

**Linee di indirizzo regionali sul trattamento del dolore resistente non oncologico con i dispositivi per neurostimolazione spinale**

(Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale dei Dispositivi Medici nella seduta del 26 luglio 2016 ex DGR n.2700 del 29.12.2014)

**Premessa**

L'International Association for the Study of Pain (IASP) definisce il dolore come "una spiacevole esperienza sensoriale ed emozionale associata ad un danno tissutale reale o potenziale o descritto in termini come tale"<sup>1</sup>. Tale definizione sottolinea quindi l'importanza sia della componente emozionale sia della correlazione ad un danno.

Nella pratica clinica quotidiana vengono definiti "pazienti con dolore cronico o resistente" tutti coloro che per periodi prolungati della loro vita soffrono di dolore incontrollato. La continua presenza del dolore da moderato a intenso, spesso evidente conseguenza di una patologia cronica, ma anche generato da complessi meccanismi tuttora poco conosciuti, interferisce con lo svolgimento delle normali attività della vita quotidiana determinando una condizione di disagio fisico, psicologico e sociale<sup>2</sup>.

Il dolore si può classificare in vari modi sulla base della sede anatomica, della cronologia, della tipologia e del meccanismo fisiopatologico coinvolto.

Inoltre la natura soggettiva del dolore e le varie definizioni utilizzate rendono difficile effettuare una misurazione oggettiva del dolore. Sono stati sviluppati diversi strumenti per scopi pratici e di ricerca che tentano di attribuire una metrica per esprimere l'intensità del dolore.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito una scala di classificazione del dolore in base all'intensità descrivendo tre livelli (gradi):

- LIEVE (Grado I): equivalente a valori da 1 a 3 nella scala numerica NRS (number rate scale);
- MODERATO (Grado II): equivalente a valori da 4 a 6 nella scala numerica NRS;
- SEVERO (Grado III): equivalente a valori da 7 a 10 nella scala numerica NRS.

Altri strumenti comunemente riportati in letteratura comprendono interviste, questionari, sistemi di punteggio e il Visual Analogue Scale (VAS) in cui i pazienti indicano il proprio livello di dolore in una scala che va da 0 a 100 mm (o da 0 a 10 cm).

La gestione del dolore cronico è complessa e richiede essenzialmente un approccio graduale. Sono disponibili diverse opzioni di trattamento che dovrebbero essere valutate secondo un approccio multidisciplinare ed in funzione della causa patologica del dolore cronico. Oltre a valutare e a trattare la causa del dolore, la strategia multidisciplinare può includere l'uso di analgesici adiuvanti, una consulenza psicologica e una terapia fisica per il trattamento sintomatico. In una fase successiva, secondo un approccio a più livelli, dovrebbero essere considerati diversi interventi compresi gli analgesici periferici, le infiltrazioni di steroidi, ecc. Situata alla fine di questo approccio a più livelli si colloca la neuromodulazione (la neurostimolazione e l'infusione di analgesico intratecale)<sup>3</sup>.

L'impianto di neurostimolatore spinale o Spinal Cord Stimulation (SCS) è una tecnica che consiste nella stimolazione elettrica selettiva del midollo spinale al fine di modificare e alleviare, mediante parestesia indotta, la percezione del dolore. Tale stimolazione è applicata mediante elettrocateri posizionati nello spazio epidurale e collegati ad un generatore di impulsi impiantato in una tasca sottocutanea<sup>4</sup>.

**Dati di spesa**

Secondo i dati trasmessi dalle Aziende Sanitarie del Veneto per l'anno 2015, la spesa per neurostimolazione spinale (CND = J0202) in Regione è stata di oltre 1 milione di euro. Tale spesa è relativa per il 72% (euro 788.004) ai generatori, di cui il 35% sono ricaricabili, mentre il restante 28% della spesa totale (304.984) è relativo a elettrocateri, kit, estensori ecc.

<p><b>Obiettivo</b></p> <p>Il presente documento ha la finalità di fornire indicazioni sull'appropriatezza d'uso dei neurostimolatori spinali nel trattamento del dolore resistente non oncologico.</p> <p>Le risposte ai quesiti sono accompagnate da un giudizio relativo alla qualità delle evidenze disponibili (livello della prova, con un punteggio espresso in numeri romani da I a VI) e dalla forza della raccomandazione (espressa con una lettera da A ad E) (vedi tabella 1 in Appendice 1).</p>
<p><b>Quesito 1: in quali tipi di dolore refrattario alla terapia medica è raccomandato l'uso di neurostimolatori spinali?</b></p>
<p><b>Raccomandazioni</b></p> <p>1. Il trattamento del dolore resistente al trattamento medico ottimale con neurostimolatori spinali può essere indicato in pazienti con sindrome da fallimento chirurgico della colonna vertebrale (Failed Back Surgery Syndrome – <b>FBSS</b>).</p> <p><b>Livello della prova: I</b> <b>Forza della raccomandazione: B</b></p> <p>2. La neurostimolazione spinale può essere considerata come trattamento in pazienti refrattari al trattamento medico ottimale con sindrome dolorosa regionale complessa (Complex Regional Pain Syndrome – <b>CRPS</b>) e gravi disabilità fisiche.</p> <p><b>Livello della prova: II</b> <b>Forza della raccomandazione: B</b></p> <p>3. In pazienti con <b>angina refrattaria</b> al trattamento medico ottimale e non candidabili alla rivascolarizzazione chirurgica esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la neurostimolazione spinale.</p> <p>4. In pazienti con ischemia critica degli arti inferiori (critical limb ischemia – <b>CLI</b>) esiste una sostanziale incertezza sull'esecuzione della neurostimolazione spinale; inoltre si registra un alto tasso di complicanze.</p> <p><b>Livello della prova: I</b> <b>Forza della raccomandazione: C</b></p> <p>5. Per altri tipi di dolore neuropatico, in assenza di sufficienti evidenze, si ritiene di non raccomandare la procedura di neurostimolazione spinale, che potrà essere eseguita solo in casi attentamente selezionati dal team multidisciplinare (vedi quesito 6), previa valutazione del caso clinico da parte del team stesso.</p> <p><b>Livello della prova: I-VI</b> <b>Forza della raccomandazione: D</b></p> <p>Si sottolinea che tutti i pazienti candidabili a SCS devono essere valutati da un team multidisciplinare (vedi quesito 6).</p>
<p><b>Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro</b></p> <p>Per la strategia di ricerca della letteratura e per la definizione dei livelli di prova e forza della raccomandazione si rimanda all'appendice 1.</p> <p><u>Letteratura primaria</u></p> <p>Il ricorso alla neurostimolazione spinale in pazienti con <b>FBSS</b> a confronto con la terapia medica standard e/o a confronto con un ulteriore intervento chirurgico rappresenta un intervento largamente studiato. Una revisione sistematica recente<sup>5</sup> ha raccolto 4 RCT, pertinenti con il PICO definito (vedi appendice 1), che hanno arruolato da un minimo di 20 ad un massimo di 100 pazienti per studio con follow-up fino a 2 anni ed ha riportato i risultati in termini di outcome quali la riduzione del dolore, la qualità della vita e la ridotta assunzione di farmaci. La qualità degli studi è stata valutata secondo Cochrane review criteria e Interventional Pain Management Techniques – Quality Appraisal of Reliability and Risk of Bias Assessment (IPM – QRB) ed è risultata da moderata ad alta in entrambe le metodologie di valutazione. La</p>

