

30 Aprile 2010

**LA GESTIONE DELLE EPILESSIE
FARMACORESISTENTI
HTA REPORT**

**Stefania Lopatriello, Patrizia Berto , Maria Paola Canevini, Gabriella Colicchio,
Guido Rubboli, Roberto Spreafico , Laura Tassi, Paolo Tinuper**

(ad hoc task force della Commissione per la chirurgia dell'epilessia della Lega Italiana contro l'Epilessia)



STRUTTURE E COLLABORATORI CHE HANNO CONTRIBUITO ALLO SVOLGIMENTO DEL DOCUMENTO

- Università degli Studi, Dipartimento Medicina, Chirurgia e Odontoiatria - Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano
Maria Paola Canevini, Valentina Chiesa, Michela Tamagno
Controllo di Gestione, Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano
Teresa Maria Leggieri, Sara Pino
- Neurochirurgia, UCSC Policlinico Gemelli, Roma
Gabriella Colicchio, Filomena Fuggetta
Controllo di Gestione, UCSC Policlinico Gemelli, Roma
Arianna Ardito
- U.O. Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Bellaria, Bologna
Giudo Rubboli, Marco Giulioni, Lilia Volpi, Patrizia Riguzzi, Roberto Michelucci, Sergio Vanelli
- Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
Roberto Spreafico, Carlo Marras, Giuseppe Didato, Flavio Villani, Ambra Dominese
Controllo di Gestione, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
Francesca Grechi
- Azienda Ospedaliera Niguarda, Milano
Laura Tassi, Laura Castana, Lucia Gargano
Controllo di Gestione, Azienda Ospedaliera Niguarda, Milano
Pierluigi Morossi
- Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna
Paolo Tinuper, Francesca Bisulli, Ilaria Naldi, Lara Alvisi

Lo studio è stato effettuato con il supporto metodologico le competenze di pbe consulting nell'area HTA



La realizzazione del documento è stata possibile grazie ad un unrestricted grant di **Cyberonics**

INDICE

1	EXECUTIVE SUMMARY	5
2	RAZIONALE DEL PROGETTO DI HTA	10
3	OBIETTIVI E METODI	11
4	LE EPILESSIE FARMACORESISTENTI	13
	Definizione.....	13
	Epidemiologia.....	13
	Il Paziente Target.....	15
	Trattamenti alternativi.....	16
5	IMPATTO SOCIO-ECONOMICO: impatto etico-sociale e costi della malattia	17
6	TRATTAMENTO MEDIANTE NEUROCHIRURGIA	20
	Impatto clinico efficacia e sicurezza.....	21
	Complicanze delle indagini invasive e della chirurgia dell'epilessia.....	23
	Impatto etico e qualità della vita.....	24
	Impatto economico.....	26
7	TRATTAMENTO MEDIANTE STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO	28
	VNS: caratteristiche tecniche del dispositivo.....	28
	VNS: efficacia e sicurezza.....	29
	Effetti della VNS sulla frequenza delle crisi.....	30
	Efficacia della VNS nelle crisi parziali.....	30
	Efficacia di VNS sulle crisi generalizzate e nella LGS.....	30
	Sicurezza della VNS.....	31
	Sicurezza della VNS nelle crisi parziali.....	31
	Sicurezza della VNS nelle crisi generalizzate ed nella LGS.....	31
	Efficacia della VSN in sottogruppi specifici di pazienti.....	32
	Report di HTA.....	32
	VNS: impatto etico e qualità della vita.....	33
	Effetti della VNS sulla Qualità della Vita.....	33
	Effetti della VNS sulla qualità della vita nelle crisi parziali.....	33
	VNS: impatto economico.....	34
8	IMPATTO SOCIALE DELLA VNS E DELLA CHIRURGIA DELL'EPILESSIA	37
	Valore economico del recupero di produttività.....	37
9	IMPATTO ORGANIZZATIVO: ORGANIZZAZIONE DEI PERCORSI TERAPEUTICI	38
	Raccolta del consumo di risorse sanitarie e valorizzazione dei costi unitari.....	39
	Stima del costo delle procedure di video-EEG e video-EEG invasiva.....	41
	Analisi della fase diagnostica non invasiva – Adulti e bambini.....	44

Analisi della fase diagnostica invasiva – Adulti e bambini.....	48
Analisi della fase di chirurgia resettiva dell'epilessia – Adulti e bambini.....	50
Analisi della fase di impianto di VNS – Adulti.....	52
Analisi della fase di follow-up” della fase chirurgica - Adulti e bambini.....	55
Analisi della fase di follow-up” dell'intervento VNS - Adulti.....	57
10 CONCLUSIONI	58
11 NEUROCHIRURGIA: IMPATTO ECONOMICO	62
Attuale finanziamento (DRG e codifiche)	62
12 VNS: IMPATTO ECONOMICO	62
Attuale finanziamento (DRG e codifiche)	62
13 APPENDICI: DOCUMENTI DI SUPPORTO	64
APPENDICE 1 - Metodo Grade Livelli di evidenza e forza della raccomandazione.....	64
APPENDICE 2 – Tabelle riassuntive codici di diagnosi e procedura e tariffe DRG.....	65
APPENDICE 3 – Tabella riassuntiva studi clinici di VNS	71
APPENDICE 4 – scheda raccolta dati.....	96
APPENDICE 5 – tabelle consumi e costi	97
APPENDICE 6 – Riepilogo dei costi pieni ospedalieri - dettaglio per Regione.....	119
14 BIBLIOGRAFIA	122

Questo report analizza, nella prospettiva degli Ospedali dei Centri partecipanti, i percorsi diagnostici e terapeutici del paziente con epilessia farmaco-resistente che è sottoposto ad un intervento di neurochirurgia o stimolazione vagale. Lo scopo principale di questo studio consiste nella verifica della congruenza tra costi sostenuti e remunerazione dal SSN nel percorso del paziente farmaco-resistente.

- 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. A questo si aggiunge il peso sociale in termini di stigma ed una scarsa qualità della vita in pazienti che sono tra loro diversi per età, prognosi, comorbidità e risposta al trattamento.
- Dai dati economici emerge che il peso sociale dell'epilessia è sostanziale, che è inversamente proporzionale al grado di controllo delle crisi e che i costi sono superiori nel 1° anno dalla diagnosi rispetto ai successivi, ed infine che variano in funzione dell'età del soggetto.
- Una persona che presenta una crisi epilettica isolata non è affetta da epilessia conclamata tuttavia ha un rischio maggiore di sviluppare la malattia rispetto alla popolazione generale. Il 30%-40% dei pazienti di nuova diagnosi ha difficoltà nel controllo delle crisi. Di norma, se un paziente mostra due o più crisi, è avviato al trattamento con Farmaci Antiepilettici (FAE); il 30%-40% dei pazienti con epilessia non risponde ad alcun trattamento antiepilettico anche se adeguato. Si definisce come paziente farmaco-resistente il soggetto che abbia assunto almeno 2 FAE diversi, appropriati per il suo tipo di epilessia, in monoterapia o in associazione, senza ottenere il controllo delle crisi.
- Le alternative di trattamento chirurgico nei pazienti farmaco-resistenti comprendono resezioni e disconnessioni. Gli approcci chirurgici palliativi utilizzati nel trattamento delle Epilessie Farmaco-resistenti sono: Neuromodulazione (VNS e Stimolazione cerebrale profonda) e callosotomia.
- La chirurgia è ritenuta una metodica efficace e sicura nella terapia di pazienti selezionati affetti da epilessia parziale farmaco-resistente. Mentre la chirurgia resettiva ha come gold standard il conseguimento della scomparsa delle crisi, altri interventi chirurgici come la stimolazione del nervo vago, la callosotomia possono essere presi in considerazione per quei pazienti con elevata frequenza di crisi che non sono candidabili alla chirurgia resettiva, al fine di ridurre almeno la frequenza o la disabilità legata alle crisi.
- Dati di letteratura dimostrano che un numero significativo di soggetti con epilessia va in remissione dopo l'intervento chirurgico (circa il 55-70% per epilessie del lobo temporale e 30-50% nelle epilessie ad origine frontale). I cambiamenti nel tempo della tecnologia e degli approcci procedurali possono spiegare l'aumento delle percentuali di successo della chirurgia: la valutazione pre-chirurgica (esame neurologico, valutazione neuropsicologica completa, RM ed EEG o video-EEG - VEEG) deve essere eseguita in tutti i pazienti farmaco-resistenti per valutare l'idoneità del paziente all'intervento.
- L'effetto di un intervento chirurgico risolutore sulle crisi si riflette anche nel miglioramento della qualità di vita del paziente.
- La chirurgia resettiva presenta rischi chirurgici e costi comparabili a quelli degli altri interventi di neurochirurgia cerebrale.

- 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 può essere definita con certezza e può essere ablata senza creare nuovi deficit neurologici o neuropsicologici.
- La stimolazione vagale costituisce una valida alternativa terapeutica per i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico curativo – circa il 40% dei pazienti farmaco-resistenti - oppure che rifiutano di sottoporsi all'intervento di chirurgia resettiva. Tra le alternative "Palliative" che svolgono la loro funzione utilizzando un dispositivo medico, la 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 studi.
- I dati di letteratura indicano che la VNS riduce di almeno il 50% la frequenza delle crisi epilettiche nel 21%-75% dei soggetti. Il beneficio del trattamento può persistere a 10 anni di follow-up. Evidenze limitate sono disponibili per le crisi generalizzate, la sindrome di Lennox-Gastaut e altre sindromi epilettiche. I risultati dei numerosi studi sulla qualità di vita indicano un miglioramento in alcuni pazienti, ma l'entità specifica ed il tipo di miglioramento sono influenzati dal disegno e dalle caratteristiche degli studi.
- Studi economici hanno mostrato che la chirurgia e la VNS sono trattamenti vantaggiosi nella prospettiva del terzo pagante e costo-efficace nella prospettiva della società.
- L'impatto economico di un intervento di chirurgia resettiva e di un intervento di impianto di VNS è stato valutato mediante la stima dei costi dei percorsi terapeutici del paziente con epilessia farmaco-resistente per i 6 Centri che hanno partecipato alla rilevazione. Le fasi analizzate sono state:
 - diagnostica non invasiva ed invasiva;
 - in particolare, sono stati analizzati nel dettaglio i costi delle procedure video-EEG e video-EEG invasiva;
 - intervento di chirurgia resettiva per l'epilessia;
 - intervento di impianto di VNS;
 - follow-up dopo intervento di chirurgia resettiva e dopo impianto di VNS.
- La stima del costo di gestione è stata effettuata mediante la tecnica di microcosting bottom-up; i costi pieni unitari sono stati forniti dai Controlli di Gestione dei Centri ed il consumo di risorse sanitarie dirette rilevato mediante una scheda raccolta dati strutturata.
- **COSTO DELLE PROCEDURE VIDEO-EEG:**
 - ☞ La **procedura diagnostica di video-EEG** ha un costo medio stimato di €3.406 per paziente (range 2.692-€4.688), di cui il 61% è costituito dal costo personale dedicato alla registrazione. La durata di registrazione è molto variabile, in media 90 ore (range 56-145 ore).
 - ☞ La **procedura diagnostica video-EEG invasiva** costa, in media, €34.790 per paziente (range €33.137-36.443), il principale driver di costo è rappresentato dai materiali di consumo (54%) in particolare dagli elettrodi intracerebrali.

☞ Per i bambini, entrambe le procedure sono un po' meno costose, rispettivamente €3.063 per la video-EEG e €27.619 per video-EEG invasiva, a causa della maggior frequenza delle crisi e della minore durata delle registrazioni.

➤ **COSTO DELLE FASI DIAGNOSTICHE**

➤ **La fase diagnostica non invasiva, in cui la procedura video-EEG è effettuata sempre in tutti i pazienti, costa in media €5.070 per paziente (range €3.516-€7.356).** Il range di variabilità si spiega sostanzialmente con la diversa durata della degenza (che può variare tra 20gg in neurochirurgia e 6gg in neurologia) e dal conseguente diverso tempo dedicato dai sanitari. Il 79% dei costi è spiegato dagli esami strumentali (di cui l'86% è per la procedura video-EEG); un ulteriore 13% è rappresentato dal costo del personale sanitario. Il 19% in media dei pazienti subisce anche un 2° ricovero, con una media di costo della diagnostica pari a €6.273.

➤ Nel bambino il costo medio della fase è pari ad €4.382/soggetto.

➤ Secondo le stime ottenute in questa indagine, il finanziamento mediante tariffa DRG non è remunerativo per l'ospedale per la **fase di diagnostica non invasiva** in regime di ricovero. La stima dell'extracosto che l'ospedale sostiene è pari a circa €3.022/paziente adulto e di €1.461 nel bambino.

➤ **Per la fase diagnostica invasiva, il costo medio/paziente stimato è pari a €15.900,** con un range di variabilità compreso tra €14.098-€17.702, che riflette le diverse modalità di effettuazione della procedure nei Centri. Il principale driver di costo è la procedura video-EEG invasiva, che copre l'80% del costo totale; il restante 20% del costo si ripartisce tra degenza (12%), personale sanitario (6%) e esami strumentali preoperatori (2%). E' importante notare che la procedura video-EEG invasiva è effettuata, in media, soltanto sul 37% dei pazienti adulti con epilessia farmacoresistente candidati al trattamento chirurgico. Questo significa che non sempre la remunerazione del costo ospedaliero della procedura video-EEG invasiva coincide con il costo ospedaliero prima stimato (€34.790). Nella analisi riportata in questo report, costruita sulla base dell'esperienza dei Centri partecipanti, il costo della procedura video-EEG invasiva è *in media* di €12.757/paziente perché *essa non viene effettuata in tutti i pazienti*. Sebbene questo aspetto non sia stato specificamente investigato in questo lavoro, è implicito che il costo dell'intera fase diagnostica invasiva aumenti all'aumentare del numero di pazienti target che vengono sottoposti alla procedura video-EEG invasiva, fino ad un costo massimo di circa €37.933 se il 100% dei pazienti effettuasse la procedura ad un costo di €34.790.

Il confronto con la tariffa del DRG 001 (€9.399), che dovrebbe coprire il costo dell'intera fase diagnostica invasiva è ancora una volta sbilanciato a sfavore dell'Ospedale, che sostiene in realtà un extracosto medio di circa €6.500 ogni volta che effettua un ricovero per diagnostica invasiva.

➤ Nei bambini la diagnostica invasiva (che viene effettuata in circa il 44% dei casi), genera un costo anche più elevato che nell'adulto, pari ad €16.261/paziente. Anche in questo caso la tariffa del DRG 002 non è adeguata.

➤ **COSTO DEGLI INTERVENTI**

➤ **Un intervento di chirurgia resettiva per l'epilessia costa ad un Ospedale italiano in media €16.230**, di cui il 53% è coperto dal costo di intervento, il 37% dal costo della degenza, l'8% dalla degenza in rianimazione ed il restante 1,7% dal costo degli esami preoperatori. Il range di variabilità (€14.730-€18.513) è conseguenza del costo di intervento che aumenta con la durata dell'intervento stesso (rispettivamente 5 vs 10 ore) e del numero di operatori sanitari presenti all'intervento, nonché del costo unitario aziendale del personale sanitario. L'intervento chirurgico resettivo nel bambino costa €18.894. Anche per l'intervento chirurgico si conferma la mancata remuneratività della tariffa DRG 002 in tutte le Regioni.

➤ Inoltre, il costo dell'intervento chirurgico per l'epilessia è simile nelle Regioni in esame: questo dimostra che, anche a fronte di variabilità operative, la mancata remuneratività è conseguenza della sottostima della tariffa DRG regionale. La mancata remuneratività si riconferma anche in età pediatrica, sia nel confronto con la tariffa DRG 003 della Regione Lombardia sia nel confronto con la tariffa nazionale.

➤ **L'intervento di impianto del dispositivo VNS costa in media €3.518 (€24.543 se si include il costo del dispositivo)**. Il costo dell'intervento dipende dalla variabilità della durata di occupazione della sala operatoria (minimo di 3, massimo di 5 ore) a cui è legato anche l'aumento del costo del personale sanitario impiegato. Inoltre, se si esclude il costo del dispositivo, la fase di intervento pesa per il 64% sul costo totale medio e la fase di degenza per il restante 36%. Analizzando la fase di degenza, la variabilità del costo dipende dalla variabilità del costo pieno unitario del reparto di neurochirurgia nei diversi centri (€267 vs €623). Si riconferma anche per questa fase l'insufficiente remuneratività della tariffa DRG 008 rispetto al costo pieno, anche se si considera l'extratariffa regionale di finanziamento del dispositivo.

