



ALLEGATOC alla Dgr n. 1098 del 01 luglio 2014

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 farmacoresistente 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 'farmacoresistenza' (spesso usato in modo interscambiabile con la terminologia "farmacoresistente 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 farmacoresistenza in epilessia al fine di fornire agli operatori sanitari una definizione utile e chiara nella pratica clinica. La ILAE definisce 'farmacoresistente' 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 'farmacoresistenza' proposta da ILAE si possono distinguere 3 gradi di farmacoresistenza:

- 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 farmacoresistenza 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 farmacoresistente 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 farmacoresistente 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 esser 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 farmacoresistente 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 elettrocatteter 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 elettrocatteter; l'elettrocatteter 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'elettrocatteter 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 (inclusendo 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 farmaco-resistenti;
- Pazienti epilettici farmaco-resistenti 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 farmacoresistente 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 farmacoresistente. 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^e 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

^e 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.

**ALLEGATOC alla Dgr n. 1098 del 01 luglio 2014**

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
-------	--