riduzione del dolore è stata valutata in tutti gli studi secondo scale diverse ed è risultata significativa a favore della SCS in 3 studi su 4: in uno studio di 30 pazienti per braccio, a confronto con reintervento chirurgico a 6 mesi (scala di soddisfazione del paziente) ( $p<0,01$ )<sup>6</sup>; in uno studio (di cui ci sono 2 pubblicazioni a 12 e a 24 mesi di follow-up) di circa 50 pazienti per braccio a confronto con la terapia medica standard (scala VAS) ( $p<0,02$ )<sup>7,8</sup>; in uno studio di 20 pazienti a confronto con l'assenza di stimolazione a 3 settimane (scala NRS) ( $p<0,05$ )<sup>9</sup>. Il quarto studio di 33 pazienti invece non ha rilevato una differenza significativa tra stimolazione vs non stimolazione a 2 e a 4 settimane (scala VAS)<sup>10</sup>. L'outcome riduzione di assunzione di farmaci oppioidi è stato valutato in due studi ed è risultato statisticamente significativo a favore della SCS nello studio di confronto con ulteriori interventi chirurgici<sup>6</sup> ( $p=0,025$ ), mentre nello studio di confronto con la terapia medica non è risultato significativo<sup>7,8</sup>. L'outcome miglioramento della qualità della vita è stato rilevato in 3 studi: lo studio PROCESS di confronto con la terapia farmacologica ha riportato risultati statisticamente significativi a favore della SCS sia da questionari SF36<sup>7,8</sup> ( $p\leq 0,01$ ) e EQ-5D<sup>11</sup> ( $p<0,001$ ) sia dall'indice di disabilità misurato tramite indice ODI<sup>7,8</sup> ( $p=0,0002$ ); i due studi che confrontano invece stimolazione vs non stimolazione riportano risultati non significativi per il questionario EQ-5D<sup>10</sup> e per l'indice ODI<sup>9</sup> rispettivamente. Infine lo studio di confronto con ulteriori interventi chirurgici non valuta la qualità della vita. Le complicanze sono state registrate da 2 studi solo per i pazienti trattati con SCS per il 10%<sup>6</sup> e il 45%<sup>7,8</sup> dei casi rispettivamente; le complicanze più frequenti sono state migrazione dell'elettrodo, dolore al sito di inserzione del generatore e infezione.

Per quanto riguarda la **CRPS** sono state reperite due pubblicazioni di uno studio randomizzato di circa 50 pazienti controllati a 6 mesi e a 2 anni di follow-up rispettivamente che confronta la SCS in associazione con la terapia fisica rispetto alla terapia fisica da sola (programma di esercizi standardizzati per rafforzare la mobilità agli arti). Al basale la maggior parte dei pazienti avevano gravi disabilità fisiche. I risultati ad entrambi i follow-up riportano un miglioramento significativo nella riduzione del dolore secondo le scale VAS e McGill Pain Questionnaire ( $p<0,001$ ), mentre non risultano significativi nella qualità della vita misurata con i questionari Nottingham Health Profile, EuroQoL 5D, Sickness Impact Profile e Self-rating Depression Scale. Gli studi non hanno preso in considerazione fra gli outcome valutati la riduzione del numero di farmaci. Si sono registrate complicanze solo per i pazienti che hanno ricevuto SCS ed il tasso è stato del 38%; le più frequenti sono state migrazione dell'elettrodo e dolore al sito di inserzione del generatore<sup>12,13</sup>.

La SCS è un metodo invasivo talvolta usato per trattare pazienti con **angina refrattaria** al trattamento medico ottimale. Nonostante l'SCS sia raccomandata dalla European Society of Cardiology (2013) e l'American Heart Association (2012) (classe IIb, livello di evidenza B e C rispettivamente), il suo utilizzo è raro e i dati sulla sua efficacia sono limitati. Una recente revisione sistematica ha analizzato 7 RCT, pertinenti con il PICO definito (vedi appendice 1), che confrontano la SCS con terapia medica standard o con altri interventi (bypass - CABG o rivascularizzazione percutanea - PMR) nei pazienti con angina refrattaria<sup>14</sup>. La qualità degli studi è stata valutata secondo il JADAD score ed è risultato per uno studio alta<sup>15</sup>, per 4 studi intermedia<sup>16,17,18,19</sup> e per 2 studi bassa<sup>20,21</sup>. I risultati in termini di outcome quali miglioramento della qualità della vita e riduzione dell'uso di nitrati sono risultati significativi ( $0,005<p<0,015$ ) a favore della SCS in 2 studi<sup>16,19</sup> (studi caratterizzati da follow-up brevi, da 1 a 3 mesi, e da un campione limitato di circa 10 pazienti per gruppo di trattamento), mentre per gli altri 5 non si registrano cambiamenti significativi. Per quanto riguarda i risultati in termini di attacchi di angina, misurati in 6 studi su 7, sono diminuiti in modo significativo in 4 studi a favore della SCS<sup>16,17,19,21</sup>, mentre 2 studi non hanno riportato risultati statisticamente significativi<sup>18,20</sup>. Solo in uno studio sono state registrate complicanze (migrazioni dell'elettrodo) correlate alla SCS nel 25% dei casi<sup>19</sup>.

In letteratura la SCS è stata studiata anche per il trattamento della **CLI**: in una recente revisione sistematica e metanalisi sono stati considerati 5 RCT, pertinenti con il PICO definito (vedi appendice 1), che confrontano la SCS con altri trattamenti non chirurgici, come la terapia farmacologica<sup>22</sup>. La qualità degli studi che hanno considerato gli outcome riduzione del dolore, qualità della vita e complicanze è stata valutata in accordo con la Dutch Cochrane Centre list of factors (Dutch CC): due studi sono stati considerati di livello A – adequate<sup>23,24</sup>, tre studi di livello B – Unclear<sup>25,26,27</sup>. Gli outcome in termini di sollievo dal dolore, registrati in 3 studi su 5 tramite scala VAS, sono risultati significativi a favore della SCS solo in 2 studi in 19 pazienti trattati a 3 mesi di follow-up ( $p=0,0004$ )<sup>24</sup> e in 25 pazienti trattati a 12 mesi ( $p<0,01$ )<sup>26</sup>

rispettivamente, mentre nello studio ESES a 2 anni di follow-up non si è registrata differenza tra i due gruppi di trattamento di 60 pazienti ciascuno né tramite scala VAS né tramite indice PRI (pain rating index)<sup>23</sup>. I questionari di qualità della vita (Nottingham health profile e EuroQoL) in generale non riportano differenze significative. Il tasso complessivo di complicanze (comprensive di migrazione dell'elettrodo, infezione e precoce esaurimento della batteria) è del 15% per i pazienti trattati con SCS vs 0% nel gruppo di controllo.

La SCS a confronto con il trattamento medico ottimale nei pazienti con **neuropatia diabetica refrattaria** è stata indagata in 2 studi randomizzati e controllati di 60 e 36 pazienti rispettivamente<sup>28,29</sup>. I risultati a 6 mesi di entrambi sono a favore della SCS in merito all'outcome raggiungimento della riduzione del dolore superiore del 50% secondo scala VAS o NRS ( $p < 0,001$ ), in merito al questionario McGill Pain o la Neuropathic Pain Scale ( $0,001 < p < 0,05$ ). Rispetto al miglioramento della qualità della vita i risultati misurati secondo il questionario EQ-5D in uno studio<sup>28</sup> sono significativi a favore di SCS ( $p < 0,01$ ), mentre nell'altro<sup>29</sup> non sono significativi. Il tasso di complicanze (migrazione dell'elettrodo, dolore al sito di inserzione del generatore e infezioni) per i 2 studi nel gruppo SCS è dell'8%<sup>28</sup> e del 12%<sup>29</sup> rispettivamente. Nonostante la disponibilità di RCT, il gruppo di lavoro ritiene che per questa patologia la casistica sia troppo limitata per trarre conclusioni e formulare raccomandazioni in merito all'intervento di SCS.

Per altri tipi di dolore non sono stati reperiti RCT o revisioni sistematiche o metanalisi che indagano la SCS.

#### Letteratura secondaria

Si riportano le indicazioni e le raccomandazioni formulate da altri Paesi in merito alla SCS.

La European Federation of Neurological Societies (EFNS) nel 2007<sup>30</sup> ha raccomandato la SCS in FBSS e CRPS I con livello B. Sostiene infine che le evidenze sono positive per CRPS II, danno ai nervi periferici, neuropatia diabetica, neuralgia post-erpetica, lesione dei plessi brachiali, amputazione e danno parziale alla colonna, ma che sono necessari studi comparativi prima che l'uso della SCS possa essere raccomandato senza riserve in queste condizioni.

Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nel 2008<sup>31</sup> ha espresso raccomandazioni sulla SCS come opzione di trattamento per pazienti adulti con dolore cronico di origine neuropatica (FBSS e CRPS), mentre non raccomanda la SCS come opzione di trattamento nei pazienti adulti con dolore cronico di origine ischemica (CLI e angina refrattaria), se non in contesti di ricerca o in trial clinici.

La Canadian Pain Society nel 2012<sup>32</sup> ha sostenuto che: in pazienti con FBSS e CRPS che non sono candidabili alla chirurgia correttiva e hanno fallito più trattamenti conservativi la SCS debba essere considerata (*Evidence quality: Good; Certainty: Moderate; Strength of recommendation: Grade B*); in pazienti con neuropatia traumatica e plessopatia brachiale, che non sono candidabili alla chirurgia correttiva e che hanno fallito più trattamenti conservativi, la SCS possa essere considerata (*Evidence quality: Fair; Certainty: Moderate; Strength of recommendation: Grade C*); in pazienti con altre sindromi da dolore neuropatico, ci sono insufficienti evidenze per raccomandare la SCS (*Evidence quality: Poor; Certainty: Low; Strength of recommendation: Grade D*).

La American Society of International Pain Physicians (ASIPP) Interventional Pain Management (IPM)<sup>33</sup> ha aggiornato le linee-guida sulle tecniche di intervento nel dolore cronico spinale nel 2013, raccomandando la SCS nel dolore alla zona lombare e agli arti inferiori conseguente a FBBS, dopo trattamenti multipli conservativi.

### **Quesito 2: quali sono i criteri per definire il successo dell'impianto di prova?**

#### **Raccomandazioni**

Il successo dell'impianto di prova viene definito quando è soddisfatto il seguente criterio:

- riduzione del dolore di almeno il 50% (determinata dalla scala di misura numerica (NRS – Number Rate Scale) con un intervallo da 0 a 10 o da scala VAS (Visual Analogue Scale) con un intervallo da 0 a 100 mm)

La durata del periodo di prova dipende dalla patologia trattata e può variare da un minimo di 5 giorni ad un massimo di 4 settimane; la valutazione deve essere eseguita due volte, una prima che la prova inizi e la

seconda alla fine del periodo.

**Livello della prova: VI**

**Forza della raccomandazione: A**

***Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro***

Il periodo di stimolazione di prova consiste nell'impianto di un generatore di impulsi esterno per dimostrare l'efficacia della SCS in un determinato paziente.

Per quel che riguarda la definizione di successo dell'impianto di prova la letteratura è concorde nello stabilire il criterio di riduzione di almeno il 50% della VAS basale misurata da 0 a 100 mm. Ulteriori criteri identificati possono essere il miglioramento della qualità di vita<sup>1</sup> (Belgio, Francia, Germania), la riduzione dell'assunzione di farmaci<sup>1</sup> (Belgio), il desiderio del paziente (Germania)<sup>3</sup>. Secondo il gruppo di lavoro queste altre valutazioni, come la qualità di vita (misurata per esempio con questionario SF36) e il consumo di farmaci, sono invece considerati come indicatori di outcome a lungo termine e non trovano utilità nella definizione di "successo".

In base all'esperienza del Belgio è stato dimostrato che la lunghezza del periodo di prova con un device esterno porta ad un minor numero di eventi cosiddetti "negative trial"<sup>3</sup>. La durata del periodo di prova può variare nel tempo: in USA è consigliato un periodo che va da 5 a 7 giorni; in Europa questo periodo tende ad essere più lungo (da 5 giorni a 4 settimane). Uno studio ha anche correlato una durata del periodo di prova inferiore a 10 giorni ad un outcome a lungo termine peggiore per soggetti con FBSS<sup>34</sup>. Inoltre l'infezione, complicanza frequente nella neurostimolazione spinale e potenziale causa di espianto del generatore, colpisce molto raramente i pazienti in fase di prova<sup>35</sup>. Nessuna linea guida, però, fornisce raccomandazioni in merito alle modalità o alla durata del periodo di prova.

Le innovazioni tecnologiche hanno recentemente messo a disposizione diverse tipologie di neurostimolazione spinale (vedi quesito 3 e 5); secondo il gruppo di lavoro appare ragionevole, in caso di dolori non responsivi alla tecnica scelta con copertura ottimale dell'area interessata, la possibilità di provare diverse tipologie di stimolazione sullo stesso paziente durante il periodo di prova.

**Quesito 3: quali prodotti sono presenti sul mercato?**

Il sistema SCS è costituito da un generatore di impulsi impiantabile, elettrocateri percutanei o elettrocateri chirurgici, estensori e adattatori. Il sistema è corredato da un apposito telecomando per il paziente.

I neurostimolatori presenti sul mercato e le loro caratteristiche sono elencati in tabella 1 in appendice 2.

Tutti i neurostimolatori offrono modelli non ricaricabili e ricaricabili, ad eccezione del Nevro Senza della ditta Theras Lifetech, che ha solo un sistema ricaricabile con un range di frequenze fino a 10kHz.

Ogni neurostimolatore presenta una gamma ampia di elettrocateri posizionabili per via percutanea o a cielo aperto. Alcuni modelli permettono la compatibilità con elettrocateri di diversi fabbricanti e il numero massimo di elettrodi gestiti varia da modello a modello, con un valore medio pari a 16 (range 4-32).

Tutti i neurostimolatori ricaricabili presentano modelli Risonanza Magnetica (MRI) compatibili, ma non tutte le ditte offrono questa peculiarità tra i non ricaricabili. Esistono inoltre limiti diversi nella compatibilità MRI, sia in termini di intensità di campo magnetico sia in termini di limiti di compatibilità ad alcuni distretti corporei (ad esempio alla testa o a mani e gambe o al distretto cervicale), sia in termini temporali di esposizione. Si rimanda alle istruzioni per l'uso per i limiti di compatibilità relativi al singolo modello di neurostimolatore.

I neurostimolatori si distinguono anche per le diverse modalità di stimolazione. Oltre alla tradizionale stimolazione tonica comune a tutti i modelli ci possono essere:

- alcuni neurostimolatori in grado di controllare in modo indipendente l'intensità di corrente erogata da ogni elettrodo dell'elettrocatero così da creare un frazionamento della stimolazione. In questo modo la corrente può essere variata in maniera indipendente su ciascun polo, ed è perciò possibile decidere la frazione di corrente erogata da ciascun elettrodo, modificando la stimolazione, sia in maniera

<sup>1</sup> non viene specificato né il quantitativo né una scala di misurazione

- longitudinale che trasversale con una conseguente flessibilità nel somministrare la terapia elettrica;
- altri neurostimolatori in grado di adattarsi automaticamente ai cambiamenti di posizione e di registrare e rendere disponibili tali dati, grazie ad un accelerometro;
  - altri neurostimolatori con una modalità di stimolazione che consiste in un treno ravvicinato di impulsi seguito da un plateau che viene veicolato attraverso l'elettrodo epidurale al midollo spinale, senza generare le parestesie tipiche della stimolazione convenzionale.

**Quesito 4: in quali categorie di pazienti sono indicati i neurostimolatori ricaricabili e i non ricaricabili?**

#### ***Raccomandazioni***

L'indicazione del consumo di energia, in funzione delle impostazioni di stimolazione fornisce una prima variabile discriminativa nella scelta tra un neurostimolatore ricaricabile o uno non ricaricabile.

Si possono prendere in considerazione per la scelta dei neurostimolatori ricaricabili anche tutti i seguenti aspetti:

- aspettativa di vita di almeno 10 anni;
- sostituzione del non ricaricabile entro 4 anni prevista in base ai parametri di stimolazione emersi durante la fase di prova;
- complessità della patologia da trattare in riferimento anche all'estensione dell'area da stimolare (ad esempio in pazienti con dolore neuropatico distrettuale, con CRPS, con angina refrattaria, con CLI, può essere sufficiente un sistema di stimolazione non ricaricabile);
- buone capacità di gestione del dispositivo.