➤ **COSTO DEL FOLLOW-UP**

➤ Tutti i centri eseguono il follow-up, a breve e lungo termine, dopo intervento chirurgico resettivo in regime ambulatoriale, tranne due Ospedali: il primo effettua, ad 1 anno dall'intervento, un ricovero ordinario di 7 giornate nel reparto di neurochirurgia, il secondo un accesso di day-hospital a 6 mesi, ad 1 e 2 anni. **In sintesi, il costo di follow-up al 5° anno è pari in media ad €2.541/paziente**. Si evince anche in questo caso una mancata remuneratività a livello nazionale e per tutte le Regioni. Per quanto riguarda l'età pediatrica, il costo medio del follow-up a 5 anni è €3.170 (tutto in regime ambulatoriale).

➤ Tutti i centri eseguono il follow-up, a breve e lungo termine, dopo intervento di impianto di VNS in regime ambulatoriale, tranne al 5° anno circa, in cui, su tutti i centri, il 40% dei pazienti viene ricoverato in regime di ricovero ordinario per il cambio del generatore di impulsi. **Al 5° anno, il costo pieno medio stimato è €1.760/paziente**. Sia a livello nazionale che per le Regioni Lazio ed Emilia Romagna si ottiene, con il finanziamento a tariffa, un parziale recupero (€300-€340 per paziente) dei costi pieni. Per la Regione Lombardia, il finanziamento è invece insufficiente (delta rispetto al costo pieno di €237), probabilmente come conseguenza di un protocollo di gestione che comprende visite ambulatoriali ed RM più frequenti, nonché un costo del ricovero ordinario più alto.

In conclusione, il finanziamento del percorso diagnostico e di gestione del paziente con epilessia farmacoresistente per valutarne l'eventuale operabilità, sia con l'intervento di chirurgia resettiva o con l'impianto VNS, appare insufficiente a remunerare i costi sostenuti dalle Aziende Ospedaliere, indipendentemente da come è effettuato il percorso e dalla Regione di appartenenza.

2 RAZIONALE DEL PROGETTO DI HTA

La valutazione economica è un elemento molto importante del processo di HTA. Infatti il significato di *assessment* nella lingua inglese è fortemente connesso all'idea di *determinazione del valore*, piuttosto che all'uso del termine *valutazione* che per brevità si usa nella traduzione in Italiano dell'acronimo HTA. Il concetto di determinazione del valore si lega agli aspetti economici quanto a quelli clinici, organizzativi, etici, individuali e collettivi, perché il concetto di valore è legato alla prospettiva di analisi (nulla ha *valore* in astratto o di per sé ma sempre in relazione al suo potenziale e/o reale fruitore). In termini pratici, il valore di una tecnologia può avere, ed effettivamente spesso ha, significato ed apprezzamento diversi per i diversi attori del sistema salute, dai pazienti ai payers, dai medici agli amministratori. Proprio da questo deriva quella esigenza di massima completezza della valutazione (quindi, **non solo** valutazione economica, ma **anche** valutazione economica) che i più autorevoli esperti della disciplina riconoscono come essenziale in un Report di HTA.

L'HTA può essere considerato un ponte tra la scienza, che produce evidenze, e le decisioni che, sulla base di queste evidenze, possono essere intraprese ai diversi livelli del sistema di erogazione della salute (1;2). Le evidenze possono riguardare gli aspetti di sicurezza, efficacia, costo-efficacia ed impatto organizzativo, sociale ed etico della tecnologia sanitaria (1). I livelli decisionali sono di tipo *macro* quando riguardano la *policy*, ovvero le azioni che il Sistema Sanitario e/o le Regioni devono effettuare circa l'immissione in commercio o l'ammissione ad un finanziamento/rimborso; di tipo *meso*, quando riguardano ancora le Regioni oppure le singole istituzioni (Ospedali ed Asl), che si trovano a fronteggiare problemi riguardanti l'adozione nel Prontuario locale di nuovi farmaci o autorizzare l'acquisto di nuovi dispositivi medici; di tipo *micro*, infine, quando riguardano la pratica clinica, ovvero il margine di autonomia del professionista o del team di reparto, rispetto alle decisioni politiche ed aziendali (3).

Se le evidenze da produrre sono di tipo organizzativo - gestionale e le decisioni da prendere si collocano al livello *micro*, perché riguardano la pratica clinica, il decisore può giovare di un processo di identificazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e di quantificazione dei relativi costi. Tuttavia questa analisi che costituisce il livello base della valutazione economica, può servire a supportare anche altri livelli decisionali, ben oltre il livello cosiddetto professionale (o *micro*): infatti la costruzione (se i percorsi non sono già codificati presso il centro) o la ri-costruzione (se l'analisi può basarsi su diagrammi di flusso predefiniti), degli scenari organizzativi e dei differenti percorsi clinici nonché la loro valorizzazione, possono successivamente contribuire alla realizzazione delle analisi di impatto di budget nel livello decisionale *meso* e/o delle valutazioni economiche complete al livello *macro*.

3 OBIETTIVI E METODI

L'obiettivo di questo lavoro è valutare l'impatto clinico, organizzativo - finanziario ed economico della gestione dei pazienti affetti da epilessia trattati farmacologicamente, ma definiti farmacoresistenti, sia adulti che in età pediatrica o in età evolutiva.

Il paziente con epilessia farmacoresistente può rimanere in terapia farmacologica per scelta o impossibilità (clinica o organizzativa) a sottoporsi ad una delle altre possibilità di cura, che sono l'intervento di neurochirurgia e la stimolazione vagale. Queste due tecniche non sono contrapposte. Infatti, neurochirurgia e stimolazione vagale trovano la loro indicazione in funzione di specifiche indagini diagnostiche che permettono al clinico la decisione circa l'eleggibilità del paziente, ad una o all'altra metodica, come illustrato nel capitolo riguardante le alternative di cura (vedi paragrafo "Trattamenti alternativi").

Questo report analizza, nella prospettiva degli Ospedali dei Centri partecipanti, i percorsi terapeutici del paziente con epilessia farmacoresistente che è sottoposto ad un intervento di chirurgia resettiva dell'epilessia o di stimolazione del nervo vago, con lo scopo principale di verificare la congruenza tra costi sostenuti e remunerazione dal SSN nel percorso del paziente farmacoresistente.

La flow chart di gestione del paziente con epilessia farmacoresistente, valida sia per l'adulto che per il bambino, secondo quanto definito dalle linee-guida della LICE (Lega Italiana Contro l'Epilessia) (in fase di pubblicazione) è illustrata in Figura 1.

Focalizzando il riquadro azzurro nella figura, l'oggetto dell'analisi dei percorsi di questo lavoro consta di una fase:

- diagnostica non invasiva e diagnostica invasiva;
 - in particolare, sono stati analizzati nel dettaglio i costi delle procedure video-EEG e video-EEG invasiva;
- intervento di chirurgia resettiva;
- intervento di impianto di VNS;
- follow-up dopo intervento di chirurgia resettiva
- follow-up dopo impianto di VNS.

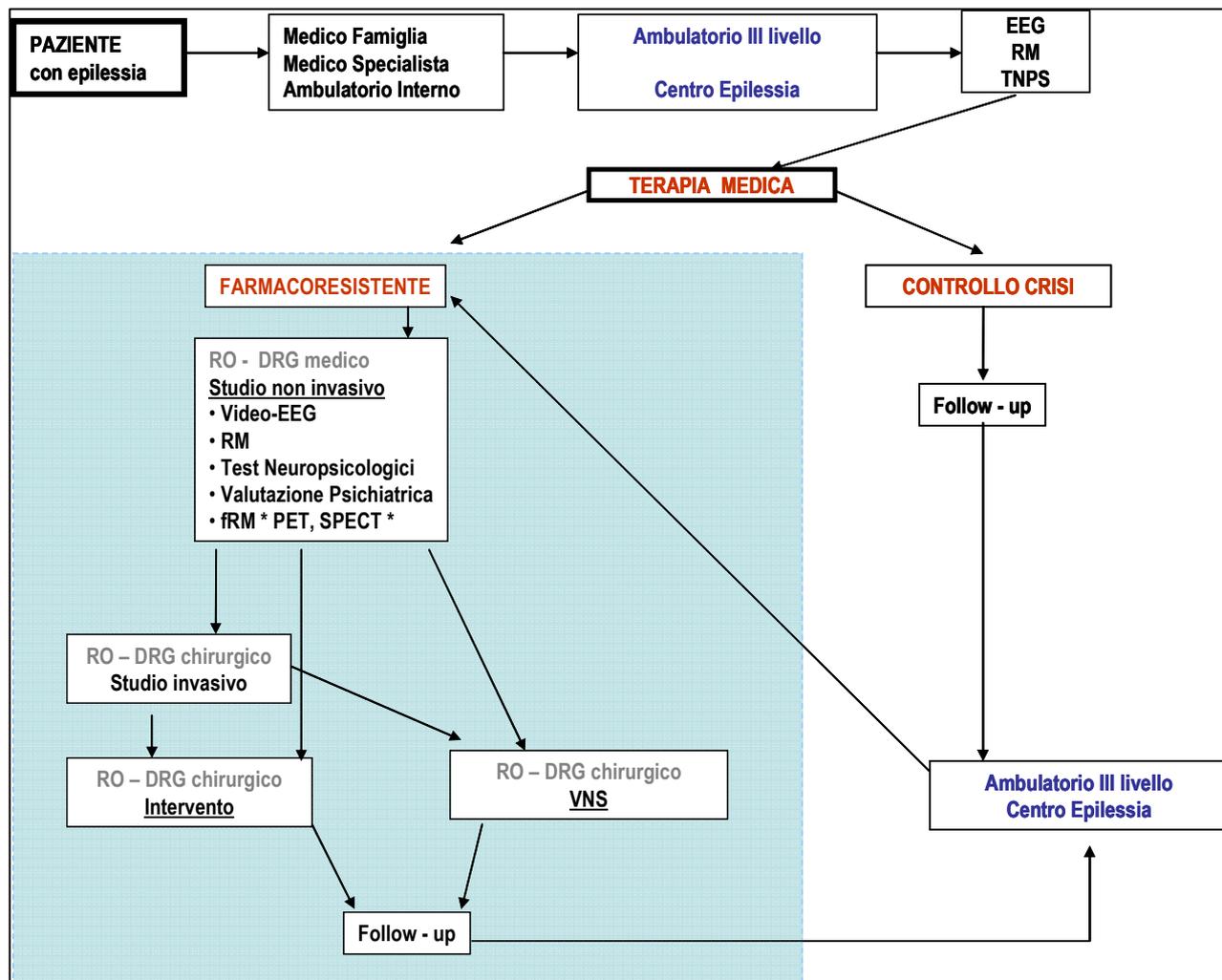
Il paziente è sottoposto ad un'indagine non invasiva in regime di ricovero, durante la quale test specifici quali la video-EEG consentono al medico di delinearne il profilo clinico e soprattutto definire la sede e l'estensione della area epilettogena. La fase diagnostica invasiva, durante la quale il soggetto è sottoposto ad una procedura video-EEG invasiva, non è sempre eseguita; pertanto, nell'analisi di base della stima di costo del percorso terapeutico questa fase non è stata considerata. Tuttavia, il costo della fase diagnostica invasiva è stato stimato e riportato come risultato secondario in entrambi i percorsi.

Di fatto, a margine della stima del costo dei percorsi terapeutici dei pazienti, è stato stimato anche il costo pieno delle procedure di video-EEG e video-EEG invasiva nella prospettiva dell'Ospedale.

Infine, i due percorsi chirurgici si differenziano sostanzialmente sia per le procedure di intervento che per i protocolli di controllo periodico del paziente, effettuati in diversi setting di cura.

Il risultato è stato espresso come costo medio per paziente standard in ognuna delle singole fasi. Per la complessità della gestione delle complicanze nel paziente target, il Team ha deciso di rimandare questa trattazione ad un altro lavoro. Inoltre, non è stato stimato l'impatto sui costi delle possibili comorbidità, quali i tumori cerebrali.

Figura 1: flow-chart di gestione del paziente affetto da epilessia farmacoresistente (linee-guida LICE in fase di pubblicazione)



Alla luce di quanto descritto, è apparso opportuno strutturare il report in due parti: una riguardante la neurochirurgia e l'altra riguardante la VNS secondo lo schema riportato di seguito.

NEUROCHIRURGIA	VNS
Impatto clinico: efficacia, sicurezza, report di HTA	Impatto clinico: efficacia, sicurezza, report di HTA
Impatto etico e sociale: qualità della vita, produttività	Impatto etico e sociale: qualità della vita, produttività
Impatto organizzativo: costo dei percorsi terapeutici	Impatto organizzativo: costo dei percorsi terapeutici
Impatto economico: CEA, CUA	Impatto economico: CEA, CUA
Finanziamento attuale ed analisi di impatto di budget	Finanziamento attuale ed analisi di impatto di budget

Dal punto di vista metodologico, questo report è basato su due fonti di informazione.

➤ **Un'ampia e dettagliata ricerca bibliografica, su:**

banche dati Medline, Pubmed, ed Embase Cochrane, siti di società scientifiche, siti di carattere istituzionale, quali il Ministero della Salute italiano, la FDA - Food & Drug Administration, il sito HAS del Ministero Francese, il NICE - National Institute for Clinical Excellence etc., e i principali siti di agenzie internazionali di HTA: INAHTA, CADTH, NCCHTA siti istituzionali - amministrativi delle Regioni, gazzette ufficiali etc. per raccogliere informazioni aggiornate circa l'attuale finanziamento delle procedure e relativi DRG.

Questa ricerca ha quindi consentito di reperire le informazioni necessari a realizzare i capitoli sulla patologia (capitoli 5 e 6), sull'intervento di neurochirurgia (capitolo 7), impianto della VNS (Capitolo 8) e sul loro impatto sociale (capitolo 9).

➤ **Una specifica ricerca di costing** è stata realizzata con metodo di microcosting, tecnica bottom-up, ovvero di costruzione del costo delle procedure a partire dalle componenti fondamentali di consumo e raccogliendo i prezzi unitari. La ricerca di costing, effettuata per realizzare la valorizzazione economica, è stata di tipo misto (parte osservazionale, parte da expert panel advice) e si è basata sulla collaborazione di sei Clinici esperti, appartenenti alla LICE, che hanno partecipato al Progetto sin dalle sue fasi iniziali come componenti dello Steering Committee, e su dati forniti dalle Amministrazioni e Uffici Controllo Gestione degli Ospedali dei Centri partecipanti. In questo modo, è stato possibile costruire i percorsi terapeutici, valutare i costi e proporre l'analisi organizzativa (capitolo 10). La scelta delle fonti più adeguate per la valorizzazione delle quantità di risorse rilevate è stata influenzata dalla reale disponibilità dei dati di costo unitario (4).

4 LE EPILESSIE FARMACORESISTENTI

Definizione

L'epilessia è una condizione neurologica caratterizzata da crisi epilettiche ricorrenti: mentre in una corteccia cerebrale normale esiste un equilibrio costante tra eccitazione ed inibizione neuronale, l'epilessia è generalmente caratterizzata da uno squilibrio tra eccitazione ed inibizione che predispone la corteccia, o alcune delle sue parti, ad una attività elettrica non controllata o di ipereccitabilità (5). Clinicamente, l'epilessia è un disturbo parossistico in cui le crisi danno origine un vasta tipologia di crisi, che possono essere caratterizzate da diversi segni o sintomi, variamente associati fra loro, come una alterazione dello stato di coscienza, da comportamenti motori da sensazioni somatiche, viscerali o psichiche. Le crisi epilettiche vengono classificate in: focali (parziale, di tipo semplice o complesso) o generalizzate. Le epilessie possono essere suddivise in: idiopatica, sintomatica o criptogenica.

Il processo fisiopatologico alla base può avere uno sviluppo di anni, 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 anticrisi".

