDICE

Codici di diagnosi e di intervento per la neurostimolazione vagale (VNS) nell'epilessia

345.01	Epilessia generalizzata non convulsiva, con epilessia non trattabile
345.11	Epilessia generalizzata convulsiva, con epilessia non trattabile
345.41	Epilessia parziale, con menzione di alterazione della coscienza, con epilessia non trattabile
345.51	Epilessia parziale, senza menzione di alterazione della coscienza, con epilessia non trattabile
345.61	Spasmi infantili, con epilessia non trattabile
345.71	Epilessia parziale continua, con epilessia non trattabile
345.81	Altre forme di epilessia, con epilessia non trattabile
345.91	Epilessia, non specificata, con epilessia non trattabile

Codici intervento/procedura

04.92	Impianto o sostituzione di elettrodo/i del neurostimolatore dei nervi periferici
-------	--

Codici di diagnosi e di intervento per la stimolazione cerebrale profonda (DBS) nell'epilessia

345.41	Epilessia parziale, con menzione di alterazione della coscienza, con epilessia non trattabile;
345.51	Epilessia parziale, senza menzione di alterazione della coscienza, con epilessia non trattabile;
345.81	Altre forme di epilessia, con epilessia non trattabile;
345.91	Epilessia, non specificata, con epilessia non trattabile;

Codici intervento/procedura

02.93	Impianto o sostituzione di elettrodo/i del neurostimolatore intracranico
-------	--



SCHEDA RACCOLTA DATI PER PAZIENTI SOTTOPOSTI A NEUROSTIMOLAZIONE VAGALE (VNS)

A cura del Team multidisciplinare

1. CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE

Iniziali Paziente	Età	Sesso		Data prima diagnosi
		<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F	

2. VALUTAZIONE BASALE

Criteria di inclusione

- Età ≥ 12 anni
- Tipo di epilessia:
 - Paziente con crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione
 - Paziente con crisi generalizzate farmaco-resistenti
- Pazienti epilettici farmaco-resistenti su cui non si esegue chirurgia resettiva, specificare se a causa di:
 - non eleggibilità (presenza di foci multipli)
 - rifiuto da parte del paziente
 - risposta inadeguata

Criteria di esclusione

- Bradicardia con frequenza inferiore a 40 bpm
- Blocco atrio-ventricolare
- Sindrome delle apnee notturne
- Malattia polmonare ostruttiva cronica
- Presenza di gravi malattie neurologiche e sistemiche per cui sia controindicata un'anestesia generale

Terapia farmacologica precedente all'impianto di neurostimolatore vagale

	Farmaco 1°	Farmaco 2°	Farmaco 3°
Nome commerciale e principio attivo			
Dosaggio, frequenza, durata della terapia			

Insuccesso al farmaco 3° in monoterapia o biterapia SI NO

Se sì, sospesi per Inefficacia Eventi avversi

N° crisi al basale:



3. DATI PROCEDURA DI NEUROSTIMOLAZIONE VAGALE

Data di impianto:

Durata del ricovero (gg):

Nome commerciale e modello di neurostimolatore impiantato:

Id Repertorio/Banca dati:

Ditta fornitrice:

Complicanze acute post-operatorie:

- Complicanze acute post-operatorie: Gonfiore e/o dolore nel sito dell'impianto, Tosse, Dispnea, Infezioni, Disfagia, Raucedine, Nausea

Altro:

4. FOLLOW-UP

Table with follow-up data for ECG, Altro, A 3 MESI, A 6 MESI, AD UN ANNO

N° crisi

Complicanze, Espianto del dispositivo

MODIFICA DELLA TERAPIA ANTIEPILETTICA

Indicare la nuova terapia prescritta

Table for antiepileptic therapy modification with columns for Farmaco 1°, Farmaco 2°, Farmaco 3°

Table for signature and date: Data, Nome del componente del Team, Struttura/Azienda, Unità Operativa, Firma



SCHEMA RACCOLTA DATI PER PAZIENTI SOTTOPOSTI A NEUROSTIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA - DBS

A cura del Team multidisciplinare

1. CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE

Iniziali Paziente	Età	Sesso		Data prima diagnosi
		<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F	

2. VALUTAZIONE BASALE

Criteri di inclusione

- Età ≥18 anni
- Paziente con epilessia farmaco-resistente
- Crisi parziali complesse con o senza successiva generalizzazione
- Diagnosi elettroclinica e neuroradiologica di focalità monopolare o bipolare
- Mancata individuazione di un focus epilettogeno resecabile o rifiuto di un intervento demolitivo o maggiormente lesivo (callosotomia, interventi di deconnessione) da parte del paziente o presenza di focus non resecabile, assenza di gravi decadimenti cognitivi, generalizzazione e cadute in pazienti adulti, preferibilmente crisi limbiche fronto-temporali o bi-temporali con focolai indipendenti
- Fallimento di altre precedenti terapie chirurgiche

Criteri di esclusione

- Paziente in età pediatrica (<18 anni)
- Presenza di neoplasie
- Gravidanza in atto
- Coagulopatie e terapia anticoagulante o antiaggregante in atto con impossibilità di sua sospensione
- Disturbi cognitivi e mentali gravi diagnosticati secondo i criteri riportati dalla LICE
- Epilessie multilobari

Terapia farmacologica precedente

	Farmaco 1°	Farmaco 2°	Farmaco 3°
Nome commerciale e principio attivo			
Dosaggio, frequenza, durata della terapia			

Insuccesso al farmaco 3° in monoterapia o biterapia

SI

NO

Se sì, sospesi per Inefficacia

Eventi avversi

N° crisi al basale:



ALLEGATO C2 Dgr n.

del

pag. 2/2

3. DATI PROCEDURA DI NEUROSTIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA

Data di impianto:

Durata del ricovero (gg):

Nome commerciale e modello di neurostimolatore impiantato:

Id Repertorio/Banca dati:

Ditta fornitrice:

Complicanze acute post-operatorie

- Gonfiore e/o dolore nel sito dell'impianto Infezioni Sanguinamenti intracerebrali

Altro:

4. FOLLOW-UP

Table with columns for ECG, Altro, A 3 MESI, A 6 MESI, AD UN ANNO and rows for SI/NO checkboxes.

N° crisi

Complicanze and Espianto del dispositivo with SI/NO checkboxes and motivation fields.

MODIFICA DELLA TERAPIA ANTIEPILETTICA

Table for antiepileptic therapy modification with columns for Farmaco 1°, 2°, 3° and rows for Nome commerciale e principio attivo, Dosaggio, frequenza, durata della terapia.

Data Nome del componente del Team Struttura/Azienda Unità Operativa Firma

Signature lines for the responsible team member.