**Livello della prova: VI**

**Forza della raccomandazione: C**

#### ***Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro***

Non sono disponibili studi clinici di confronto tra neurostimolatori ricaricabili e non ricaricabili in merito all'efficacia, quindi le raccomandazioni sono state formulate sulla base di studi di costo-efficacia e sulla base del consensus degli esperti.

Un lavoro, che ha sviluppato una valutazione dell'impatto economico dell'utilizzo dei neurostimolatori ricaricabili, conclude che su un periodo temporale di medio-lungo raggio i vantaggi economici della SCS sono stati massimizzati con l'introduzione sul mercato di neurostimolatori ricaricabili. La SCS con neurostimolatore ricaricabile risulta essere l'opzione di intervento di impianto economicamente più vantaggiosa a partire dal quarto anno di utilizzo<sup>36</sup>. Dello stesso parere sono uno studio americano<sup>37</sup> e uno studio canadese<sup>38</sup>.

Il gruppo di lavoro, in un'ottica di costo-efficacia, concorda nel riservare i generatori ricaricabili a pazienti con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni e la previsione di sostituzione della batteria del generatore non ricaricabile entro 4 anni.

È opinione del gruppo di lavoro riservare i sistemi ricaricabili ai pazienti con patologie più complesse e severe, in quanto tali patologie richiedono l'erogazione di una maggiore energia e quindi necessitano di sistemi con batterie a maggiore longevità.

Inoltre, sempre secondo il gruppo di lavoro, i neurostimolatori ricaricabili richiedono una maggiore abilità di gestione legata ad esempio ai tempi e alle modalità di ricarica. Si ritiene quindi necessario valutare il paziente sulla base di queste capacità gestionali.

Nel report HTA belga del KCE è riportato un confronto tra i comportamenti dei diversi Paesi europei in merito alla scelta tra sistemi ricaricabili e non ricaricabili. In Belgio la regola sull'uso di neurostimolatori ricaricabili è basata sulla durata del primo impianto: un neurostimolatore ricaricabile può essere rimborsato se il primo impianto dura meno di due anni. In Francia si basa anche sui parametri di stimolazione dopo il periodo di prova (>3,5V). In altri paesi, quali Germania e Olanda, la scelta è lasciata al centro dopo negoziazione con le compagnie assicurative. Tuttavia, molti esperti convengono che la stima della durata prevista di un neurostimolatore non ricaricabile per uno specifico paziente è sempre difficile perché è paziente-dipendente<sup>3</sup>.

**Quesito 5: quali sono i criteri di scelta dei dispositivi in funzione delle condizioni cliniche dei pazienti?****Raccomandazioni**

- Si identificano di seguito le caratteristiche dei neurostimolatori abbinabili alle diverse tipologie di pazienti, ferma restando l'opportunità di valutare le eventuali particolari necessità del singolo paziente.

<b>Tipologia di paziente</b>	<b>Caratteristica del neurostimolatore</b>	<b>% stimata di utilizzo sul totale neurostimolatori</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– aspettativa di vita &lt; 10 anni</li> <li>– sostituzione prevista oltre i 4 anni</li> <li>– scarse capacità di gestione del dispositivo</li> <li>– pazienti con dolore neuropatico distrettuale, con CRPS, con angina refrattaria, con CLI</li> </ul>	Non ricaricabili da 4 a 8 poli in totale	30%
<ul style="list-style-type: none"> <li>– aspettativa di vita &lt; 10 anni</li> <li>– sostituzione prevista oltre i 4 anni</li> <li>– scarse capacità di gestione del dispositivo</li> <li>– pazienti con dolore neuropatico complesso e/o in aree anatomiche estese</li> </ul>	Non ricaricabili ad alta numerosità di poli (>8 in totale)	30%
<ul style="list-style-type: none"> <li>– aspettativa di vita &gt; 10 anni</li> <li>– sostituzione prevista entro i 4 anni</li> <li>– buone capacità di gestione del dispositivo</li> <li>– pazienti con dolore neuropatico complesso e/o in aree anatomiche estese</li> </ul>	Ricaricabili	38%
<ul style="list-style-type: none"> <li>– tutte le caratteristiche individuate per i DM ricaricabili</li> <li>– pazienti in cui la stimolazione tradizionale è fallita</li> </ul>	Alta frequenza	2%

- Si ritiene di stimare una quota del 10% di dispositivi MRI full body per pazienti giovani e/o con patologie cliniche tali da richiedere indagini di risonanza magnetica sul totale dei neurostimolatori ricaricabili e/o non ricaricabili inclusi nella tabella soprastante.

**Livello della prova: VI****Forza della raccomandazione: B****Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

Non sono stati reperiti studi clinici che permettano di destinare i singoli dispositivi a specifiche categorie di pazienti, tuttavia alcune caratteristiche peculiari sono state studiate. Sulla base delle seppur scarse evidenze disponibili e del consensus degli esperti, il gruppo di lavoro ha quindi espresso delle raccomandazioni.

La principale distinzione può essere individuata tra generatori ricaricabili e non ricaricabili, destinati a categorie di pazienti descritte nel quesito 4.

All'interno delle due categorie il gruppo di lavoro ha individuato delle nicchie di pazienti che potrebbero beneficiare di alcune caratteristiche peculiari dei prodotti, quali ad esempio un'alta numerosità di poli e l'alta frequenza.

La numerosità dei poli dei vari sistemi è variabile. Non è stata reperita letteratura che permette di correlare la numerosità dei poli con particolari categorie di pazienti. Secondo l'esperienza degli esperti la scelta

dipende dall'intensità del dolore e dalla complessità della patologia in oggetto: l'utilizzo di un numero alto di poli può essere più efficace nel trattare pazienti con dolore complesso e/o in aree anatomiche estese.

L'alta frequenza è stata studiata in 2 RCT ed in uno studio comparativo retrospettivo.

Il neurostimolatore ad alta frequenza Nevro Senza è stato confrontato con la neurostimolazione tradizionale (Precision Plus System della Boston) in uno studio randomizzato controllato in soggetti con dolore cronico intrattabile alla schiena e agli arti. Lo studio ha confrontato 90 pazienti impiantati con alta frequenza versus 81 impiantati con neurostimolazione tradizionale ad un follow-up a 3 mesi e a 12 mesi; è risultata significativa sia la non inferiorità (outcome primario) sia la superiorità (outcome secondario) dell'alta frequenza in termini di riduzione del dolore ad entrambi i follow-up sia per pazienti con dolore alla schiena sia per pazienti con dolore agli arti inferiori. Per quanto riguarda gli eventi avversi non è stata rilevata una differenza significativa tra i due gruppi di trattamento. Va precisato che né i pazienti né gli sperimentatori sono stati mascherati, la remissione del dolore è stata stabilita da un consensus di esperti (riduzione di punteggio del dolore  $\leq 2,5$  su scala VAS) ed è risultata tale da non essere di impatto significativo sulla qualità di vita ed è emersa molta eterogeneità nelle diagnosi dei pazienti arruolati<sup>39</sup>.

In un altro studio sono stati randomizzati 33 pazienti già trattati con un neurostimolatore Medtronic per dolore alla schiena a ricevere alta frequenza (5 kHz) o sham (assenza di stimolazione); i trattamenti sono risultati equivalenti sia per l'outcome primario (miglioramento nella scala PGIC – impressione globale del paziente) sia per gli outcome secondari (scala VAS e EQ-5D) ( $p=0,006$ )<sup>40</sup>.

Un terzo studio ha valutato l'alta frequenza in pazienti con angina refrattaria non candidabili alla rivascolarizzazione; 36 pazienti sono stati sottoposti a stimolazione ad alta frequenza e 32 pazienti a stimolazione normale (nello studio non viene indicato il range di frequenza del dispositivo Medtronic utilizzato); al follow-up di 6 mesi non si sono registrate differenze significative tra i due gruppi né in termini di numero di attacchi di angina né in termini di tasso di eventi avversi cardiaci maggiori (MACE)<sup>41</sup>.