Epidemiologia

Le indagini epidemiologiche, effettuate soprattutto sulla popolazione inglese e dei paesi nordici e del Mediterraneo occidentale, risentono del problema della diversa definizione di epilessia utilizzata negli studi e su una identificazione

dei casi incompleta (6). Tuttavia, è possibile affermare che in Europa circa 1 milione di bambini e 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) siano affetti da epilessia attiva (6). Circa il 20-30% dei soggetti affetti da epilessia ha più di una crisi al mese (6) mentre il 5%-10% della popolazione può essere soggetta ad una singola crisi nel corso della vita e soltanto lo 0,5%-15 dei pazienti presenta crisi ricorrenti che consentono la diagnosi di epilessia (7). L'incidenza nei bambini e adolescenti europei è di 130.000 (70/100.000), 96.000 negli adulti (30/100.000) e 85.000 negli ultrasessantacinquenni (100/100.000) (6). Una persona che ha una crisi epilettica isolata non può definirsi come affetta da epilessia ma presenta un rischio maggiore di sviluppare la malattia rispetto alla popolazione generale. Tale rischio è compreso tra il 15% ed il 100% in base a fattori individuali, quali un precedente danno cerebrale, anomalie all'Elettroencefalogramma (EEG) e un'anamnesi familiare precedente. Di norma, se un paziente mostra 2 o più crisi, è avviato il trattamento con Farmaci Antiepilettici (FAE). L'età di esordio prevale nei primi mesi di vita oppure dopo i 55 anni. Nella maggior parte dei casi, l'epilessia è considerata una condizione benigna: nel 60% al 70% dei casi diagnosticati si ottiene una remissione dopo un trattamento adeguato con FAE, in monoterapia oppure in associazione farmacologica di 2 o più farmaci. Dopo un primo trattamento inefficace con un primo FAE, solo il 14% dei pazienti non ha più crisi con un secondo o terzo farmaco (7;8). Il 30%-40% dei pazienti con epilessia non risponde ad alcun trattamento antiepilettico adeguato (7) ed il 30%-40% dei pazienti di nuova diagnosi raggiunge difficilmente il controllo delle crisi (9). 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 anni (10). Le evidenze suggeriscono che l'incidenza della epilessia farmaco-resistente è alta: è stato riportato che su 525 individui (9-93 anni) con una nuova diagnosi di epilessia, il 37% si era dimostrato come resistente ai farmaci dopo 13 anni di trattamento (11). Inoltre, è stato dimostrato che i pazienti che assumono un primo FAE senza successo, hanno una minore probabilità (11%) di successo della terapia in futuro rispetto ai pazienti che hanno fallito il trattamento per intolleranza agli effetti collaterali o idiosincrasia (41-55%) (11). Questi dati sono confermati dalla casistica delle Schede di Dimissione Ospedaliera degli ultimi anni disponibili (2003-2005) ricavabile dal sito del Ministero della Salute, come illustrato nella

Tabella 1. Tale casistica è riferita all'interrogazione del DataBase Ministeriale per la famiglia dei codici di diagnosi che si riferiscono alla definizione ICD9-CM "epilessia parziale con alterazione della coscienza, farmaco-resistente" (Cod. 34.541)

Tabella 1: diagnosi di epilessia farmaco-resistente - dati nazionali (SDO anni 2003-2005)(www.salute.gov.it)

RIC. ORDINARIO	2.003	2.004	2.005
34541 epilessia parziale con alterazione della coscienza, farmaco-resistente			
DIAGNOSI			
Adulti	1.091	1.114	1.046
Bambini (0-14 aa)	617	701	766
NAZIONALE	1.708	1.815	1.812
Adulti	417	398	357
Bambini (0-14 aa)	191	164	163
Lombardia	608	562	520
% su Naz	36%	31%	29%
Adulti	153	146	143
Bambini (0-14 aa)	30	58	97
Emilia Romagna	183	204	240
% su Naz	11%	11%	13%
Adulti	25	42	45
Bambini (0-14 aa)	21	25	62
Lazio	46	67	107
% su Naz	3%	4%	6%

L'epilessia farmaco-resistente è diagnosticata soltanto per lo 0,01% sul numero totale di SDO per gli anni in esame. Analizzando i dati a livello delle tre Regioni di appartenenza dei centri partecipanti a questo progetto, la prevalenza a livello della Regione Lombardia, che può essere ritenuta rappresentativa della realtà nord-italiana, coincide con il dato di letteratura (29%-36%). Il 58%- 64% dei ricoveri è effettuato sugli adulti.

Il Paziente Target

L'epilessia può essere considerata farmaco-resistente dal punto di vista medico quando non è possibile ottenere un controllo soddisfacente con nessuno dei FAE efficaci potenzialmente disponibili, in monoterapia o in associazione, a livelli di dose non associati a effetti collaterali inaccettabili. Sebbene il concetto di farmaco-resistenza (spesso usato in modo interscambiabile con la terminologia "farmaco-resistente alla terapia" in epilessia possa apparire intuitivo, una precisa definizione non esiste. I criteri utilizzati da clinici e ricercatori negli studi (12-16) sono stati tanto numerosi da non permettere una definizione univoca e quindi produrre raccomandazioni nella pratica clinica. In risposta a questa situazione, l'ILAE (International League Against Epilepsy) ha elaborato un Consensus sul tema della farmaco-resistenza in epilessia al fine di fornire agli operatori sanitari una definizione dinamica e facilmente aggiornabile nonché utile e chiara nella pratica clinica (17) .

Si parte dall'ipotesi per cui farmaco-resistente è definito il fallimento alla terapia con due FAE (sia in mono- che politerapia) che siano tollerati e appropriatamente scelti, ossia supportati da evidenze scientifiche adeguate ed utilizzate al fine di mantenere una risposta di 'assenza di crisi'. Questa definizione può essere modificata qualora nuove e più aggiornate evidenze scientifiche siano disponibili. Nello specifico, la definizione è articolata in due livelli "gerarchici". Il Livello 1 fornisce uno schema generale per classificare la risposta all'intervento terapeutico, che comprende un dataset minimo di conoscenze sull'intervento stesso, quali il tipo di farmaco, la via di somministrazione, il dosaggio, gli eventi avversi, le ragioni di eventuali interruzioni della terapia. Il Livello 2 fornisce una definizione 'centrale' di epilessia farmaco-resistente utilizzando un set di criteri essenziali basati sulla classificazione delle risposte agli studi clinici, sulla base di quanto riportato dal Livello 1. Il livello 2 fa riferimento ai due esiti clinici più rilevanti, ossia il controllo delle crisi e la manifestazione di eventi avversi (Tabella 2). Gli esiti di una terapia sono classificati in base alla capacità di rendere il paziente libero da crisi (Categoria 1) o meno (Categoria 2). Al fine di essere classificato in una delle due categorie, la terapia deve essere "appropriata" e "adeguata" così come definito di seguito. Altrimenti, l'esito è definito come indeterminato (Categoria 3). Ogni categoria è suddivisa poi in A, B e C sulla base della eventuale manifestazione di eventi avversi.

Tabella 2: schema di classificazione delle evidenze per gli interventi sanitari in epilessia (17)

Controllo delle crisi epilettiche	Presenza di eventi avversi		Categoria
1. Assenza di crisi	A.	No	IA
	B.	SI'	IB
	C.	Indeterminato	IC
2. Fallimento del trattamento	A.	NO	2A
	B.	SI'	2B
	C.	Indeterminato	2C
3. indeterminato	A.	NO	3A
	B.	SI'	3B
	C.	Indeterminato	3C

Una terapia “appropriata” si deve essere precedentemente dimostrata efficace, preferibilmente in uno studio clinico randomizzato. Una terapia si dice “adeguata” se utilizzata ad un dosaggio adeguato e per un periodo sufficientemente lungo. Tuttavia, vista la ampia variabilità interindividuale dei dosaggi richiesti per raggiungere la libertà dalle crisi, è difficile definire rigidamente “il dosaggio clinicamente efficace” per ciascun FAE. Questo aspetto è ulteriormente complicato da fattori quali monoterapia o politerapia, età del paziente, comorbidità epatiche o renali che possono influenzare la clearance.

Trattamenti alternativi

Il trattamento principale delle epilessie si basa sull'impiego dei farmaci fino a che non sia diagnosticata una farmacoresistenza per cui, nonostante il trattamento medico, le crisi perdurano. Dopo le prime crisi, i FAE possono ritardare o prevenire gli episodi successivi, ma con effetti collaterali e benefici a lungo termine non prevedibili (18). Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, lamotrigina, sodio valproato e topiramato sono considerati genericamente efficaci nel controllare le crisi nei pazienti di nuova diagnosi affetti da epilessia parziale o generalizzata. E' stato documentato che il trattamento della prima crisi non influenza la prognosi dell'epilessia e lo sviluppo di una farmacoresistenza (19). Inoltre, l'aggiunta di farmaci di seconda linea ai trattamenti usuali nei soggetti con epilessia parziale resistente riduce la frequenza delle crisi, ma con un possibile aumento degli eventi avversi (18).

La resistenza ai farmaci è un aspetto multifattoriale che non presenta un' unica ragione: i fattori che possono essere utilizzati per comprendere la predisposizione alla risposta ai FAE sono il tipo di epilessia, l'eziologia, la storia del paziente, la frequenza e l'intensità delle crisi (11). Tuttavia, anche in un' epilessia nella quale si riesce ridurre al minimo la frequenza delle crisi occorre valutare alcuni aspetti importanti, quali i motivi professionali e sociali: in determinate condizioni di vita o di lavoro, è sufficiente un' unica crisi con caduta all'anno per rappresentare un gravissimo rischio, oppure, in alcuni pazienti, persone molto attive e produttive, poche crisi all'anno possono rappresentare una vera catastrofe, così come l'impatto degli effetti collaterali, quali la sedazione sui processi cognitivi, possono essere intollerabili o addirittura disastrosi sull'apprendimento in un bambino in età scolare. La valutazione ed il trattamento medico successivo alla definizione di epilessia farmacoresistente dovrebbero essere affidati ad un centro specializzato

per la cura dell'epilessia (10). Le possibili strategie comprendono in definitiva poche opzioni terapeutiche, fra le quali la prima che deve essere esplorata è la possibilità di eseguire un intervento neurochirurgico che renda il paziente libero da crisi, senza creare danni funzionali permanenti. In questa ottica, il paziente deve intraprendere un percorso pre-chirurgico che ha lo scopo di definire l'area corticale dalla quale hanno origine le crisi e la cui rimozione può procurare la scomparsa delle crisi. A questo scopo, i pazienti farmaco-resistenti che non possono essere operati, o per l'impossibilità di definire una unica area epilettogena o perché questa area comprende sedi di funzioni superiori (linguaggio, memoria, etc), o perché hanno controindicazioni specifiche all'intervento, o perché lo rifiutano, e sono quindi destinati alla prosecuzione della terapia farmacologica eventualmente con l'utilizzo di farmaci sperimentali, possono beneficiare di quelle che vengono definite le terapie "palliative", che non tendono quindi alla eliminazione completa delle crisi, ma ad una loro riduzione. Fra queste le più utilizzate sono la neurostimolazione vagale (VNS) , la resezione subtotale delle zone epilettogena, e la dieta chetogenica (7;10;20).

Attualmente, pertanto, gli approcci chirurgici utilizzati nel trattamento delle Epilessie Farmaco-resistenti sono di tre tipi: Ablazioni, Disconnessioni, Neuromodulazione (VNS e Stimolazione cerebrale profonda: DBS).

Tali diversi approcci si differenziano anche per i risultati che possono offrire.

✓ "Curativo", secondo l'accezione anglosassone, teso all'abolizione completa delle crisi: Ablazioni e Disconnessioni (Resezione della zona di origine delle crisi quando sia unica ben definibile ed asportabile senza recare ulteriori danni al paziente)

✓ "Palliativo", teso alla riduzione, dell'intensità e della frequenza delle crisi epilettiche non alla loro soppressione.

Il razionale è quello di limitare o impedire la propagazione della scarica elettrica e di diminuire l'eccitabilità neuronale sopprimendo sistemi facilitanti o esaltando sistemi inibenti (VNS, DBS callosotomia e transazione subpiale multipla).

La VNS é "Palliativa" ed è indicata nelle epilessie multifocali quando l'intervento "curativo" sia rifiutato abbia fallito o sia impossibile.

5 IMPATTO SOCIO-ECONOMICO: IMPATTO ETICO-SOCIALE E COSTI DELLA MALATTIA

L'epilessia è un disordine neurologico con un considerevole impatto sociale, sia a causa della sua incidenza relativamente elevata sia a causa della sua cronicità, che richiede trattamenti farmacologici spesso costosi e a volte inefficaci. A questo si aggiunge il peso sociale in termini di stigma e una bassa qualità della vita in pazienti diversi per età, prognosi, comorbidità, risposta al trattamento. In generale, la considerazione dell'epilessia come un disagio psichico non è più accettata a livello mondiale; tuttavia, i pazienti che ne sono affetti vengono spesso guardati dalla società con atteggiamenti stereotipati, quali la paura, o per lo meno con sospetto, come soggetti con problemi psicologici o ritardo mentale, oppure poco affidabili nelle attività lavorative a causa delle crisi (21). Di fatto, per secoli le persone affette da epilessia hanno subito restrizioni legali, riguardanti il matrimonio, l'immigrazione, che sono soltanto di recente state abbandonate, ma che persistono in alcuni domini della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa. Nel Regno Unito, le persone affette da epilessia non possono arruolarsi nell'esercito, hanno delle restrizioni nell'esercizio della professione medica, di insegnante, di poliziotto. In Italia, per l'inserimento socio-lavorativo delle persone con epilessia, è previsto il collocamento obbligatorio (invalidità civile) e l'obbligo di assunzione che riguarda tutti i datori di lavoro, privati e pubblici, mentre per il servizio militare volontario, l'epilessia costituisce causa ostativa (22).

Lo stigma percepito dal soggetto epilettico è consistente anche quando la malattia è in remissione (14%) (21). Quando lo stigma è percepito dall'ambiente che circonda la persona affetta da epilessia, i dati sono ancora più preoccupanti (21). In un recente studio inglese, il 62% dei partecipanti ha riportato di avere ottenuto con difficoltà la copertura assicurativa e al 36% di essi essa è stata rifiutata a causa della malattia (21). Inoltre, il 21% dei datori di lavoro partecipanti darebbe con difficoltà un impiego ai soggetti affetti da epilessia ed il 44% ha dichiarato che questa malattia costituirebbe una preoccupazione considerevole all'atto dell'assunzione, in quanto percepita come una causa di possibili incidenti, di assenteismo, di imbarazzo nelle relazioni lavorative (21).

L'epilessia è un problema sociale anche nella popolazione pediatrica: l'Adolescent Mental Health Survey ha riportato che circa il 25% dei bambini di età compresa tra i 5-14 anni ha difficoltà psichiatriche rispetto al 9% dei controlli; i bambini con epilessia con difficoltà psichiatriche presentavano, inoltre, comorbidità neurologiche (23). In generale, i bambini affetti da epilessia crescono con significativi problemi sociali che comprendono la minor futura opportunità di avere un'occupazione, la minor possibilità di sposarsi, la possibile difficoltà nelle relazioni sociali e nel crearsi una vita indipendente (23).

L'eterogeneità dei metodi delle analisi di costo della malattia – nessuno studio è stato condotto esclusivamente in Europa per esempio (24) – rende difficile generalizzare le stime del costo sociale dell'epilessia. È utile menzionare i risultati di una revisione di letteratura a cura di Kotsopoulos (25). Essa riporta che la spesa per l'epilessia varia in un range tra 0,12% e 1,12%, rispettivamente per gli USA (valori 1995) e il Regno Unito (valori 1990). Più recentemente, un studio economico di modello ha stimato i costi europei dell'epilessia, coinvolgendo 25 paesi dell'Unione e altri quali l'Islanda, la Norvegia, la Svizzera. A fronte di una prevalenza di 4,3-7,8 pazienti ogni 1.000 soggetti, il costo totale stimato in Europa era di 15,5 miliardi di euro, di cui i costi indiretti costituivano il 55%, i costi diretti sanitari (in particolare le cure ambulatoriali comportavano una spesa di 1,3 miliardi di euro) il 18% ed i costi diretti non sanitari il 27% (24); il costo per caso trattato/anno era compreso tra €2.000 e €11.000.

Dalla letteratura pubblicata, nonostante l'eterogeneità dei metodi di analisi, si delineano alcune caratteristiche dell'impatto sociale delle epilessie. Studi piuttosto datati (26;27) indicano che i costi diretti (ambulatoriali ed ospedalieri) variano al variare dell'età di insorgenza della malattia, delle caratteristiche e della frequenza delle crisi, del tipo di FAE assunti. In particolare, essi sono maggiori nei bambini e negli anziani di età maggiore di 60 anni e decrescono al secondo anno di trattamento, enfatizzando l'importanza di controllare le crisi nel primo anno di follow-up (28). La maggiore frequenza delle crisi epilettiche è associata a costi diretti ed indiretti maggiori, così come ad una peggiore qualità di vita (27). Inoltre, i costi indiretti rappresentano circa la metà dei costi totali, i costi diretti sanitari la maggior parte dei costi diretti totali; tra i costi diretti sanitari i costi ambulatoriali sono prevalenti nei pazienti più stabili, ma lasciano il primo posto ai costi ospedalieri nei pazienti con maggiore frequenza di crisi (27). Uno dei primi studi osservazionali italiani ha confermato questi risultati, stimando che i costi diretti coprono l'87% dei costi totali e sono prevalentemente costituiti dai costi di ricovero, dai farmaci ed in misura marginale dalle visite in Day Hospital e ambulatoriali (29). Inoltre, uno studio osservazionale spagnolo ha dimostrato che i costi diretti ambulatoriali più elevati si hanno nei pazienti con epilessia farmaco-resistente con livelli maggiori di ansia e depressione: da un costo medio/anno di €6.200 (senza sindrome ansiosa) si passa a €10.300 (livelli gravi di sindrome ansiosa), da €5.900 (senza depressione) a €12.6900 (livelli gravi di depressione) (30). Similmente, uno studio osservazionale tedesco su 101 pazienti (età media 41 anni circa) ha stimato un costo diretto medio di €2.610±€4.200 per paziente per anno su un

periodo di tre mesi, di cui il 39% costituito dai costi diretti. Il driver di costo era rappresentato dal costo dei farmaci (31), mentre i costi indiretti stimati erano pari a circa €1.610±€3.460 per paziente per anno, conseguenti al pensionamento prematuro dell'8% e alla perdita di giornate lavorative del 10% del campione (31).