In conclusione l'alta frequenza ha dimostrato risultati eterogenei in termini di sollievo dal dolore rispetto alla neurostimolazione tradizionale in un numero limitato di studi e di pazienti, pertanto sono necessarie ulteriori evidenze per chiarire il ruolo della stimolazione ad alta frequenza nel trattamento del dolore resistente. Secondo l'opinione degli esperti nonostante la letteratura sia tuttora insufficiente, è possibile che l'alta frequenza rappresenti un'alternativa per i pazienti non responder alle frequenze tradizionali.

#### Ulteriori caratteristiche utili per la valutazione dei prodotti

Per quanto riguarda la compatibilità con la risonanza magnetica (MRI) è da ritenersi una caratteristica migliorativa e pesabile, in particolare nei neurostimolatori ricaricabili vista la possibile longevità dell'impianto. Vi sono delle differenze tra i vari modelli in merito ai limiti di compatibilità, sia in termini di intensità di campo magnetico sia in termini di limiti di compatibilità ad alcuni distretti corporei (ad esempio alla testa o a mani e gambe o al distretto cervicale), sia in termini temporali di esposizione. Si rimanda alle istruzioni per l'uso per le compatibilità relative al singolo modello.

In letteratura sono state studiate ulteriori caratteristiche, come ad esempio le modalità di stimolazione che possono essere di vario tipo (es.: tonica, burst, ciclica) o la stimolazione gangliare. Tuttavia la scarsa numerosità dei pazienti trattati e la breve durata del follow-up suggeriscono la necessità di maggiori evidenze per poter trarre conclusioni sulla possibilità di abbinare tali caratteristiche a specifiche tipologie di pazienti.

Un RCT su 15 pazienti con dolore agli arti e alla schiena ha confrontato la stimolazione tonica, la burst e placebo utilizzando un neurostimolatore St.Jude, concludendo che le parestesie sono maggiori nella stimolazione tonica vs placebo e vs burst ( $p<0,05$ ), mentre non è emersa differenza statisticamente significativa tra le modalità burst e placebo; in merito all'outcome riduzione del dolore (scala VAS) non si è registrata alcuna differenza significativa tra stimolazione tonica e burst, ma si sono registrati risultati significativamente migliori nella burst rispetto al placebo<sup>42</sup>.

Un altro studio ha arruolato 48 pazienti già in trattamento con un neurostimolatore St.Jude impostato in modalità tonica da almeno 6 mesi e ha testato la stimolazione burst per un periodo di 2 settimane. I pazienti sono stati classificati in 3 diversi gruppi: pazienti con neuropatia diabetica (PDN), pazienti con FBSS e pazienti con FBSS che nel tempo sono diventati poor responder alla SCS. L'outcome di riduzione del dolore misurato con scala VAS ottenuto con la stimolazione burst è risultato migliore nel 44% dei pazienti con



PDN ( $p < 0,001$ ) e nel 28% dei pazienti con FBSS ( $p < 0,01$ ), mentre i pazienti poor responder hanno beneficiato meno della stimolazione burst vs la stimolazione tonica<sup>43</sup>.

In un RCT sono stati randomizzati 20 pazienti con FBSS a stimolazione tonica a 500 Hz, burst e placebo con crossover a 2 e a 3 settimane di follow-up per verificare l'efficacia della stimolazione burst misurando l'intensità del dolore su scala numerica NRS; i risultati sono significativamente migliori nel gruppo trattato con burst rispetto agli altri gruppi di trattamento ( $p < 0,05$ ), mentre non sono state registrate differenze significative tra il gruppo trattato con stimolazione tonica a 500 Hz e placebo<sup>44</sup>.

In uno studio comparativo retrospettivo sono stati analizzati 102 pazienti che sono passati dalla stimolazione tonica, sperimentata da almeno 6 mesi, alla stimolazione burst per due settimane. Il 62,5% dei pazienti non responders alla stimolazione tonica ha risposto alla stimolazione burst dimostrando una media del 43% di riduzione del dolore (misurata su scala NRS); tra il gruppo dei responders alla stimolazione tonica si è registrato un miglioramento della riduzione del dolore dal 50,6% al 73,6% in media ( $p < 0,001$ )<sup>45</sup>.

In generale si può affermare che il meccanismo d'azione della SCS con differenti modalità di stimolazione non è ancora completamente chiaro. Inoltre la scarsa numerosità dei pazienti trattati e la breve durata del follow-up suggeriscono la necessità di maggiori evidenze per poter trarre conclusioni sull'efficacia delle diverse modalità di stimolazione a confronto tra loro in particolari categorie di pazienti.

Per quanto riguarda la stimolazione dei gangli delle radici dorsali esistono solo evidenze di livello V ("serie di casi" senza gruppo di controllo). I risultati dei 4 studi preliminari reperiti sembrano riportare un miglioramento in termini di riduzione del dolore secondo scala VAS rispetto al baseline, ma presentano numerosi limiti: il numero di pazienti arruolati va da 8 a 32 per studio, non sono previsti gruppi di controllo, il follow-up va dalle 4 settimane a 12 mesi<sup>46,47,48,49</sup>.

Infine esistono ulteriori caratteristiche dei neurostimolatori, non studiate in letteratura, che possono essere prese in considerazione per la valutazione dei prodotti, quali ad esempio la disponibilità di elettrocateri percutanei e chirurgici e le caratteristiche tecniche ed ergonomiche del sistema (es.: dimensioni, in particolare il peso e il volume del generatore).

Gli elettrocateri percutanei hanno il vantaggio di essere più facilmente manipolabili e controllabili, non richiedono dissezioni muscolari o rimozione ossea, sono meno costosi e permettono di verificare a paziente sveglio la precisa stimolazione sull'area dolorosa che viene interessata dall'evocazione della parestesia. Gli elettrocateri a piattina invece hanno un'estensione superficiale in grado di coprire un'area maggiore, una maggiore stabilità, una minor propensione a migrare e al rischio di infezioni. L'opinione degli esperti indica l'impianto con accesso diretto chirurgico allo spazio peridurale nelle seguenti situazioni:

1. pazienti nei quali non è possibile accedere allo spazio epidurale posteriore per via percutanea a causa di varianti anatomiche della colonna, a causa di importanti patologie della colonna, e nei pazienti nei quali una precedente laminectomia e/o un precedente intervento di fusione intervertebrale impediscono l'accesso allo spazio epidurale posteriore;
2. pazienti in cui si registrano dislocazioni ripetute dell'elettrocateri percutaneo.

#### **Quesito 6: quali sono i requisiti dei centri impiantatori?**

##### ***Raccomandazioni***

Gli impianti di neurostimolatori spinali possono essere effettuati presso Centri regionali con comprovata esperienza e competenza nella terapia del dolore che soddisfano tutti i requisiti di seguito riportati.

#### **1. REQUISITI TECNOLOGICI**

- a. Disponibilità di sala operatoria con amplificatore di brillantezza o sala di diagnostica per immagini con requisiti di sala operatoria
- b. Presenza di un sistema per la regolazione dei sistemi impiantabili (programmatore)

#### **2. REQUISITI PROFESSIONALI**

Presenza nella struttura di un team multidisciplinare per la valutazione dei pazienti candidabili all'impianto composto per lo meno da:

- a. Anestesista esperto in medicina interventistica del dolore
- b. Chirurgo del rachide (neurochirurgo o ortopedico con documentata esperienza sulla chirurgia del rachide)

- c. Specialista di riferimento a seconda della patologia trattata
- d. Psicologo o psichiatra

### 3. REQUISITI ORGANIZZATIVI

- a. Compilazione di scheda che attesti la valutazione del paziente da parte del team da allegare in cartella clinica prima di effettuare un impianto (vedi allegato 1 - “scheda di valutazione congiunta pre-impianto”)
- b. Esecuzione di entrambe le fasi dell'impianto di neurostimolazione (fase di prova e fase di impianto definitivo) nella stessa struttura ospedaliera
- c. Possibilità di far trascorrere al paziente operato una notte di degenza prima della dimissione (nella fase di prova)
- d. Disponibilità di un chirurgo del rachide (neurochirurgo o ortopedico con esperienza sulla chirurgia del rachide) che intervenga presso il centro impiantatore in caso di complicanze
- e. Presa in carico di tutto il percorso assistenziale, dalla selezione fino al monitoraggio e alla gestione post impianto dei pazienti stessi, inclusa la sostituzione del generatore

#### ***Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro***

Numerosi provvedimenti nazionali<sup>50</sup> e regionali<sup>51,52,53</sup> stanno dando disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore attraverso la creazione di reti organizzate.