Tetto et al hanno inoltre stimato che i costi diretti per anno sono maggiori nei soggetti con epilessia candidati alla chirurgia (€4.000 circa), in seguito ai maggiori costi di ricovero, rispetto ai costi dei pazienti farmacoresistenti (€2.200 circa), dei pazienti responder alla terapia farmacologia (€1.600), dei soggetti di nuova diagnosi (€1.000), dei soggetti con crisi occasionali (€600) ed infine dei pazienti in remissione (€400) (32). Inoltre, negli adulti il costo della terapia farmacologica è il driver di costo, in tutti i tipi di pazienti, ad eccezione dei soggetti di nuova diagnosi, mentre nei bambini il driver di costo è rappresentato dai ricoveri, in tutte le categorie ad eccezione dei bambini in remissione da almeno due anni, per i quali la terapia con i FAE costituisce il costo predominante (32). Questi dati sono stati successivamente confermati dallo stesso gruppo di lavoro (33), che ha stimato un aumento dei costi totali diretti per anno (€560) per un paziente in remissione fino ad un massimo di €2.200 per un paziente farmacoresistente. Il costo nella popolazione pediatrica è stato inoltre valutato anche da un altro studio italiano (34), effettuato in diversi setting di cura, che ha stimato in €1.700 circa il costo diretto medio annuo per paziente, con un aumento fino a €3.200 per il paziente farmacoresistente. Più recentemente, una revisione di letteratura ha evidenziato le differenze di costo tra la gestione dell'epilessia negli adulti e nei bambini (35). Negli studi condotti sulla popolazione pediatrica, i costi diretti costituiscono generalmente l'80% del totale con un range tra €870 per un bambino libero da crisi nel primo anno di osservazione e €12.000 per un bambino farmacoresistente; al contrario, i costi diretti scendono al 23-43% del totale negli adulti perché costi indiretti associati all'inoccupazione e alla mortalità rappresentato circa i due terzi del totale (35). A proposito di costi indiretti, è utile precisare che i costi indiretti del caregiver ammontano al 5% del totale ma salgono fino all'11-20% se il bambino è farmacoresistente.

In conclusione, dai dati emerge che il peso economico dell'epilessia è sostanziale, che è inversamente proporzionale al grado di controllo delle crisi e che i costi sono superiori durante il primo anno dalla diagnosi rispetto ai seguenti e che variano al variare dell'età del soggetto (35).

Nonostante i notevoli avanzamenti nel campo della ricerca farmacologica che hanno prodotto negli ultimi dieci anni nuovi farmaci specificamente rivolti alla cura delle crisi, una quota elevata dei pazienti con epilessia, valutata intorno al 30%, è ancora considerata resistente alla terapia farmacologica e questa percentuale non sembra sia stata modificata dall'introduzione dei nuovi farmaci. Di questi pazienti, i soggetti affetti da epilessia focale possono essere considerati come candidati per la chirurgia il cui scopo è quello di eliminare la zona epilettogena ed attualmente la chirurgia resettiva è ampiamente considerata come una valida opzione terapeutica per il trattamento dell'epilessia resistente ai farmaci. Un numero crescente di evidenze, sebbene basate soprattutto su studi osservazionali e studi su grandi coorti di pazienti, confermano l'efficacia della chirurgia dell'epilessia, in particolare per le epilessie del lobo temporale (36-38) ed attualmente si può affermare che la chirurgia resettiva è unanimemente considerata come una valida opzione terapeutica per il trattamento dell'epilessia focale resistente ai farmaci.

In accordo con precedenti studi non randomizzati, dati recenti da studi randomizzati controllati, in pazienti con epilessia del lobo temporale, hanno dimostrato che l'opzione chirurgica è una procedura relativamente sicura, che elimina le crisi incidendo positivamente anche sulla qualità della vita, nel 58% dei pazienti (39).

Sebbene simili studi randomizzati controllati non siano ancora stati eseguiti in pazienti affetti da epilessie extra temporali, e pur considerando i limiti imposti dalla mancanza di controlli, i dati degli studi osservazionali possono apportare un valore significativo nella valutazione dell'efficacia e sicurezza dell'intervento chirurgico. Tali dati dimostrano che un numero significativo di soggetti con patologia epilettica va in remissione dopo l'intervento chirurgico in una percentuale stimata in circa il 55-70% delle epilessie del lobo temporale e 30-50% delle resezioni del lobo frontale (40). L'ampia variabilità di queste percentuali può imputarsi a diverse cause tra cui: 1) modeste dimensioni campionarie che possono portare a bias di selezione e di campionamento, 2) l'impiego di criteri di selezione diversi, 3) l'utilizzo di misure di outcome diverse 4) cambiamenti nel tempo della tecnologia e delle procedure che possono particolarmente spiegare l'aumento delle percentuali di successo della chirurgia (41).

Quest'ultimo aspetto è di grande importanza non solo per ciò che riguarda il continuo miglioramento delle tecniche di imaging, ma per le maggiori conoscenze riguardo le correlazioni fra sintomi clinici critici, analizzati mediante registrazioni video-EEG ed i dati di imaging morfologico e funzionale. Pertanto, l'iter diagnostico pre-chirurgico necessita in tutti i pazienti di una vasta serie di procedure ed indagini, tra cui: l'esame neurologico, la valutazione neuropsicologica completa, la RM, l' EEG e la video-EEG (VEEG) per valutare l'idoneità del paziente alla chirurgia dell'epilessia. Inoltre, quando i dati disponibili non sono congruenti per individuare con sufficiente precisione la zona epilettogena da sezionare chirurgicamente, può essere necessario eseguire una valutazione invasiva (EEG intracranico, con impianto di elettrodi esploranti la profondità cerebrale [Stereolettroencefalografia (SEEG)] oppure grids esploranti la corteccia cerebrale [Elettrocorticografia (ECoG)]. Un altro fattore che incide sulla variabilità del risultato chirurgico è relativo alla patologia cerebrale sottostante, causa della epilessia farmacoresistente (38;42). Infatti, indipendentemente dalla localizzazione lobare, il principale processo patologico responsabile delle crisi appare essere, dai dati disponibili, di primaria importanza nel determinare il risultato della chirurgia. Le evidenze attuali indicano infatti che i pazienti affetti da epilessia secondaria a tumori disembrionoplastici o a taluni tipi di malformazioni corticali (ad es. displasia cortico-focale di Taylor) hanno un'alta possibilità di essere liberi dalle crisi dopo una adeguata e completa rimozione chirurgica della

lesione, indipendentemente dalla localizzazione della stessa (43-45). Pertanto, si può affermare che la crescente letteratura riguardante il trattamento chirurgico dell'epilessia negli ultimi dieci anni sottolinea ulteriormente come l'intervento chirurgico debba essere considerato uno strumento molto efficace ed un'opzione preziosa nei pazienti con epilessie farmaco-resistenti; tale approccio necessita tuttavia di uno screening e di una valutazione estensiva ed accurata. Il miglioramento nell'ambito della competenza clinica e delle tecnologie deve contribuire ulteriormente ad identificare un maggior numero di pazienti che potrebbero essere candidati alla chirurgia ed un recente rapporto stima che in Francia da 5.000 a 12.000 pazienti possano essere eleggibili alla valutazione per l'intervento chirurgico e che l'attuale richiesta di intervento sia di circa 500 pazienti/anno (46).

Mentre la chirurgia resettiva ha come gold standard il conseguimento della libertà dalle crisi, altri interventi chirurgici come la stimolazione del nervo vago, la callosotomia e l'emisferotomia, potrebbero essere considerati per quei pazienti con elevata frequenza di crisi non sono candidabili alla chirurgia resettiva, con lo scopo di ridurre la frequenza e la severità delle crisi.

Impatto clinico efficacia e sicurezza

La mancanza di evidenze a supporto dell'efficacia e della scarsa morbilità della chirurgia nell'epilessia sono probabilmente all'origine della sua scarsa utilizzazione,. Inoltre va segnalato che l'analisi di tali evidenze è difficoltosa a causa del fatto che la maggior parte dei dati deriva da serie di pazienti, provenienti dai centri diversi, loro arruolati e studiati con criteri e procedure differenti, dalla mancanza di controlli e di cecità, dalla retrospettività della maggioranza degli studi e dalla valutazione dei risultati non standardizzata (39;41). Inoltre, gli studi controllati prospettici che hanno valutato la qualità della vita e gli aspetti neuropsicologici non finora hanno dimostrato una consistente superiorità della chirurgia rispetto al non intervento (47;48).

Il primo studio clinico randomizzato che ha valutato l'efficacia della chirurgia del lobo temporale risale al 2001 (39). Ottanta pazienti affetti da epilessia del lobo temporale non controllata dai farmaci sono stati randomizzati ed inviati o al trattamento chirurgico o a quello farmacologico. Ad un anno, la percentuale totale dei soggetti liberi da crisi con perdita di coscienza era pari al 58% nel gruppo di pazienti sottoposti ad intervento e solo dell'8% nel gruppo in terapia farmacologica ($P < 0,001$). I pazienti trattati chirurgicamente, inoltre, riportavano meno crisi ed una migliore qualità della vita ($P < 0,001$); mentre soltanto il 10% manifestava eventi avversi (39). Questi dati concordano con quelli di una metanalisi del 2003, che riporta il 55% di pazienti con una epilessia del lobo temporale farmaco-resistente, a 2 anni di follow-up, liberi da crisi (49). Tuttavia, non è chiaro quanti pazienti diventino liberi da crisi dopo la terapia chirurgica: per determinarne il beneficio netto bisognerebbe conoscere quanti pazienti in studi simili diventano liberi da crisi senza chirurgia (49). Di fatto, il risultato a lungo termine della chirurgia verso le alternative non chirurgiche non è ben determinato (50). Le metanalisi effettuate sugli studi osservazionali disponibili, nonostante l'eterogeneità dei dati, hanno cercato di dare una stima di efficacia degli interventi chirurgici (51). La più recente metanalisi ha considerato tutti gli studi pubblicati controllati, in inglese, francese, tedesco dal 1947 al 2007, che riportano un numero minimo di 20 pazienti, di ogni età, sottoposti ad un intervento di chirurgia resettiva e trattati con FAE, con follow-up medio di almeno un anno (51). Dei 155 lavori potenzialmente eleggibili, ne sono stati selezionati soltanto 20, controllati, di cui soltanto uno randomizzato (39) (Tabella 3). Globalmente, il 44% dei 1.621 soggetti sottoposti a chirurgia del lobo temporale erano liberi da crisi, contro il 12% del totale di 1.113 dei controlli non operati (RR 4,26, IC 95% 3,03-5,98); nei lavori invece che

riguardano gli interventi in pazienti con epilessia extratemporale, non sono stati identificati esiti confrontabili (51). In generale, le evidenze disponibili dagli studi non randomizzati indicano che in pazienti selezionati affetti da epilessia del lobo temporale farmacoresistente, l'associazione di chirurgia e terapia medica consente una probabilità 4 volte maggiore di guarire il paziente dalle crisi rispetto alla sola terapia medica (51).

Tabella 3: studi clinici controllati, non randomizzati di confronto tra chirurgia e terapia farmacologica e valutazione dell'outcome "scomparsa delle crisi" (51)

Autore (anno)	Disegno	Tipo di chirurgia	Follow-up (anni)	"scomparsa delle crisi" - braccio chirurgico	"scomparsa delle crisi" - braccio non chirurgico	Scomparsa delle crisi
McLachlan, 1997(47)	C/CR	LT	1,2	senza aure	non definito	no
Gilliam, 1999 (52)	C/CR	LT	2	senza e con aure	senza e con aure	no
O'Donoghue, 1998 (53)	C/CR	LT	2	non definito	non definito	sì
Altshuler, 1999 (54)	C	LT	4-13	con aure	con aure	sì
Ommaya, 1963 (55)	C/CR	LT	4-13	senza aure	senza aure	no
Penfield, Steelman, 1947 (56)	C	LT	4-13	non definito	non definito	no
Penfield, Paine, 1955 (57)	C/CR	LT	4-13	non definito	non definito	no
Vickrey, 1995 (48)	C/CR	LT+XLT	4-13	senza e con aure	senza e con aure	sì
Markand, 2000 (58)	C	LT	1	classe I di Engel, senza aure	senza aure	no
Wiebe, 2001 (39)	RCT	LT	1	senza e con aure	senza e con aure	sì

C= studio di coorte; CR= studio cross-sectional; RCT= studio clinico randomizzato; LT=chirurgia lobo temporale; XLT= chirurgia lobo temporale ed extra-temporale

In generale, la chirurgia è ritenuta un'alternativa efficace e sicura nella terapia di pazienti selezionati affetti da epilessia parziale non trattabile (20;39;59-63). I pazienti con una epilessia mesiale del lobo temporale e lesioni epilettiche possono essere considerati i candidati privilegiati per una chirurgia poiché tale condizione può rappresentare una sindrome epilettica curabile (64) come riportato in Tabella 4.

Tabella 4: sindromi epilettiche candidabili alla chirurgia (10)

Sindrome epilettica	RM (%)	SPECT critico (%)	Patologia
Epilessia mesiale del lobo temporale	>90	-	Sindrome mesiale del lobo temporale
Epilessia lesionale: tumore	100	-	Ganglioma, glioma, TDN
Epilessia lesionale: vascolare	100	-	Emangioma cavernoso, MAV
Epilessia lesionale: malformazione	80-90	-	DFC
Neocorticale (extraippocampo)	0	75	Gliosi, perdita focale di cellule

TDN=tumore disembrionoplastico neuro epiteliale, MAV= malformazione Arteriosa vascolare; DFC=Dispalsia Focale corticale

Il beneficio principale dell'intervento chirurgico con esito positivo è il miglioramento della qualità di vita del paziente (63). La maggior parte dei pazienti sperimentano una significativa riduzione delle crisi a seguito di un intervento di ablazione chirurgica del tessuto cerebrale epilettico (20;39;60). Il 60-80% circa dei pazienti con una sclerosi temporo-mesiale unilaterale, una neoplasia gliale di basso grado, o un angioma cavernoso sono liberi da crisi dopo un trattamento chirurgico (39;60;64). Nello studio di Radhkrishana (64), più del 90% dei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale associata ad una patologia cerebrale focale ha riportato eccellenti risultati dopo l'intervento, quali la presenza di sole aure o di rare crisi di epilessia non disabilitanti. Meno favorevole l'esito dell'intervento nei soggetti affetti da displasia focale corticale ed epilessia parziale non lesionale (62;65;66). La strategia operatoria più comune nei pazienti farmaco-resistenti è la resezione della corteccia cerebrale sede della zona epilettogena, con inclusione anche della eventuale lesione patologica (64). Riguardo le epilessie neocorticali extratemporali una quota minore di soggetti diventa libero da crisi dopo intervento (65). Infatti, i dati disponibili indicano che solo il 20-30% dei soggetti con epilessia extratemporale, soprattutto frontale, avrà una epilessia in remissione a seguito di un intervento di resezione focale corticale (65). Una recente metanalisi ha incluso 47 articoli, di cui 35 retrospettivi e soltanto 10 prospettivi, per un totale di 3.511 dei pazienti con epilessia (adulti e bambini) affetti da epilessia farmaco-resistente temporale o extratemporale (67); il 55% (valore mediano 65%, range 35%-80%) dei soggetti era libero da crisi dopo intervento (resezione temporale o extratemporale); le complicanze si erano verificate in <1% dei casi (67).

Le principali controindicazioni al trattamento chirurgico sono multifocalità dell'epilessia, l'incapacità di una precisa loro localizzazione dell'area epilettogena, l'incapacità dei pazienti di sopportare l'anestesia o l'intervento in generale (10).

Complicanze delle indagini invasive e della chirurgia dell'epilessia

L'epilessia è una malattia cronica che si accompagna a numerosi rischi: traumi anche gravi conseguenti alle crisi, decessi per incidente causato da crisi, effetto a cascata (crisi che provocano crisi), deterioramento cognitivo dovuto ai farmaci, conseguenze psicosociali, rischio di morte improvvisa.

E' dimostrato che lo "standard mortality rate" è più elevato nei pazienti con epilessia, e soprattutto nelle epilessie parziali (68-70).

Ovviamente, la chirurgia dell'epilessia si associa, per definizione, alle complicazioni degli altri interventi neurochirurgici cerebrali. Va rimarcato infatti che:

- una semplice trapanazione cranica è associata ad un rischio di emorragia di 1-2% (71);
- un'infezione della ferita operatoria è segnalata in percentuali che variano da 1 a 12%;
- la frequenza delle trombosi venose profonde, in seguito a questo tipo di intervento, varia dal 2 ad oltre il 40%.

I risultati degli interventi chirurgici per epilessia sono esposti in numerosissime pubblicazioni, mentre sono più rari i lavori che trattano delle complicazioni. Vi sono articoli in cui vengono considerate le differenti procedure chirurgiche (impianto di elettrodi subdurali e/o intracerebrali e chirurgia resettiva) e quelli dedicati al solo intervento resettivo.