Alcuni provvedimenti regionali<sup>51,52</sup> riconoscono l'intervento di neurostimolazione spinale come prestazione specialistica di alto livello/ad alta complessità e auspicano che la gestione del paziente venga affidata ad una equipe multidisciplinare.

L'aspetto della multidisciplinarietà è raccomandato anche in report di HTA internazionali, quali ad esempio il report francese di HAS<sup>54</sup>, irlandese di HIQA<sup>55</sup> e belga del KCE<sup>3</sup>, e da linee-guida come ad esempio quella del NICE<sup>31</sup>.

Non è stato reperito alcun documento che definisca i requisiti di un centro abilitato all'impianto di neurostimolatori spinali. Pertanto i criteri sopra stabiliti derivano dal consensus del gruppo di lavoro.

Si ritiene che la gestione dei pazienti debba avvenire in centri regionali selezionati per la procedura di impianto di neurostimolatore, in cui vi sia la presenza di un team multidisciplinare per la valutazione del paziente e che si faccia carico di tutto il percorso assistenziale, dalla selezione fino al monitoraggio e alla gestione post impianto dei pazienti stessi, inclusa la sostituzione del generatore.

Si raccomanda la valutazione psicologica pre-chirurgica che dovrebbe prevedere 2-3 colloqui che comprendono la valutazione mediante la somministrazione di alcuni test tra cui, oltre alla misurazione dell'intensità del dolore (mediante scala NRS, VAS, ecc), un test multidimensionale del dolore (ad esempio QUID (De Benedittis, Lorenzetti 1990), Mc Gill (Melzack, valid. italiana di Maiani e Sanavio), ecc.), un questionario sulla qualità della vita (ad esempio SF36 e SF12 (valid. Italiana G. Apolone, P. Mosconi, et al) ecc.), un test per la valutazione della catastrofizzazione (Pain Catastrophizing Scale (Sullivan et al, 1995 Validazione italiana: Monticone, Vanti et al. 2012)), un test di approfondimento della personalità (ad esempio MMPI-2, ecc).

La disponibilità della consulenza psicologica deve essere garantita durante la fase di test qualora si renda necessario effettuare una rivalutazione del paziente.

Durante la fase di prova e la fase di impianto definitivo si ritiene necessaria la presenza di almeno due anestesisti per l'intervento percutaneo e di almeno un chirurgo del rachide (neurochirurgo o ortopedico con esperienza sulla chirurgia del rachide) e un anestesista per l'intervento a cielo aperto.

Si auspica che il centro predisponga un PDTA per il trattamento del paziente affetto da dolore persistente, che includa possibilmente un programma di disassuefazione ai farmaci stupefacenti prima di un impianto di neurostimolazione e un programma riabilitativo allo scopo di reintegrare, se possibile, il paziente alle proprie attività quotidiane lavorative o non lavorative.

**Indicatori di monitoraggio**

Indicatori di monitoraggio conseguenti all'applicazione delle linee di indirizzo regionali sul trattamento del dolore resistente non oncologico con i dispositivi per neurostimolazione spinale.

1. Quota di generatori ricaricabili sul numero totale di generatori
  - Numeratore: il numero di generatori ricaricabili è calcolato sulla base dei numeri di repertorio rilevati dal flusso DM consumi
  - Denominatore: il numero totale di generatori è calcolato sulla base dei numeri di repertorio rilevati dal flusso DM consumi
2. Numero di interventi di collocazione di impianto definitivo di neurostimolatore spinale in pazienti sottoposti a precedente intervento di chirurgia vertebrale sul numero totale di interventi di collocazione di impianto definitivo di neurostimolatore spinale
  - Numeratore: il numero di interventi di collocazione di impianto definitivo di neurostimolatore spinale (codice diagnosi: V53.02; codice intervento: da 86.94 a 86.98 eventualmente associato al codice 03.93)\* in pazienti sottoposti a precedente intervento di chirurgia vertebrale (codice intervento: 81.08 o 03.09 o 80.51) è rilevato tramite il flusso SDO
  - Denominatore: il numero di interventi di collocazione di impianto definitivo di neurostimolatore spinale (codice diagnosi: V53.02; codice intervento: da 86.94 a 86.98 eventualmente associato al codice 03.93)\* è rilevato tramite il flusso SDO

\* = escludere in diagnosi secondaria i codici relativi a epilessia e Parkinson (345; 332.0 o 333.1)

**Gruppo di lavoro**

Battagin Giovanni – Anestesia e Rianimazione – ULSS 15  
Bevilacqua Marzio – Medicina e Terapia del dolore – ULSS 9  
Bisetto Francesco – Direzione Medica – ULSS 15  
Brunelli Davide – Direzione Sanitaria – Ospedale Sacro Cuore Don Calabria  
Calcarella Giuseppe – Terapia antalgica – ULSS 12  
Castoro Massimo – Unità di Valutazione delle Tecnologie – Azienda Ospedaliera di Padova  
Ceresola Erica – Unità di Valutazione delle Tecnologie – Azienda Ospedaliera di Padova  
Di Lenardo Elisabetta – Farmacia – Azienda Ospedaliera di Padova  
Duse Genni – Terapia Antalgica – ULSS 16  
Gianfilippi Gianluca – Direzione Sanitaria – Casa di Cura “Dott. Pederzoli”  
Manchiaro Pierluigi – Cure palliative e terapia del dolore – Casa di Cura Madonna della Salute  
Marini Paola – Farmacia – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona  
Michielan Flavio – Anestesia e Rianimazione – ULSS 18  
Mosaner Walter – Anestesia, Rianimazione e Terapia del dolore – Casa di Cura “Dott. Pederzoli”  
Mottola Rita – Unità Organizzativa Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici – Regione Veneto (coordinatore)  
Pari Gilberto – Medicina del Dolore – Casa di Cura S. Maria Maddalena  
Polati Enrico – Anestesia e Rianimazione – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona  
Serra Gerardo – Anestesia Rianimazione e Terapia Antalgica – Ospedale Sacro Cuore Don Calabria  
Schweiger Vittorio – Anestesia e Rianimazione – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona  
Terrevoli Attilio – Terapia del Dolore – ULSS 6  
Zanata Santi Giannantonio – Neurochirurgia – ULSS 9

**Metodologia**

Andretta Margherita - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)  
Cavazzana Anna - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)  
Redomi Anna - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)  
Scroccaro Giovanna – Direttore Unità Organizzativa Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici – Regione Veneto

**Lista delle abbreviazioni**

- SCS = Spinal Cord Stimulation
- IASP = International Association for the Study of Pain
- NRS= Number Rate Scale
- VAS = Visual Analogue Scale
- DM = Dispositivi Medici
- CND = Classificazione Nazionale Dispositivi Medici
- RDM = Numero Di Repertorio
- FBSS = Failed Back Surgery Syndrome
- CRPS = Complex Regional Pain Syndrome
- CLI = Critical Limb Ischemia
- PDN = Painful Diabetic Neuropathy
- RCT = Randomized Clinical Trial
- HTA = Health Technology Assessment
- MRI = Magnetic Resonance Imaging
- MACE = Major Adverse Cardiac Events
- PDTA = Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