In generale le complicanze sono suddivise in tre capitoli: quelle transitorie, neurologiche o di ambito medico generale (ad esempio una trombosi venosa profonda), che per definizione sono destinate a scomparire (in genere si considera entro tre mesi); quelle permanenti o maggiori, che danno luogo a deficit neurologici non pre-esistenti l'atto chirurgico; il decesso.

Nell'ambito delle indagini invasive, le complicanze minori o transitorie sono riportate in un percentuale variabile dal 2,9 al 22,6%. Le maggiori invece dallo 0% fino al 2%. La mortalità associata a tale investigazione varia dal 2,8% allo 0% (Tabella 5).

Tabella 5: complicanze della procedura diagnostica invasiva

Indagini Invasive - Elettrodi subdurali					
Autore	anni studio	n pz	minori	maggiori	mortalità
Behrens, 1997 (72)	1987-1993	279	2,9%	0,7%	0 %
Rydenag, 2001 (73)	1990-1995	205	6,3%	0 %	0 %
Hamer, 2002 (74)	1980-1997	187	19 %	2 %	0,5%
Wong, 2009 (75)	1988-2004	71	22,6%	0 %	2,8%
Indagini Invasive - Stereo-EEG					
Studio	anni studio	n pz	minori	maggiori	mortalità
Cossu, 2005 (76)	1996-2005	215	6,5%	1 %	0%
Tanriverdi, 2009 (77)	1976-2006	491	2.6%	0 %	0%

Per quanto concerne la chirurgia, le complicanze minori sono presenti dal 2,7 al 14%, le maggiori da 0,5 a 3,1%, mentre non viene riferita mortalità, su una casistica complessiva di 3325 pazienti (Tabella 6).

Tabella 6: complicanze degli interventi di chirurgia dell'epilessia

Autore	anni studio	n pz	minori	maggiori	mortalità
Behrens, 1997 (72)	1987-1993	429	3%	2,3%	0%
Rydenag, 2001 (73)	1990-1995	449	8,9%	3,1%	0%
Schramm, 2004 (78)	1995-2000	442	3,8%	0,7%	0%
Sindou, 2006 (79)	1994-2003	100	14%	2%	0%
Tanriverdi, 2009 (77)	1976-2006	1905	2,7%	0,5%	0%

Impatto etico e qualità della vita

Da una revisione degli studi di QdV dei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia sono stati selezionati i seguenti studi, ritenuti i più significativi.

- Changes in quality of life and self-perspective related to surgery in patients with temporal lobe epilepsy (80): QdV valutata in 20 pazienti pre-chirurgici e in 20 pazienti post chirurgici mediante varie scale (SF 36, BDI). La QdV risulta migliore nei pazienti post chirurgia. *Limiti*: i pazienti pre e post sono diversi; appartengono tutti alla popolazione turca (pertanto non è possibile escludere il ruolo di fattori culturali).
- The relationship between seizure frequency, seizure type and quality of life: Findings from three European countries (81): studio multicentrico retrospettivo su 300 pazienti, di 3 diversi paesi, con epilessia focale farmaco-resistente. Si

valuta l'impatto sulla QdV del numero delle crisi e del tipo di crisi (>severità, < QdV). Emergono differenze di QdV dipendenti dalle differenze culturali.

- Long-term seizure and social outcomes following temporal lobe surgery for intractable epilepsy during childhood (82): 42 pazienti sottoposti a chirurgia in TLE nell'infanzia, seguiti per un follow-up tra i 10-20 aa. *Limiti*: insufficiente valutazione della QdV
- Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy (83): studio prospettico, evidenzia come la depressione incida sulla QdV in maniera più significativa rispetto alla frequenza delle crisi (e inoltre che i FAE possono ridurre la frequenza delle crisi ma possono incrementare la depressione).
- Principles of Health-related Quality of Life: Assessment in Clinical Trials (84): overview delle variabili valutate per la QdV nei diversi trial clinici.
- Influence on clinical, demographic and socioeconomic variables on QoL in patients with epilepsy: findings from a Georgian study (85): QdV valutata tramite la QOLIE 31 (un test ampiamente validato da molti altri studi) in 115 pazienti. Un punteggio globale basso nel QOLIE 31 correla con un basso livello culturale, alta frequenza di crisi e durata di malattia.
- Long-term Prognosis and Psychosocial Outcomes after Surgery for MTL (86): 180 pazienti sottoposti a chirurgia per STM, con un follow-up tra i 7-17 anni. Somministrato un questionario standard. *Limiti*: non si specifica che tipo di questionario sia utilizzato; i dati mancanti vengono riempiti dai medici sulla base di quanto ricordano.
- Long-term outcome and determinants of quality of life after temporal lobe epilepsy surgery in adults (29): 222 pazienti sottoposti a chirurgia per TLE, follow-up di alcuni anni. QoL valutata tramite QOLIE 31: periodo libero da crisi e effetti collaterali dei FAE hanno l'impatto maggiore sulla QdV.
- Temporal lobe epilepsy: longitudinal clinical, neuropsychological and psychosocial follow-up of surgically and conservatively managed patients (87): 161 pazienti con TLE farmaco-resistente, sottoposti e non a chirurgia. Follow-up medio di 58 mesi. Variabili che più influenzano ed aumentano la QoL: durata del periodo libero da crisi, presenza di un lavoro, assenza di depressione. *Limiti*: non si conosce il disegno dello studio, tuttavia è interessante che vengano considerati nello stesso gruppo i pazienti sottoposti e non a chirurgia.
- Quality-of-life trajectories in epilepsy: A review of the literature (88): review dei lavori che hanno analizzato la QdV non solo nelle epilessie farmaco-resistenti, ma anche nelle singole crisi.
- Epilepsy and quality of life in adults: A review of instruments (89): è la review più completa, che ha rivisitato 35 aa di letteratura. Classifica i diversi tipi di studi effettuati sulla QdV ed i tipi di strumenti (questionari) che la valutano.
- Quality of life in children with epilepsy: A review (90): come sopra, ma per l'infanzia.
- Quality of life in medication-resistant epilepsy: the effects of patient's age, age at seizure onset, and disease duration (91). 99 pazienti con epilessia farmaco-resistente, sottoposti al QOLIE-89, Profile of Mood States, and Adverse Events Profile: si segnala il modesto impatto dell'età d'inizio e durata di malattia sulla QdV (rispetto al tono dell'umore, che ha un peso molto maggiore).
- Quality of life after extratemporal epilepsy surgery: A prospective clinical study (92). Studio su 23 pazienti, sottoposti a QOLIE prima e a 2 aa dall'intervento. La QdV è in generale migliore nella fase post-chirurgica rispetto alla pre-chirurgica, indipendentemente dalla presenza o meno di crisi.

- Life 12 years after temporal lobe epilepsy surgery: a long-term, prospective clinical study (92): studio clinico longitudinale prospettico su 63 pazienti sottoposti a chirurgia per TLE. QdV valutata nel pre-chirurgico, a 6 mesi, 2 anni e 12 anni post-chirurgia. La QdV L è migliore in tutti i momenti del follow-up., rispetto al pre, ed è migliore nei pazienti liberi da crisi rispetto ai pazienti non liberi da crisi. Vantaggi: lungo periodo di follow-up.; dimostrazione che la QdV è sempre migliore dopo la chirurgia, indipendentemente dalla presenza di crisi o meno, rispetto al periodo pre-chirurgico.
- Postoperative quality of life outcome and employment in patients undergoing resection of epileptogenic lesions detected by magnetic resonance imaging (93). Studio che valuta il miglioramento della QdV in 30 pazienti con epilessia farmaco-resistente sottoposti a chirurgia (follow-up.: 10-14 anni). Il miglioramento della QdV post-chirurgia sembra dipendere dal controllo delle crisi, dal tipo di lesione epilettogena e dal sito della lesione (QdV migliore nella resezione temporale ed extratemporale di lesione corticale non displasica, rispetto a resezione extratemporale di lesione corticale displasica).
- Improvement of quality-of-life following resective surgery for temporal lobe epilepsy: results of patient and family assessments (94). QdV valutata in circa 90 pazienti (e loro famiglie) sottoposti a chirurgia per TLE. La QdV migliora dopo chirurgia: tuttavia, i pazienti operati ad età più avanzate riportano miglioramenti meno significativi rispetto a quelli operati più giovani (la chirurgia avrebbe un impatto maggiore nel migliorare la QdV se effettuata prima che si instaurino degli handicap sociali).
- Long-term follow-up of patients treated surgically for medically intractable epilepsy: results in 291 patients treated at Mayo Clinic Rochester between July 1972 and March 1985 (95). 291 pazienti sottoposti a chirurgia per epilessia farmaco-resistente: i pazienti hanno riportato un miglioramento nelle attività della vita quotidiana e della QdV dopo chirurgia. Rispetto alla fase pre-chirurgica riferivano una maggiore probabilità di ottenere la licenza di guida, meno incidenti alla guida dell'auto, meno cadute e traumatismi. Limiti: questionari inviati per posta e interviste telefoniche.

Impatto economico

Sebbene la chirurgia resettiva si sia dimostrata efficace nel controllo dell'epilessia farmaco-resistente, la sua effettuazione comporta costi considerevoli, che sono stati stimati in termini di workup e trattamento in un range compreso tra \$25.000 e \$100.000 (dati 1990) (96). Due studi di costo-utilità (96;97) hanno stimato il costo/QALY della lobectomia temporale per l'epilessia non trattabile (Tabella 7) . Il primo ha stimato, mediante un modello di Markov, che la lobectomia fornisce 1,1 QALY in più rispetto alla terapia farmacologica tradizionale ad un costo aggiuntivo di \$29.800; il rapporto costo/QALY è stato di \$27.200, valore confrontabile con quello di altri interventi, quali artroplastica del ginocchio (\$16.700/QALY) (96). Allo stesso modo, il costo/QALY stimato nel lavoro di Langfitt era di \$15.581 (97). Nello studio di Wiebe, il modello a lungo termine ha stimato i costi diretti di una ipotetica coorte di 100 pazienti trattati con chirurgia oppure con terapia medica (98). I costi nel gruppo di intervento erano sostanzialmente superiori nel primo anno, ma eguagliavano i costi della terapia medica ad 8,5 anni, divenendo successivamente meno costosi. A 35 anni, il costo diretto sanitario era di \$10.700 nel gruppo in terapia medica e \$8.200 nel gruppo chirurgico. Più recentemente, Langfitt ha valutato le variazioni di costo dopo il controllo dell'epilessia mediante chirurgia (97). I dati di costo di 68 soggetti sottoposti a lobectomia temporale sono stati valutati su un orizzonte temporale di 2 anni, suddividendo il

campione in tre gruppi: soggetti senza chirurgia, soggetti con crisi persistenti dopo intervento, soggetti liberi da crisi dopo l'intervento. I costi totali diminuivano del 32% a 2 anni dalla chirurgia in seguito alla riduzione di utilizzazione dei FAE e dei ricoveri; i costi rimanevano invariati nei pazienti persistenti, con o senza la chirurgia. A 18 e 24 mesi, i costi erano \$2.068-\$2.094 nei pazienti persistenti vs \$582 nei pazienti liberi da crisi (97). In tutti gli studi, numerosi parametri sono stati sottoposti ad analisi di sensibilità, quali lo stato clinico del paziente nel periodo postoperatorio, i costi di follow-up, la sua qualità della vita, i valori di mortalità.

Tabella 7: analisi economiche dei trattamenti chirurgici dell'epilessia

Studio	Langfitt 1997 (97)	King 1997 (96)	Wiebe, 1995 (98)
Tipo	costo-utilità	costo-utilità	costo-utilità
Trattamenti confrontati	chirurgia, terapia medica	chirurgia, terapia medica	chirurgia, terapia medica
Pazienti	Epilessia complessa parziale complessa farmacoresistente	epilessia del lobo temporale farmacoresistente	epilessia farmacoresistente, adulti
Percorso di trattamento	valutazione pre-chirurgica seguita da chirurgia o terapia medica continuativa	valutazione pre-chirurgica seguita da chirurgia o terapia medica continuativa	valutazione pre-chirurgica seguita da chirurgia o terapia medica continuativa
Costi misurati	valutazione chirurgica, trattamento di routine	valutazione chirurgica, trattamento di routine	valutazione chirurgica, trattamento di routine
Misure di esito	QALY	QALY	N° di pazienti liberi da crisi
Orizzonte temporale	lifetime	lifetime	35 anni
Metodo di studio	modello basato su dati di database e letteratura	modello basato su dati di database, panel di esperti, e letteratura	modello basato su dati di database, panel di esperti, e letteratura
Risultati	\$15.581/QALY per chirurgia	\$27.200/QALY per chirurgia	\$108.238 per chirurgia, 680.290 per terapia medica per paziente libero da crisi

7 TRATTAMENTO MEDIANTE STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO

La stimolazione vagale costituisce un'alternativa terapeutica chirurgica disponibile per i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico curativo – circa il 40% dei pazienti farmaco-resistenti - oppure che rifiutano di sottoporsi ad un intervento di chirurgia resettiva (99). La stimolazione vagale, sebbene non costituisca un trattamento curativo per l'epilessia, riduce la frequenza delle crisi con un meccanismo di stimolazione del nervo vago (5).

VNS: caratteristiche tecniche del dispositivo

- ✓ Denominazione del dispositivo: Vagus Nerve Stimulation (Cyberonics, Inc.)
- ✓ Classificazione nazionale: J020301 (neurostimolatori per la terapia non chirurgica dell'epilessia farmaco-resistente); J020380 (neurostimolatori vagali – accessori)
- ✓ Classe di rischio (D.L.vo 46/97): (D.L.vo 46/97): III (classificato come Active Implantable Medical Device negli Stati Uniti)
- ✓ Certificazioni:
 - Approvazione FDA: luglio 1997
 - Approvazione EU: giugno 1994
- ✓ Prezzo medio di vendita: € 21.000 (+ IVA 4%)

Descrizione e funzionamento

Il dispositivo VNS consiste di un generatore di impulsi impiantabile, di un sistema di elettrodi e di un programmatore esterno che si utilizza per il settaggio della stimolazione. Il generatore di impulsi è un dispositivo impiantabile, multi-programmabile che eroga corrente elettrica al nervo vago. Il generatore di impulsi è allocato in un contenitore ermetico al titanio ed è alimentato da una batteria. Gli impulsi elettrici sono trasmessi dal generatore al nervo vago tramite gli elettrodi. Gli elettrodi ed il generatore costituiscono la parte impiantabile del sistema VNS. Il sistema di programmazione esterno comprende una bacchetta programmabile, il software di programmazione Model 250, e un computer compatibile. Il software permette al medico mediante la bacchetta programmabile posizionata sul generatore di impulsi, di identificare e di cambiare il settaggio del dispositivo.

I risultati attesi dalla stimolazione sono la riduzione della frequenza delle crisi nei pazienti adulti e nei pazienti in età pediatrica farmaco-resistenti, in aggiunta alla terapia medica.

Il dispositivo è impiantato con un intervento chirurgico effettuato in anestesia generale durante il quale viene effettuata una incisione trasversale a livello della membrana cricotiroidea accanto al ponte anteriore del muscolo sternocleidomastoideo sinistro (99). La dissezione è effettuata medialmente al muscolo sternocleidomastoideo ed il nervo vago cervicale inferiore è identificato in una cavità posteriore alla carotide: sono isolati tre centimetri del nervo per l'applicazione degli elettrodi stimolanti. Successivamente, il generatore di impulsi è posizionato in una tasca ricavata a livello sottocutaneo infraclavicolare e connesso agli elettrodi. Infine, gli elettrodi bipolari ad elica sono posizionati intorno al nervo vago. La stimolazione può iniziare immediatamente dopo l'intervento chirurgico quando il paziente è ancora

anestetizzato oppure successivamente(100).In ogni caso, l'intensità di stimolazione è aumentata sulla base dell'efficacia e della tollerabilità del soggetto.

VNS: efficacia e sicurezza

La più aggiornata ricerca di letteratura sulle evidenze cliniche di VNS nell'epilessia farmaco-resistente è dell'Oregon Health&Science University (101). Essa è stata pertanto ripresa in questo report, non soltanto perché completa, ma anche perché condivisa nel metodo di ricerca ed analisi dal Team di Lavoro.

La ricerca di letteratura sul dispositivo VNS è stata effettuata sulle banche dati PreMEDLINE; MEDLINE, Embase, HealthStar, Current Contents e Cochrane, sul periodo 1985-2007 e su MEDLINE e EMBASE dal 2007 a giugno 2009. I termini di ricerca erano *Vagus nerve stimulation, vagal stimulation, OR VNS combinate con epilepsy OR seizures*. La ricerca è stata limitata agli studi su esseri umani pubblicati in lingua inglese.