## Referenze

- <sup>1</sup> Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Description of chronic pain symptoms and definitions of pain terms. Second edition. IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press, 1994.
- <sup>2</sup> Allegri M, et al. Il costo sociale del dolore cronico in Italia. *Global & Regional Health Technology Assessment*, 2015; 2(1): 33-42
- <sup>3</sup> Camberlin C, San Miguel L, Smit Y, Post P, Gerkens S, De Laet C. Neuromodulation for the management of chronic pain: implanted spinal cord stimulators and intrathecal analgesic delivery pumps. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2012. KCE Report 189C.
- <sup>4</sup> Mearini M, et al. Neurostimolazione spinale per il trattamento del dolore cronico: analisi dei costi di ospedalizzazione. *G Ital Health Technology Assessment*, 2013; 6:23-33
- <sup>5</sup> Grider J, et al. Effectiveness of Spinal Cord Stimulation in Chronic Spinal Pain: a Systematic Review. *Pain Physician*, 2016; 19:E33-E54
- <sup>6</sup> North RB, et al. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: A randomized, controlled trial. *Neurosurgery*, 2005; 56: 98-107
- <sup>7</sup> Kumar K, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicenter randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*, 2007; 132: 179-188
- <sup>8</sup> Kumar K, et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: A 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicentre trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery*, 2008; 63: 762-770
- <sup>9</sup> Schu S, et al. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation*, 2014; 17: 443-450
- <sup>10</sup> Perruchoud C, et al. Analgesic efficacy of high-frequency spinal cord stimulation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neuromodulation*, 2013; 16: 363-369
- <sup>11</sup> Manca A, et al. Quality of life, resource consumption and costs of spinal cord stimulation versus conventional medical management in neuropathic pain patients with failed back surgery syndrome (PROCESS trial). *European Journal of Pain*, 2008; 12: 1047-1058
- <sup>12</sup> Kemler MA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*, 2000; 343: 618-24
- <sup>13</sup> Kemler MA, et al. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol*, 2004; 55: 13-18
- <sup>14</sup> Tsigaridas N, et al. Spinal cord stimulation in refractory angina. A systematic review of randomized controlled trials. *Acta Cardiol* 2015; 70 (2): 233-243
- <sup>15</sup> McNab D, et al. An open label, single-centre, randomized trial of spinal cord stimulation vs percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris: the SPiRiT trial. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1048-53
- <sup>16</sup> Lanza G, et al. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a multicenter randomized single-blind study (the SCS-ITA trial). *Pain*, 2011; 152: 45-52
- <sup>17</sup> Di Pede F, et al. Long-term effects of spinal cord stimulation on myocardial ischemia and heart rate variability: results of a 48-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. *Ital Heart J*, 2001; 2: 690-5
- <sup>18</sup> Mannheimer C, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation*, 1998; 97: 1157-63
- <sup>19</sup> de Jongste MJ, et al. Efficacy of spinal cord stimulation as adjuvant therapy for intractable angina pectoris: a prospective, randomized clinical study. Working Group on Neurocardiology. *JACC*, 1994; 23: 1592-7
- <sup>20</sup> Jessurun GA, et al. Clinical follow-up after cessation of chronic electrical neuromodulation in patients with severe coronary artery disease: a prospective randomized controlled study on putative involvement of sympathetic activity. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1999; 22: 1432-9

- 
- <sup>21</sup> Hautvast RW, et al. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J*, 1998; 136: 1114-20
- <sup>22</sup> Ubbink DT, et al. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 28(2): CD004001
- <sup>23</sup> Spincemaille GH, et al. Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia: results of a randomized controlled multicenter study on the effect of spinal cord stimulation. ESES study group. *European Journal of Pain*, 2000; 4(2): 173-84
- <sup>24</sup> Spincemaille GH, et al. Spinal cord stimulation in patients with critical limb ischemia: A preliminary evaluation of a multicenter trial. *Acta Chirurgica Austriaca*, 2000; 32: 49-51
- <sup>25</sup> Claeys LG, et al. Transcutaneous oxygen pressure as predictive parameter for ulcer healing in endstage vascular patients treated with spinal cord stimulation. *International Angiology*, 1996; 15(4): 344-9
- <sup>26</sup> Jivegard LE, et al. Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischemia: a prospective randomised controlled study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 1995; 9(4): 421-5
- <sup>27</sup> Suy R, et al. Spinal cord stimulation for ischemic rest pain. The Belgian randomized study. *Spinal Cord Stimulation: An innovative method in the treatment of PVD*. Springer, 1994: 197-202
- <sup>28</sup> de Vos CC, et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicenter randomized clinical trial. *Pain*, 2014; 155: 2426-2431
- <sup>29</sup> Slangen R, et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2014; 37: 3016-3024
- <sup>30</sup> Cruccu G, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European Journal of Neurology*, 2007; 14: 952-970
- <sup>31</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Spinal Cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. Technology appraisal guidance, 2008
- <sup>32</sup> Mailis A, Taenzer P. Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: Spinal cord stimulation, intravenous infusion, epidural injections and nerve blocks. *Pain Res Manage*, 2012; 17(3): 150-158
- <sup>33</sup> Manchikanti L, et al. An Update of Comprehensive Evidence-Based Guidelines for Interventional Techniques in Chronic Spinal Pain. Part II: Guidance and Recommendation. *Pain Physician*, 2013; 16: S49-S283
- <sup>34</sup> Meglio M, et al. Spinal cord stimulation in chronic pain management. *Neurosurg Clin N Am*, 2004; 15: 297-306
- <sup>35</sup> Eldabe S, et al. Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature *Pain Medicine* in press (DOI: 10.1093/pm/pnv025)
- <sup>36</sup> Approccio HTA: uno studio sui neurostimolatori ricaricabili. Centro T.A.M. (Technology Assessment & Management Consorzio Pavese per gli Studi Postuniversitari), 2009
- <sup>37</sup> Hornberger J, et al. Rechargeable Spinal Cord Stimulation Versus Nonrechargeable System for Patients With Failed Back Surgery Syndrome: A Cost-Consequences Analysis. *Clin J Pain* 2008;24:244-252
- <sup>38</sup> Kumar K, et al. Cost-Effectiveness of Spinal Cord Stimulation Therapy in Management of Chronic Pain. *Pain Medicine* 2013; 14: 1631-1649
- <sup>39</sup> Kapural L, et al. Novel 10-kHz High-frequency Therapy (HF10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain. *Anesthesiology* 2015; 123:00-00
- <sup>40</sup> Perrouchoud C, et al. Analgesic Efficacy of High-Frequency Spinal Cord Stimulation: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Neuromodulation* 2013; 16: 363-369
- <sup>41</sup> Zipes D, et al. Spinal Cord Stimulation Therapy for Patients With Refractory Angina Who Are Not Candidates for Revascularization. *Neuromodulation* 2012; 15: 550-559
- <sup>42</sup> De Ridder D, et al. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg.* 2013 Nov;80(5):642-649
- <sup>43</sup> De Vos C, et al. Burst Spinal Cord Stimulation Evaluated in Patients With Failed Back Surgery Syndrome and Painful Diabetic Neuropathy. *Neuromodulation* 2014; 17: 152-159

- 
- <sup>44</sup> Schu S, et al. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation*. 2014 Jul;17(5):443-50
- <sup>45</sup> De Ridder D, et al. A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation: amount of responders and amount of pain suppression. *Clin J Pain*. 2015 May;31(5):433-7
- <sup>46</sup> Deer T, et al. A prospective study of dorsal root ganglion stimulation for the relief of chronic pain. *Neuromodulation*, 2013; 16: 67-72
- <sup>47</sup> Liem L, et al. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglion neurostimulator system in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*, 2013; 16:471-482
- <sup>48</sup> Shu S, et al. Spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion for groin pain – a retrospective review. *Pain Practice*, 2014
- <sup>49</sup> Van Buyten J, et al. Stimulation of dorsal root ganglia for the management of complex regional pain syndrome: a prospective case series. *Pain Practice*, 2014
- <sup>50</sup> Legge n. 38 del 15 marzo 2010 – “Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore”
- <sup>51</sup> Delibera 42-2743 della Regione Piemonte del 29.12.2015 – “Riorganizzazione della Rete Regionale di Terapia del Dolore”
- <sup>52</sup> Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana – Parte I n.47 del 2014, pag. 20-22, “Requisiti, modalità organizzative, standard strutturali, figure professionali”
- <sup>53</sup> DGR IX/4610 del 28/12/2012 della Regione Lombardia, Allegato 3 – “Rete Terapia del Dolore Regione Lombardia”
- <sup>54</sup> Haute Autorité de Santé. Evaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire. Service d’évaluation des dispositifs. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014
- <sup>55</sup> Health Technology Assessment of Scheduled Procedures: Spinal Cord Stimulation for chronic pain: Draft for Consultation Health Information and Quality Authority (HIQA Irlanda) 2013

## APPENDICI “Linee di indirizzo regionali sul trattamento del dolore resistente non oncologico con i dispositivi per neurostimolazione spinale”

### Appendice 1

#### STRATEGIA DI RICERCA

- Ricerca della letteratura su Pubmed a febbraio 2016 con la seguente stringa:  
("Electric Stimulation Therapy"[Mesh] OR "Spinal Cord/therapy"[Mesh] OR neuromodulat\* OR SCS OR (spinal AND cord AND stimulation))  
AND  
("Chronic Pain"[Mesh] OR "Pain, Intractable"[Mesh] OR ("Pain/prevention and control"[Mesh] AND chronic) OR ((chronic OR refractory OR intractable OR persist\*) AND pain) NOT (cancer OR oncologic))  
FILTRO: RCT, RS, METANALISI; 10 ANNI

- Selezione dei 361 titoli emersi dalla ricerca sulla base del PICO definito in riunione:

P	Popolazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pazienti adulti</li> <li>• con dolore cronico neuropatico non oncologico</li> </ul>
I	Intervento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• impianto di neurostimolatore spinale</li> </ul>
C	Comparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia farmacologica e/o chirurgica appropriata che non include la SCS</li> </ul>
O	Outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• riduzione del dolore secondo scale (es.: scala VAS [nel contesto del trial, talvolta fissata di almeno il 50%]; McGill Pain Questionnaire);</li> <li>• miglioramento qualità della vita correlato alla salute misurato tramite questionari (es.: Nottingham Health Profile (NHP), EQ5D, Sickness Impact Profile (SIP) e Short Form 36 (SF-36));</li> <li>• miglioramento capacità fisiche e funzionali (es: Jebsen functional test for the hand; Oswestry Disability Index(ODI); Bruce protocol exercise test)</li> <li>• ansia e depressione (es.: Self-Rating Depression Scale)</li> <li>• riduzione uso cronico di farmaci</li> <li>• complicanze ed effetti collaterali (es.: complicanze procedurali o fallimenti tecnici)</li> </ul>

- Risultati – totale studi analizzati e ritenuti pertinenti:  
11 revisioni/metanalisi e 8 RCT (di cui solo 3 non inclusi nelle revisioni) suddivisi per scenario clinico



**FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI**

I livelli di prova e la forza della raccomandazione sono formulate secondo il seguente schema:

Tabella 1- livelli di prova e forza della raccomandazione

<b>LIVELLI DI PROVA</b>	
<b>Prove di tipo</b>	
<b>I</b>	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
<b>II</b>	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
<b>III</b>	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
<b>IV</b>	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
<b>V</b>	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
<b>VI</b>	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
<b>FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI</b>	
<b>A</b>	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
<b>B</b>	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
<b>C</b>	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
<b>D</b>	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
<b>E</b>	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

**Appendice 2**

Tabella 1 – neurostimolatori spinali disponibili in commercio (informazioni dichiarate dalla ditte produttrici a settembre 2016 – si rimanda alle IFU aggiornate alla data di utilizzo per la verifica di quanto riportato sinteticamente in tabella)

Fabbricante / Mandatario	Nome commerciale generatore	Modalità di stimolazione	Compatibilità elettrocateri *	Tipologia di elettrocateri disponibili	Numero di elettrodi gestiti (max)	Batteria ricaricabile	Compatibilità MRI **	Prezzo medio di vendita indicativo (IVA esclusa) *** euro
Boston Scientific (BSX)	Precision Plus	Tonica – Burst – Whisper	Compatibilità elettrocateri ed estensioni Medtronic quadri-otto polari tramite adattatori M1-M8	Elettrocateri da 8, 16 o 32 contatti (piattine chirurgiche) (30-50-70 cm)	16	Sì	Sì	16.000
	Precision Spectra	Tonica – Prism – Burst – Whisper			32	Sì	Sì	20.000
	Precision Novi	Tonica – Prism – Burst – Whisper			16	NO	NO	9.000
	Precision Montage	Tonica – Prism – Burst – Whisper	Compatibilità elettrocateri ed estensioni Medtronic quadri-otto polari tramite adattatori M1-M8	Elettrocateri da 8, 16 o 32 contatti (piattine chirurgiche) (30-50-70 cm) Elettrocateri Avista RMN compatibili (56-74 cm)	16	Sì	Si, tutto il corpo	21.890
Medtronic (MDT)	PRIME ADVANCED	Tonica – Tensione costante continua o ciclica – ciclica fasi on/off – (per alcuni modelli adattativa)	Collegabile a tutti gli elettrocateri quadripolari percutanei e chirurgici Medtronic, mediante le estensioni Medtronic	Percutanei 4polari e 8polari Piattine 16polari	16	NO	Sì	5.564
	ITREL 4 modello 37703			Percutanei quadripolari	4	NO	Sì	4.726
	ITREL 4 modello 37704			Percutanei quadripolari	4	NO	Sì	4.726
	Restore Sensor			Percutanei 4polari e 8polari Piattine 16polari	16	Sì	Sì	11.444
	PRIME ADVANCED SureScan MRI			Percutanei 4polari e 8polari Piattine 16polari	16	NO	Sì (Full-body)	11.277
	RESTORE ULTRA SureScan MRI			Percutanei 4polari e 8polari Piattine 16polari	16	Sì	Sì (Full-body)	16.988
	RestoreSENSOR SureScan MRI			Percutanei 4polari e 8polari Piattine 16polari	16	Sì	Sì (Full-body)	19.085

Fabbricante / Mandatario	Nome commerciale generatore	Modalità di stimolazione	Compatibilità elettrocateri *	Tipologia di elettrocateri disponibili	Numero di elettrodi gestiti (max)	Batteria ricaricabile	Compatibilità MRI **	Prezzo medio di vendita indicativo (IVA esclusa) *** euro	
St. Jude Medical (SJM)	Genesis	Corrente continua Stimolazione tonica con modalità continua, ciclica o bolo	IPG compatibile con tutti i cateteri e piattine SJM e tramite adattatori a cateteri MDT e BSX	Elettrocateri 4polari e 8 polari (30-60 cm) Elettrocateri chirurgici 4-8-16-20 polari (60 cm) Piattina percutanea 8polare	8	NO	NO	5.950	
	Proclaim 5				16	NO	NO	6.500	
	EonC				16	NO	NO	10.000	
	Eon mini				16	Sì	NO	14.500	
	Proclaim Elite 5 & 7	Corrente continua Stimolazione tonica o burst con modalità continua, ciclica o bolo			compatibili con cateteri MDT senza adattatori (inserimento diretto estensione/lead allo stimolatore)	16	NO	Sì	7.300 (versione S) 10.000 (versione L)
	Prodigy					16	Sì	NO	14.800
	Prodigy MRI					16	Sì	Sì	17.000
	Proclaim 5 MDT e 7 MDT					16	NO	NO	7.300 (versione S) 10.000 (versione L)
AXIUM Stimolazione gangliare	Tonica	Cateteri dedicati	Elettrocateri 4polari (50 o 90 cm)	16	NO	NO	13.700		
Theras Lifetech	Nevro Senza 1138707	Stimolazione continua e/o Duty Cycle	Compatibile con tutti gli elettrocateri di DM SCS in commercio con adattatori	Elettrocateri 8polare (30-50-70-90 cm)	16	Sì	Sì (1,5 e 3 T)	22.000	

\* verificare nelle istruzioni per l'uso aggiornate alla data di utilizzo se viene riportata chiaramente la compatibilità tra i singoli modelli di dispositivi di fabbricanti diversi, in particolare nel caso di modelli MRI-compatibili

\*\* si rimanda alle istruzioni per l'uso aggiornate alla data di utilizzo per la verifica dei limiti di compatibilità alla risonanza magnetica relativi al singolo modello

\*\*\* i prezzi comunicati dalle ditte sono indicativi e non possono essere l'unico riferimento per gare aziendali e/o regionali