In generale, sono stati esclusi gli studi su un campione inferiore ai 10 soggetti e gli studi retrospettivi; è stata fatta un'eccezione per gli studi non randomizzati, placebo-controllati su sottopopolazioni particolari di pazienti [studi pilota su VNS in pazienti pediatriche o anziani o affetti da Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS)] o retrospettivi con un campione maggiore di 50 soggetti.

I criteri di inclusione dei lavori comprendevano gli studi peer-reviewed:

- in popolazioni di adulti e bambini affetti da epilessia non trattabile con la sola terapia farmacologica;
- con interventi di inserzione del dispositivo VNS utilizzato insieme alla terapia farmacologica;
- con confronti: falso VNS (bassa stimolazione), FAE, resezione chirurgica;
- con esiti clinici: gravità delle crisi, durata, frequenza, qualità della vita, complicanze.

Inoltre, è stata valutata la qualità degli studi mediante il metodo GRADE (Appendice 1) ; tuttavia ogni singolo studio poteva essere 'sottograduato' dagli Autori in seguito alla presenza di limiti metodologici.

Sono stati selezionati una metanalisi (102) e 39 studi selezionati e discussi in questo lavoro, di cui 2 RCT (103-106), 4 studi controllati non randomizzati (107-110) e 33 studi non controllati (111-143); i dettagli sono disponibili in una tabella riassuntiva (Tabella 26) riportata in Appendice 3. Numerose revisioni sistematiche sono state identificate ma escluse da un'analisi più dettagliata perché non avrebbero fornito ulteriori elementi conoscitivi oppure non corrispondevano ai criteri di inclusione.

Le prime evidenze sono riscontrabili in una serie (da #E01 a #E05) di studi clinici sponsorizzati da Cyberonics:

- #E01 ed #E02: studi di piccole dimensioni, prospettici, in singolo cieco, pazienti-controllati (134;140;141);
- #E03 ed #E 05: RCT di grandi dimensioni, in cieco, controllati, tra VNS a bassa e VNS ad alta stimolazione (103;105;106;112;116;137).
- #E04: studio non controllato, in aperto, di uso compassionevole (124);
- #E05: estensione di un anno, in aperto, del trial #E05 (111;115;124).

I pazienti arruolati in questi studi sono stati successivamente inclusi nei registri implementati da Cyberonics; in particolare i dati degli studi #E01 ed #E05 sono stati analizzati retrospettivamente per specifiche sottopopolazioni (130;131;139).

Le evidenze di efficacia sul dispositivo sono ricavate da studi che hanno coinvolto da 13 a 454 pazienti, da dati di registro riguardanti fino a 4.743 pazienti affetti da sindromi epilettiche farmaco-resistenti e da uno studio retrospettivo

(n=1.819) di incidenza di sindrome di morte improvvisa non spiegabile in epilessia (SUDEP - *sudden unexplained death syndrome in epilepsy*). La maggior parte dei pazienti era affetto da crisi parziali con o senza generalizzazione; minori evidenze sono state riscontrabili in pazienti con crisi generalizzate, LGS o altre sindromi epilettiche. Il termine 'resistente alla terapia farmacologica' era generalmente usato negli studi per soggetti che avevano almeno sei crisi al mese durante la terapia medica; questi pazienti non erano candidabili alla resezione chirurgica oppure avevano subito tale intervento con insuccesso. L'impianto del dispositivo VNS a livello sottocutaneo avveniva con un intervento chirurgico, a due settimane dal quale i parametri di stimolazione venivano aggiustati per ogni paziente. L'efficacia della VNS è stata valutata fino a 10 anni dall'impianto. La misura di esito più comune negli studi era il cambiamento nella frequenza delle crisi, espressa come riduzione media o mediana del numero di crisi. Pazienti con una riduzione >50% erano spesso definiti 'responder'. Tuttavia, sono stati valutati come migliori gli studi che riportavano anche la percentuale di pazienti che raggiungeva un beneficio maggiore, e.g. $\geq 70\%$ di riduzione della frequenza.

Effetti della VNS sulla frequenza delle crisi

Efficacia della VNS nelle crisi parziali

La metanalisi della Cochrane, che includeva RCT su adulti e bambini con crisi parziali resistenti ai farmaci, riportava un OR (Odds Ratio) globale per la riduzione del 50% nella frequenza delle crisi pari a 1,93 per il confronto tra alta e bassa stimolazione di VNS (IC 95% 1,11-3,35) (102).

I due RCT, #E03 (103;104;106) ed #E05 (105) valutavano l'effetto della VNS sulla riduzione della frequenza delle crisi, sebbene sul breve follow-up di 14 settimane. Lo studio #E05 era particolarmente valido perché effettuato a basse stimolazioni di VNS (al di sotto della soglia richiesta per VNS), che fungono da 'controllo'; fatto questo molto rilevante perché il dispositivo impiantato è sentito dal paziente e questo potrebbe inficiare la validità dello studio. In entrambi gli RCT, VNS riduce la frequenza: nello studio #E03 la riduzione è del 24,5% nel gruppo alta stimolazione verso 6,1% nel gruppo bassa stimolazione ($P=0,01$); nello studio #E05, le riduzioni erano, rispettivamente, pari al 27,9% vs 15,2% ($P=0,04$). La percentuale di soggetti con una riduzione $\geq 50\%$ non era significativamente differente tra i gruppi di confronto nello studio #E05, ma lo era nello studio #E03, (31% nel gruppo attivo vs 13% nel gruppo controllo, $P=0,02$). Lo studio #E05 dimostrava anche che la riduzione $\geq 75\%$ differiva tra i due gruppi (10,6% nel gruppo attivo e 2% nel gruppo di controllo, $P=0,015$).

Le evidenze provenienti dai 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 può ottenere una riduzione della frequenza delle crisi di almeno il 50%; meno del 10% era libero da crisi. Gli studi a lungo termine hanno dimostrato che gli effetti di della VNS persistono anche a 10 anni di follow-up, con un aumento del beneficio nel tempo (111;115;122;123;130;132;136;144;145).

Efficacia di VNS sulle crisi generalizzate e nella LGS

Uno studio controllato non-randomizzato di confronto tra VNS (n=25) e callosotomia (n= 53) per il trattamento delle crisi generalizzate non ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i due bracci nella percentuale di soggetti che sperimentano una riduzione delle crisi $\geq 50\%$ e $\geq 80\%$ (109). Il metodo di analisi conteneva fattori confondenti quali la durata della malattia prima dello studio (che era maggiore nel gruppo VNS) e la diversa durata del follow-up (1,3 anni per VNS e 4,5 per l'intervento). Pertanto, questo studio non permette di trarre conclusioni definitive. Ulteriori evidenze

derivanti da studi non controllati nel trattamento delle epilessie con crisi generalizzate (112-114;118;124;129;142;143) e nella LGS (112;113;117;119;120;128;131;135;146) suggeriscono l'efficacia della VNS in queste patologie, sebbene la qualità degli studi sia limitata e la loro potenza non sufficiente a stimare l'entità del beneficio clinico.

Sicurezza della VNS

Sicurezza della VNS nelle crisi parziali

La metanalisi della Cochrane (102) riporta un OR per gli effetti indesiderati correlati all'alta stimolazione di VNS, nei bambini e adulti con epilessia resistente ai farmaci, pari a 4,5 per la raucedine e 2,65 per la dispnea; per gli effetti indesiderati correlati all'inserzione del dispositivo, raucedine (OR=4,74), tosse (OR=2,97) e parestesia (OR=6,36) erano gli eventi avversi principali; nessuna differenza statisticamente significativa è stata riportata per l'evento dolore (102). Infine, per gli effetti indesiderati verosimilmente correlati all'inserzione più stimolazione elettrica, gli OR erano 14,52 per la raucedine, 3,12 per la tosse, 5,40 per la dispnea, 3,83 per il dolore e 8,21 per la parestesia (102).

Limitatamente ai dati di sicurezza, i due RCT #E03 ed #E05 (103-106;116;137) riportano soltanto complicanze che si manifestano nel >5% (#E03) e >10% (#E05) dei pazienti. Tuttavia, questi risultati sembrano essere affetti da un limite: il gruppo di controllo è costituito da VNS a basse frequenza; pertanto, è possibile che alcuni o tutti gli eventi avversi siano correlati a VNS, ma che soltanto le alterazioni vocali e la dispnea siano più pronunciate nel gruppo ad alta stimolazione. I dati di sicurezza disponibili a 10 anni negli studi non controllati (111;112;115-117;119;121-123;126;130;131;133-137;139;142) 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 richiedevano, invece, una gestione specifica, quale il riposizionamento del dispositivo. I pazienti pediatrici sperimentavano eventi avversi simili a quelli degli adulti, e che miglioravano nel tempo (120;147). Evidenze da un ampio studio di coorte su 1819 pazienti dimostrano che VNS non aumenta la mortalità, espressa come SUDEP. La percentuale totale di decessi in questo studio era 4,1/1.000 pazienti con VNS vs 4,5/1.000 pazienti di una popolazione normale farmacoresistente. Infine, il tasso di mortalità decresceva da 5,5/1.000 durante i primi 2 anni dello studio fino a 1,7/10.000 per gli anni successivi (148).

Sicurezza della VNS nelle crisi generalizzate ed nella LGS

I dati di sicurezza in questa sottopopolazione provengono da un unico studio prospettico di VNS (n=53) vs callosotomia (n=25) in pazienti affetti da crisi generalizzate: la percentuale totale di eventi è maggiore nel braccio chirurgico (21%) rispetto al braccio VNS (8%); inoltre, le complicanze sono permanenti (tra cui osteomielite, difficoltà nell'andatura, decesso) nel primo caso, e transitorie (tra cui difetto nella batteria del dispositivo, infezione al sito di inserzione) nel secondo (109). 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 parziali (112;117;119;120;128;131;135;146).

In sintesi, i dati di sicurezza a 10 anni disponibili per la VNS riportano generalmente effetti collaterali (raucedine, tosse, dolore, dispnea), che si verificano durante la stimolazione e che scompaiono nel tempo al variare dei parametri di stimolazione. In alcuni casi, quale l'infezione al sito di inserzione, il dispositivo doveva essere rimosso o riposizionato. I

pazienti affetti da diverse sindromi epilettiche e tipi di crisi diverse, sperimentavano complicanze simili. Infine, i dati di mortalità non indicavano un incremento attribuibile alla VNS.

Efficacia della VSN in sottogruppi specifici di pazienti

L'efficacia della VSN in sottopopolazioni specifiche per età, risposta ai FAE e altre caratteristiche sono molto pochi: non vi sono evidenze circa il variare dell'efficacia e della sicurezza al variare delle caratteristiche dei pazienti. Di fatto, sono disponibili studi sui soggetti di età <12 anni (119;132;135), su adulti con più di 50 anni (139), su pazienti che avevano in precedenza subito un intervento chirurgico per l'epilessia (107), pazienti con QI<70 (103). I dati disponibili ad oggi supportano l'uso della VNS nei soli pazienti adulti (>12 anni) affetti da epilessia grave, resistente ai farmaci. In particolare, i dati di registro su 981 pazienti che avevano ricevuto l'impianto dello stimolatore vagale, dopo una precedente chirurgia invasiva, dimostrano che la VNS è più efficace nei soggetti che non avevano subito un precedente iter chirurgico (107). Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, gli studi solitamente riportano i dati dei bambini insieme ai dati degli adulti. Uno dei pochi lavori specifici è un vecchio studio pilota (119) che ha affermato un notevole vantaggio nell'uso della VNS – non accompagnato peraltro da effetti cognitivi - nel trattamento dei bambini (<12 anni) rispetto alla sola terapia farmacologica. Murphy et al (132) hanno, inoltre, riscontrato il medesimo beneficio clinico nei bambini di età <12 anni rispetto a quelli di età >12 anni. Un recentissimo studio (135) su 28 bambini tra i 2 mesi ed i 7 anni, affetti da diverse sindromi epilettiche, ha misurato, a 2 anni, una riduzione delle crisi del 53% per paziente ed una percentuale di soggetti tra il 67% ed il 100% che rispondono al trattamento con una riduzione della frequenza >50%. Inoltre, la VNS sembrava avere un effetto positivo sul sonno, sullo stato di attenzione, lo stato di allegria e la capacità di interagire con l'ambiente in generale. Un unico studio ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di VNS nei soggetti di età > 50 anni (121), con l'importante vantaggio per la popolazione anziana di non interagire con le terapie concomitanti. L'uso della VNS nei pazienti con epilessia con QI <70 è stato oggetto di un piccolo studio (n=40): a 2 anni, il 28% dei soggetti affetti da epilessia farmaco-resistente ha sperimentato una riduzione delle crisi maggiore del 50%, con un miglioramento generale della qualità di vita (103;121). Infine, non sono stati evidenziati fattori predittivi della risposta. Labar et al (106;121) osservarono che i pazienti affetti da crisi generalizzate, con una frequenza della crisi maggiore al baseline e quelli più anziani al momento di insorgenza della malattia, avevano una risposta migliore dopo la VNS.

Report di HTA

La ricerca sul sito del *Centre for Reviews and Dissemination del National Institute of Health Research* (www.crd.york.ac.uk accesso del 15/01/2010) e sul sito INHATA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment – www.inahta.org accesso del 15/01/2010) con le parole chiave “refractory epilepsy and VNS” ha riportato 4 report di HTA sul dispositivo VNS, la cui pubblicazione è compresa tra il 1998 ed il 2006 (149-152). Riportando per rilevanza i soli risultati del report di Corabian per l'Alberta Heritage Foundation for Medical Research, si evidenzia che l'interesse generale delle province canadesi al finanziamento della VNS è crescente, sebbene sia chiaro che la sua efficacia non sia generalizzabile a tutti i pazienti con epilessia farmaco-resistente e che essa dipenda da un uso a lungo termine (151).

Inoltre, da un controllo su un comune motore di ricerca (www.google.com accesso del 20/09/2009), sono stati aggiunti al precedente elenco, altri 3 report di HTA (101;153;154). Di seguito, vengono riportate le considerazioni conclusive dei più recenti provenienti dalle agenzie più qualificate.

HTA REPORT dell'Oregon Health&Science University (101): gli Autori concludono che le evidenze di migliore qualità riguardano i pazienti adulti affetti da epilessia parziale resistente ai farmaci, non candidabili alla chirurgia resettiva o con un insuccesso chirurgico alle spalle. Alcuni studi sembrano dimostrare anche che la risposta positiva perduri ed aumenti nel tempo, sebbene la loro qualità sia non sia elevata. Infine, nell'uso della VNS nella pratica clinica devono essere considerati globalmente i rischi ed i benefici della VNS verso la chirurgia resettiva. Ad oggi, non vi sono abbastanza studi che confrontano direttamente questi due approcci terapeutici.

HTA REPORT del Commonwealth Department of Health and Aging, Australia (153): il Medical Services Advisory Committee ha concluso che l'uso della VNS è ragionevolmente sicuro nei pazienti adulti; tuttavia, le evidenze di efficacia reale ed il beneficio netto sono risultate insufficienti nei pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente. A causa all'incertezza del beneficio clinico non è stata eseguita alcuna analisi economica formale. Il Comitato raccomanda che i fondi pubblici destinati alla VNS rimangano invariati.

HTA REPORT del National Institute For Health and Clinical Excellence, Regno Unito (154): le evidenze attualmente disponibili sembrano adeguate per supportare l'uso della stimolazione vagale nei bambini, sotto stretto controllo specialistico e con la necessità di un consenso informato sul beneficio non prevedibile del trattamento. Le evidenze dimostrano efficacia nella riduzione delle crisi, ma sono più incerte nella qualità della vita e richiedono, per questo aspetto, ulteriori ricerche.

VNS: impatto etico e qualità della vita

Effetti della VNS sulla Qualità della Vita

Una pletera di studi ha valutato gli effetti di VNS sulla Qualità Di Vita (QDV) (90;92;93;95;97;99;103;108-111;114;115;118;121;125;128), utilizzando strumenti di provata validità ed affidabilità, non specifici e specifici per l'epilessia, quali l'ESI-55 (Epilepsy Surgery Inventory-55). I lavori hanno valutato parametri eterogenei, i cui risultati non possono essere confrontati.

Effetti della VNS sulla qualità della vita nelle crisi parziali

Nello studio #E03, la QDV è stata misurata in un limitato sottogruppo di pazienti, mediante una scala analogica di 100 mm, secondo quanto riportato da pazienti, caregiver e investigatori (in cieco rispetto al trattamento) (86;88). Sebbene, i dati completi non siano riportati, una differenza statisticamente significativa è dimostrata soltanto per le misure degli investigatori. Inoltre, lo studio è affetto da grosse limitazioni, quali il follow-up di sole 14 settimane e l'uso di una scala analogica, che non permette di verificare quali siano i domini in cui maggiormente la QDV difetti.

Un'ampia analisi retrospettiva (107) dei dati di registro su 4.743 pazienti - di cui 921 sottoposti a chirurgia resettiva prima della VNS ed i restanti 3.822 non operati in precedenza - ha valutato la QDV dalle risposte dei clinici: a 3 mesi, si registrava un miglioramento statisticamente significativo in tutti i domini (attenzione, comunicazione verbale, memoria, risultati professionali/scolastici, umore, stato di salute postcritico) per i pazienti che avevano subito in precedenza un intervento intracranico. Tuttavia, a 24 mesi le differenze rimanevano nel solo dominio dell'attenzione. La robustezza di

questo studio, infine, è inficiata dalla scarsità del campione nel gruppo dei pazienti chirurgici e dall'uso di un unico strumento di misurazione (107).

Un recente studio prospettico, non-randomizzato, controllato, di confronto tra pazienti con VNS (n=16), in terapia medica (n=9) e dopo intervento chirurgico (n=10), ha riportato miglioramenti della QDV rispetto al baseline (misurata mediante il QOLIE-89 ed il MOQ-SA) in tutti i gruppi, senza tuttavia, differenze statisticamente significative - d'altro canto, queste ultime non sarebbero state evidenziabili a causa della scarsità del campione (108). Nello studio prospettico, non randomizzato, controllato di Sherman (92), la QDV è rimasta invariata rispetto al baseline nella maggior parte di pazienti; è migliorata del 33% (ICNDS instrument) e del 14% (Global QOL instrument) nel solo gruppo VNS, ma senza differenze significative. Inoltre, non vi erano differenze tra responders (riduzione della frequenza delle crisi di almeno il 50%) e non responders. Tuttavia, l'intero impianto dei risultati è limitato dalla grandezza del campione (n=53) e dal fatto che la QDV del gruppo di controllo al baseline fosse migliore di quella del gruppo VNS.

Numerosi gli studi non controllati, che, utilizzando strumenti differenti, non permettono alcuna generalizzazione dei risultati (93;95;97;99;103;108;111;115;118;121).

Le evidenze nei pazienti affetti da epilessia generalizzata (143) o LGS provengono da studi non controllati (109;110;128): ad eccezione del dominio 'umore', la VNS non migliora la QDV in due degli studi sui pazienti con LGS(128;129), mentre un solo studio riporta un miglioramento a 6 mesi (146). In generale, la VNS migliora la QDV in numerosi studi (128) tuttavia, soprattutto negli studi con un campione troppo piccolo (95;111;115), i cambiamenti non sono significativi oppure riguardano soltanto uno - due domini.

In sintesi, si può concludere che le evidenze cliniche indicano la VNS riduce di almeno il 50% la frequenza delle crisi epilettiche nel 21%-75% dei soggetti. Il beneficio del trattamento può persistere a 10 anni di follow-up. Adulti e bambini di età maggiore di 12 anni possono egualmente beneficiare del trattamento. La maggior parte degli studi include pazienti affetti da un'ampia tipologia di sindromi epilettiche associate a crisi parziali non trattabili classificate come semplici, complesse o secondariamente generalizzate. Evidenze limitate sono disponibili per le crisi generalizzate, LGS e altre sindromi epilettiche. I risultati dei numerosi studi sulla QDV indicano un miglioramento in alcuni pazienti, ma l'entità specifica ed il tipo di miglioramento sono inconsistenti tra gli studi. In campioni di piccole dimensioni, i miglioramenti non erano significativi o limitati ad uno - due domini. In generale, la qualità degli studi è limitata e la loro potenza non consente di stimare l'entità del beneficio in modo chiaro; pertanto, ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per poter trarre conclusioni definitive.

VNS: impatto economico

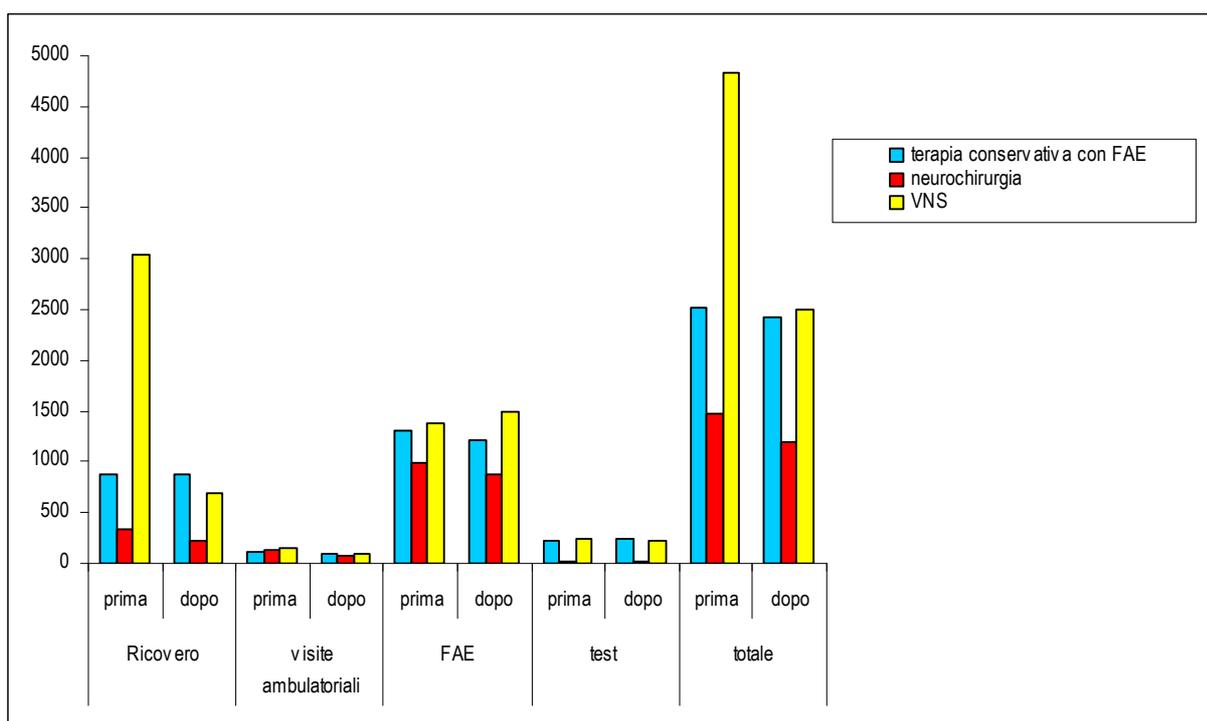
Studi economici europei hanno mostrato che la VNS è un trattamento vantaggioso nella prospettiva del terzo pagante e costo-efficace nella prospettiva della società (101).

In uno studio pilota su 20 pazienti farmacoresistenti non candidabili alla chirurgia resettiva, la VNS ha migliorato gli esiti riducendo il costo diretto sanitario (farmaci, visite, ricoveri, test di laboratorio, inserzione del dispositivo) annuo di \$ 3.000 in media (100). In particolare, sul follow-up di 26 mesi di trattamento, la frequenza delle crisi si era ridotta da 14/mese nei pre-impianto a 9/mese nel post-impianto. Il numero ed il dosaggio dei FAE è rimasto sostanzialmente invariato, così come gli effetti collaterali sono stati sostanzialmente tollerabili e non hanno comportato alcuna variazione dei parametri di stimolazione nel tempo. Il costo diretto totale per paziente pre-impianto era di \$6.700 circa e di \$3.600 post-impianto

(155), sebbene questi risultati non siano generalizzabili, Successivamente, Ben-Menachem et al (156) hanno riportato un risparmio dei costi ospedalieri pari a \$3.000 per paziente per anno analizzando i costi diretti ospedalieri in 43 pazienti farmacoresistenti nei 18 mesi precedenti e 18 mesi seguenti l'inserzione del dispositivo (156). I costi ospedalieri si sono ridotti sia nel gruppo dei pazienti responder alla VNS (con una riduzione delle crisi $\geq 25\%$), sia nei non responder (riduzione delle crisi $< 25\%$). In questi ultimi, i ricoveri in terapia intensiva risultavano ridursi da 6 a 0 con una degenza media da 24 a 0 giornate; inoltre, le visite di pronto soccorso di sono ridotte del 50% (da 8 a 4) e i ricoveri da 16 a 5, con una riduzione delle giornate di ricovero da 122 a 28 (156) Di conseguenza, i costi di terapia intensiva si sono annullati dagli iniziali \$ 45.000, i costi del pronto soccorso da \$4.000 a \$2.000, il costo della degenza da \$45.750 a \$10.500 (156). Nei responders, si è ugualmente osservata una riduzione del consumo di risorse di terapia intensiva, pronto soccorso e giornate di degenza: rispettivamente, i costi sono passati da \$1.875 a 0, da \$9.000 a \$7.000, da \$105.375 a \$10.875.

Boon ha condotto nel 2002 uno studio prospettico confrontando, prima e dopo la decisione terapeutica, i costi diretti sanitari su 2 anni, in tre differenti alternative (politerapia con FAE, chirurgia resettiva, VNS) di trattamento dell'epilessia farmacoresistente, misurando anche le variazioni nella frequenza della crisi, nel dosaggio di FAE, nei ricoveri, nelle risorse ambulatoriali (157). Il numero medio di crisi parziali complesse decresce da 12 a 9 per mese nel gruppo in trattamento conservativo con FAE (gruppo 1), da 17 a 2,3 nel gruppo in neurochirurgia (gruppo 2) e da 21 a 9,3 nei soggetti in VNS (gruppo 3). Come si vede in Figura 2, anche i costi decrescono, tuttavia la variazione è più evidente nel gruppo VNS: rispettivamente i costi decrescono da \$2.500 a \$2.400 nel primo in terapia farmacologica, da \$1.44 a \$1.200 nel gruppo in chirurgia ed infine da \$4.800 a \$2.500 nel gruppo VNS (157). La variazione è statisticamente significativa tra il primo (χ^2 test, $p=0,0007$) ed il secondo gruppo (χ^2 test, $p=0,0036$), nessun differenza staticamente significativa è stata riportata tra il secondo ed il terzo gruppo (χ^2 test, $p=0,387$) (157).

Figura 2: costi medi diretti sanitari di un paziente con epilessia farmacoresistente trattato con Farmaci AntiEpilettici (FAE), chirurgia e impianto di VNS (157)



Un' analisi costo-efficacia implementata durante uno studio clinico su soli 19 bambini affetti da Sindrome di Lennox, ha stimato costi diretti ed indiretti sui 6 mesi precedenti e successivi all'impianto di VNS. A fronte di una riduzione delle crisi (il 25% dei soggetti ha sperimentato una riduzione di almeno il 50%) dopo l'impianto di VNS, è stata riportata anche una riduzione in tutte le tipologie di costo, sebbene essa sia statisticamente significativa soltanto nei costi diretti sanitari associati alla ergoterapia, nei costi diretti non sanitari e nei costi indiretti attribuiti al numero di giornate con funzionalità sub-ottimale (127). Escludendo i costi del dispositivo, il risparmio tra il pre- ed il post impianto è totale a €2.900 circa in termini di costi diretti ed indiretti. Se si includono i costi di VNS, il rapporto costo-efficacia era di €17 per ogni crisi evitata (127).

Nel 2003, Forbes ha pubblicato uno studio di costo-utilità (158) nella prospettiva del servizio sanitario inglese, aggiornato recentemente i dati in una lettera pubblicata su Seizure (159). Utilizzando una metanalisi di studi randomizzati controllati sulla VNS, gli Autori hanno stimato che per ogni sei pazienti sottoposti a VNS, un soggetto sperimenterebbe una riduzione della frequenza di almeno il 50%; i dati di costo sono stati ricavati dalla letteratura, mentre le stime di utilità sono state desunte da una dalle risposte di 42 pazienti mediante la tecnica del time-trade-off e del questionario EQ-5D (158). Il miglioramento dell'epilessia comporta un risparmio di circa £750/anno; il valore di utilità espresso dai pazienti che hanno completato il time-trade-off è stato di 0,285 a fronte di una riduzione delle crisi pari al 50%. Per un programma di 6 impianti, il modello ha stimato (ipotizzando una durata media del dispositivo pari a 5 anni) un costo per QALY (Quality Adjusted Life Years – anno di vita aggiustato per la qualità) di circa £28.900. All'analisi di sensibilità, il costo/QALY migliorava (£5.000 circa) se il numero di impianti da effettuare per ottenere una riduzione del 50% delle crisi scendeva a tre e peggiorava fortemente (£63.000) se l'utilità scendeva a 0,167 (come stimato dall'EQ-5D) (158). Infine, il modello ha stimato che il costo/QALY è influenzato anche dalla durata di vita del dispositivo (se di 4 anni il costo/QALY diventa £36.000) e dal suo costo (se decresce del 10% il costo/QALY scende a £26.600). La possibilità di allungare la durata della batteria del dispositivo a 6, ed anche realisticamente ad 8 anni, e la disponibilità di dati di efficacia dagli studi E01, E02, E03 ed E04 (che ha fatto scendere il numero di pazienti da impiantare a 2), ha permesso di ipotizzare un miglioramento del costo/QALY, che scende £4.400-£3.000 (159).

L'utilizzazione del dispositivo VNS ha un effetto positivo sul consumo di risorse sanitarie e quindi sulla riduzione dei costi di gestione del paziente farmacoresistente (160). Uno studio americano ha analizzato retrospettivamente i dati di 138 pazienti a cui era stato impiantato il dispositivo VNS confrontando il consumo di risorse nei primi trimestri dell'anno precedente l'impianto e nei successivi 48 mesi. Il numero di visite di pronto soccorso, di ricoveri nonché la durata della degenza si riducono significativamente, a cominciare dal primo trimestre dopo l'impianto. Per i primi due quadrimestri dopo l'intervento, il numero medio di visite ambulatoriali era significativamente superiore rispetto a quello dei primi due quadrimestri precedenti l'intervento; tuttavia, la media era di 12,2% inferiore entro il quarto quadrimestre del primo anno dopo la stimolazione ed era significativamente inferiore a cominciare dal primo quadrimestre del secondo anno ($P=0,0017$) e a continuare fino al termine dello studio (160).

Valore economico del recupero di produttività

A livello mondiale, l'epilessia ha contribuito nell'anno 2000 con più di 7 milioni di DALY (*disability-adjusted life-years*) al peso globale delle malattie. Sembra che circa il 90% del peso globale dell'epilessia sia attribuibile ai paesi in via di sviluppo e più della metà nel 39% della popolazione che vive nei paesi con il più alto rischio di mortalità prematura e livelli di reddito inferiore. Di fatto, si evidenzia un gradiente di età, con la maggior parte dei decessi legati all'epilessia e delle disabilità nei bambini e negli adolescenti che si verificano proprio nei paesi sottosviluppati (161). Nelle fasce di età più alte, la percentuale decresce a causa della migliore sopravvivenza negli adulti che vivono nei paesi più sviluppati (161).

Gli studi di costo della malattia hanno stimato prevalentemente i soli costi diretti, cosicché si hanno pochissime informazioni sull'impatto dell'epilessia in termini di costo sociale, quale perdita di produttività del paziente o del caregiver, pensionamento o mortalità prematuri, questo aspetto riguarda anche la neurochirurgia e l'impianto di VNS nei pazienti con epilessia farmacoresistenti (162).

Un modello ha stimato i costi indiretti a lungo termine di 100 pazienti ipotetici trattati chirurgicamente oppure con terapia medica (162). Su un orizzonte temporale di 40 anni, il gruppo in terapia medica ha costi più elevati, mentre i maggiori costi iniziali della chirurgia vengono ammortizzati entro la prima decade dall'intervento, conseguentemente alla presenza di pazienti che rimangono liberi da crisi (162).

Un unico studio americano sulla VNS ha stimato il tempo speso per la gestione della patologia, e di conseguenza sottratto al lavoro, su 138 pazienti durante il primo anno dall'impianto del dispositivo (160). Il numero di giornate di lavoro perse a seguito della malattia si è significativamente ridotto da 3,67 a 1,04 ($P=0,002$, T Student test) ed il tempo medio speso per la gestione della malattia è sceso da 352,6 a 136,1 minuti per settimana ($P<0,001$) (160). La valorizzazione del recupero di 2,63 giornate di produttività medie per paziente a seguito dell'impianto di VNS genera un recupero di €275 per paziente. Anche in questo caso la valorizzazione è il PIL medio pro-capite (€22.995) come riportato dal Fondo Monetario Internazionale (World Economic Outlook Database) per il 2009, ripartendo questo dato su 220 giornate lavorative.

La stima del costo di gestione di un paziente affetto da epilessia farmacoresistente è stata effettuata sulla base dei dati provenienti da 6 centri di cura specialistici. Questi centri sono stati scelti sulla base della loro ubicazione in Regioni di riferimento a livello nazionale e sulla base del loro livello di specializzazione nell'effettuazione della diagnostica e degli interventi di chirurgia per l'epilessia ed impianto di stimolatore vagale. Il differente livello di specializzazione dei centri partecipanti si evidenzia nella numerosità delle procedure effettuate, come riportato in Tabella 8. Tutti i centri eseguono in media 50 ricoveri per la valutazione pre-chirurgica del paziente con epilessia, mentre la fase diagnostica invasiva, con impianto degli elettrodi intracerebrali (Stereo-EEG), è effettuata dalle sole Aziende Ospedaliere (AO) Gemelli e Niguarda, con una media di 14 procedure/anno per paziente con epilessia farmacoresistente. Gli interventi neurochirurgici e di impianto di stimolatore vagale sono effettuati, rispettivamente, nelle AO Gemelli, Niguarda, Ospedale-Bellaria e IRCCS-Besta (in media 29 procedure chirurgiche) e AO Gemelli e Ospedale-Bellaria e IRCCS-Besta (in media 8 procedure). Si è scelto di stimare il costo di gestione del bambino affetto da epilessia farmacoresistente per il solo centro Niguarda per la rappresentatività del campione, anche se anche in altri centri si effettua lo studio pre-chirurgico e la chirurgia in questa fascia di età. La numerosità di questo centro è di 20 ricoveri per valutazione pre-chirurgica, 10 ricoveri di fase invasiva, 37 procedure di chirurgia dell'epilessia. Non è stato stimato il costo della fase di impianto della VNS nel soggetto in età pediatrica.

Il costo medio per paziente è stato, pertanto, stimato tenendo conto dei dati forniti dai soli centri partecipanti alle singole fasi ed è stato calcolato come somma del costo delle singole fasi stesse.

Tabella 8: numero di procedure pre-chirurgiche e chirurgiche sull' adulto affetto da epilessia farmacoresistente effettuate presso i centri partecipanti negli ultimi 12 mesi

	Policlinico Gemelli	AO San Paolo	IRCCS Besta	AO Niguarda	Clin. Neurologica	Osp. Bellaria	media	totale
	N°	N°	N°	N°	N°	N°	N°	N°
Ricoveri di valutazione pre-chirurgica	20	25	75	75	23	80	50	298
Procedure chirurgiche diagnosi invasiva	4	-	-	24	-	-	14	28
Procedure neurochirurgiche	7	-	18	75	-	15	29	115
Procedure di impianto della VNS	10	-	10	-	-	3	8	23

Raccolta del consumo di risorse sanitarie e valorizzazione dei costi unitari

La tecnica di microcosting bottom-up parte da una dettagliata raccolta dei dati di consumo di risorse e di costo pieno: più dettagliata e verosimile è questa ricerca, più il costo pieno stimato per l'Ospedale si avvicina al dato reale. A tal scopo, è stata preparata, in collaborazione con il Team dei clinici, una scheda raccolta dati (Appendice 4), identica per adulti e bambini, suddivisa nelle diverse fasi di gestione (diagnostica non invasiva, invasiva, intervento di neurochirurgia o di impianto di VNS, follow-up per ciascun intervento) e, all'interno di ogni fase, è stata individuata la singola fase del processo, quale per esempio l'intervento in sala operatoria, la degenza in neurologia/neurochirurgia e la rianimazione. Per ogni fase, sono state identificate e stimate le seguenti risorse sanitarie dirette: farmaci, dispositivi medici specifici per tipo di intervento, elettrodi, tempo dedicato dal personale medico e paramedico, giornate di degenza e ore di registrazione per le procedure video-EEG e video-EEG invasiva.

I costi pieni unitari sono stati forniti dal personale amministrativo dei Controlli di Gestione dei diversi Centri, relativamente a materiale sanitario di consumo (ove possibile) ed elettrodi, costo orario pieno di utilizzo di sala operatoria di neurochirurgia, costo aziendale del personale sanitario coinvolto nella gestione del paziente, costo della degenza in neurochirurgia/neurologia e in rianimazione per giornata di degenza e per letto occupato.

Il dettaglio di costo unitario dei materiali di consumo di sala operatoria e degli elettrodi è riportato in Appendice 5. Qualora, il dato non fosse stato reperibile dai Centri, si è provveduto ad inoltrare la richiesta alle aziende distributrici dei materiali di consumo e degli elettrodi e la valorizzazione è stata effettuata mediante i prezzi medi di mercato a livello nazionale.

Per la stima del costo della sala operatoria, al tempo di utilizzo effettivo di sala operatoria è stato applicato il costo pieno orario (al netto del costo dei materiali e del personale) fornito dai Controlli di Gestione e comprensivo dei costi strutturali, dei costi di ammortamento e di manutenzione, e dei costi indiretti di servizi di supporto sanitari (anestesia, farmacia..), di servizi alberghieri (riscaldamento, pulizia, utenze telefoniche..) e la quota relativa ai servizi generali d'azienda.

Allo stesso modo, il numero di giornate di degenza nei diversi tipi di reparto è stato moltiplicato per il costo pieno unitario del singolo centro.

Il costo unitario dei presidi per le videoregistrazioni è stato riferito, per tutti i centri (a seconda del marchio del macchinario utilizzato) ad un modello Micromed e Nihon Kodhen a 128 canali (soltanto due centri utilizzano un apparecchio a 32 canali, il cui prezzo è assimilabile, secondo quanto riportato dalle aziende distributrici, al modello considerato nell'analisi), comprensivo di apparecchio, testine, postazione di lettura, server e software, stimolatore luminoso, sistema video monitoraggio/stazione di revisione a distanza; è stato inoltre incluso il costo di manutenzione ed l'ammortamento su 8 anni e ricavato un costo unitario orario del macchinario, considerando il numero di procedure svolte dal centro nell'ultimo anno ed il numero di macchinari, fissi o mobili, presenti per centro e considerando che le macchine siano sempre attive 24h/24h su 220 giornate lavorative (dettagli in Appendice 5).

Il tempo dedicato dal personale sanitario alla gestione globale del paziente è stato valorizzato utilizzando i dati forniti dal Controllo di Gestione dei singoli centri, ed espresso in termini di costo aziendale pieno per il personale sanitario, a seconda della tipologia del personale dedicato (neurochirurgo, neurologo, anestesista, infermiere professionale, infermiere di sala operatoria, tecnico di neurofisiopatologia). Il costo del lavoro è stato quindi calcolato come prodotto del tempo impiegato dal personale sanitario in ogni singola fase per il costo orario (o al minuto) per il costo aziendale unitario moltiplicato per la frequenza del lavoro, i.e. ore di intervento del caso del chirurgo, ore di occupazione della sala

nel caso dell'anestesista e del personale di sala operatoria, giornate di ricovero per le degenze o ore di registrazione per le procedure. Per queste due ultime voci in particolare, sono stati distinti i tempi di gestione ordinaria del paziente in reparto ed il tempo dedicato per le procedure. Allo stesso modo, le giornate di degenza sono state distinte dalle giornate di registrazione; pertanto, il computo dei costi di degenza in reparto delle fasi di diagnosi non invasiva ed invasiva è stato effettuato mediante il costo pieno della giornata di degenza ed il costo della procedura mediante il costo pieno di un letto di registrazione.

I dettagli dei costi unitari e del consumo di risorse per la media dei 6 centri, sono riportati in Appendice 5.

Per i farmaci somministrati nell'induzione dell'anestesia generale e durante la degenza ospedaliera è stato applicato il prezzo ospedaliero della specialità (www.giofil.it). I costi sono stati espressi quindi per unità posologica (per mg) e moltiplicati per il consumo medio del paziente. In particolare, per quanto riguarda la terapia antiepilettica, il Team ha definito che paziente farmaco-resistente assuma in media 2,5 FAE tra i seguenti principi attivi: carbamazepina, valproato, fenobarbital, levetiracetam, topiramato, lamotrigina, clobazam e oxcarbazepina. Dai dati OSMED del 2008 (www.osmed.it), mediante la spesa lorda procapite per queste molecole, sono state ricavate le quote di mercato, che moltiplicate per il dosaggio medio/paziente ed il prezzo al mg del farmaco (o generico se disponibile in commercio), è stato ricavato un costo politerapia/die (€1,26). I dettagli sono disponibili in Appendice 5.

Per la valorizzazione del consumo di farmaci somministrati al paziente durante la degenza ospedaliera è stato applicato il protocollo abituale di trattamento (tipologia farmacologica e schema posologico) implementato presso ciascun centro. Il dettaglio dei farmaci (analgesici, antibiotici, anticoagulanti, soluzioni infusionali, ecc) e relativi costi è riportato nella Appendice 5. Per i gas utilizzati nell'anestesia, lo schema farmacologico dell'anestesia è stato supposto uguale in tutti i centri, prendendo come riferimento una miscela al 60% di protossido d'azoto e 40% di ossigeno a flusso medio e respiratore normale (5-7 litri di miscela erogati al minuto in paziente adulto di 50-70kg e 2,5 l/min in un bambino di 20 kg). Il costo della miscela (costo per litri/minuto) è stato calcolato sulla base del prezzo di mercato per Kg di protossido d'azoto e della tariffa dell'ossigeno gassoso terapeutico (dettagli in Appendice 5).

Gli esami diagnostici ed ematologici sono stati valorizzati mediante la tariffa ambulatoriale nazionale o regionale più aggiornata. (Appendice 5).

I dati di costo mancanti sono stati gestiti mediante la media dei dati disponibili. Inoltre, per quanto riguarda il materiale utilizzato negli interventi di neurochirurgia e impianto del dispositivo VNS, il Team ha concordato, ove possibile, di uniformare il consumo di risorse: in particolare, per teleria, suture, lame si è utilizzato lo stesso consumo e lo stesso costo unitario.

L'analisi è stata ripetuta per tutte le fasi (e per entrambe le procedure) valorizzando i consumi mediante le tariffe ambulatoriali regionali e confrontando i costi pieni stimati con le tariffe DRG regionali più attuali (Appendice 2).

Stima del costo delle procedure di video-EEG e video-EEG invasiva

La stima del costo di gestione del paziente con epilessia farmacoresistente deve passare attraverso la stima del costo delle procedure di video-EEG e video-EEG invasiva utilizzate all'interno del percorso di cura.

La video-EEG è una tecnica basata sullo studio dell'attività elettrica del cervello, derivata tramite elettrodi che sono applicati sul cuoio capelluto (testa). Lo strumento (elettroencefalografo) amplifica e trasforma da analogici a digitali i segnali ricevuti dagli elettrodi e li rappresenta graficamente sullo schermo di un computer, producendo il cosiddetto elettroencefalogramma (EEG). L'uso del video-EEG (videoelettroencefalografo), che consiste nella registrazione contemporanea di un elettroencefalogramma e di un video, consente di ottenere una documentazione completa delle manifestazioni cliniche e delle modificazioni EEG di un paziente nello stesso momento in cui esse si presentano.

La procedura è effettuata durante il primo ricovero diagnostico del paziente con epilessia, mediante la registrazione video-EEG, la cui durata dipende dalle modalità di lavoro del centro. In particolare, è presente uno specifico laboratorio di registrazione presso le AO Gemelli e Niguarda, i cui Controlli di Gestione, tuttavia, non hanno potuto fornire un costo per posto letto di registrazione. Presso gli altri Centri, i reparti di neurologia ospitano in media 3 letti specificatamente dedicati alle registrazioni. Pertanto, il costo medio per paziente per procedura è stato stimato, su tutti i centri, sommando al costo di degenza di un letto di neurologia, il costo del personale sanitario (medico e tecnico di neurofisiopatologia) impiegato per il tempo totale della registrazione, il costo del macchinario e dei materiali di consumo (elettrodi, paste abrasive, materiale di registrazione ecc) specifici per ogni singola procedura. Questo costo è stato infine moltiplicato per il numero di ore totali di registrazione durante l'intera degenza ospedaliera, specifico per centro.

La

Tabella 9 mostra che la durata di registrazione è molto variabile, in media 90 ore in un range compreso tra 56 e 145 ore, perché alcuni centri effettuano le registrazioni soltanto di giorno, altri giorno e notte. È importante notare che non tutta la degenza della fase diagnostica non invasiva è trascorsa per la registrazione, ma che soltanto 10 giornate in media sono di registrazione su 12 giornate medie di degenza. Di questo si è tenuto conto nella stima del costo per evitare un doppio conteggio del costo della degenza come giornata di ricovero e occupazione del posto letto.

Allo stesso modo è stato stimato il costo della procedura video-EEG invasiva (SEEG, con elettrodi intracerebrali), sommando anche il costo di inserimento degli elettrodi mediante procedura chirurgica. Anche in questo caso, sebbene i centri che effettuano la procedura siano solo due, la variabilità operativa è notevole, con un numero di ore di registrazione compreso tra 60 e 261, in media 161 ore (tabella 9): questa variabilità è conseguenza non soltanto del diverso modello organizzativo delle registrazioni, che sono effettuate durante le 24 ore al Niguarda, ma anche del diverso protocollo di registrazione, che prevede l'utilizzo di elettrodi diversi, griglie subdurali presso il Gemelli ed elettrodi di profondità presso il Niguarda (Appendice 5)

In entrambe le procedure, la variabilità nella durata, si traduce in un diverso tempo dedicato da parte degli operatori sanitari. Il medico dedica in media 16 ore alla video-EEG durante l'intera degenza del paziente; tempo che comprende la gestione giornaliera, la refertazione, la visione quotidiana del tracciato di registrazione (tabella 9). Questo lavoro è eseguito anche dal personale tecnico, in media per 85 ore, se si comprendono anche la sorveglianza del monitoraggio e l'archiviazione. I tempi salgono per video-EEG invasiva fino a 120 ore di media (range 61-179).

Tabella 9: Caratteristiche delle procedure di video-EEG e video-EEG invasiva nel paziente adulto con epilessia farmacoresistente

	Procedura video-EEG			procedura video-EEG invasiva		
	media	MIN (N°)	MAX (N°)	media	MIN (N°)	MAX (N°)
Registrazione						
durata totale di occupazione laboratorio: ore	90	56	145	161	60	261
giornate di registrazione per paziente	10	6	16	9	7	11
medico: ore totali durante degenza	16	10	30	120	61	179
tecnico: ore totali durante degenza	85	54	150	111	84	139
Impianto degli elettrodi						
durata occupazione sala operatoria: ore	-	-	-	8	5	10
Degenza in neurologia/neurochirurgia						
giornate per paziente	12	6	20	15	14	15

Nel caso di un bambino, la durata della degenza in pediatria per l'effettuazione di una procedura video-EEG è di 4 giornate, durante le quali vengono effettuate continuamente le registrazioni per un totale di 60 ore ed un tempo medio dedicato di 17 ore per il medico e di 50 ore per il tecnico. Per una procedura di video-EEG invasiva, la durata della degenza in neurologia sale a 12 giornate, di cui 10 dedicate alla registrazione per un totale di 164 ore di laboratorio, che occupano il medico per 113 ore ed il tecnico per 88 ore; l'impianto degli elettrodi, gli stessi utilizzati in un adulto, richiede 10 ore di occupazione della sala operatoria.

Il dettaglio del materiale di consumo per entrambe le procedure è riportato in Appendice 5.

La procedura video-EEG ha un costo medio stimato di €3.406 (range €2.692-€4.688) (Tabella 10) comprensivo del costo del personale dedicato alla registrazione (61% del costo medio totale), dei materiali di consumo, quali paste, collodio, elettrodi (22% del costo totale), del costo di occupazione del letto di registrazione (17%). Il costo dei macchinari è pressoché irrilevante (1%) perché, nonostante l'elevato costo delle apparecchiature e dei loro costi di manutenzione, la loro utilizzazione a pieno regime e il loro ammortamento in 8 anni, ne riduce l'impatto sul costo totale.

Per quanto riguarda il costo del personale sanitario, la variabilità – il costo è compreso nel range €1.384- €3.205 - è conseguenza della variabilità nella durata della procedure e pertanto del tempo dedicato, piuttosto che nel costo unitario, che è omogeneo nei diversi Centri. Inoltre, il costo degli elettrodi copre il 92% dell'intero costo dei materiali di consumo pari in media a €743.

La video-EEG invasiva costa, in media, €34.790 (range €33.137-36.443) (tabella 10). Al contrario di quanto avviene per la procedura video-EEG, il costo del personale sanitario dedicato alla registrazione è rilevante (26%), tuttavia, il driver di costo è costituito dal materiale di consumo (54%). Inoltre, sul totale del costo del materiale di consumo (€18.803), il costo degli elettrodi copre il 99,8%; se si distingue per tipo di elettrodi, il 69% del totale del costo degli elettrodi, pari a €18.781, è costituito dal costo degli elettrodi a griglia. L'inserzione degli elettrodi in sala operatoria copre il 12% del costo medio totale in quanto la procedura richiede comunque un intervento di 5 ore. Irrilevanti i costi del personale durante l'intervento, dei farmaci e dei macchinari.

Tabella 10: costo medio ospedaliero delle procedure video-EEG e video-EEG invasiva nell'adulto con epilessia farmacoresistente

Procedura diagnostica non invasiva (solo costi di registrazione)	media	MIN	MX
procedura video-EEG			
materiali (elettrodi, collodio, solventi, pasta/gel conduttore/abrasiva, archiviazione, guanti, ecc)	743	625	802
letto di registrazione	577	347	926
apparecchiatura (ammortamento, manutenzione, postazione lettura)	22	11	31
tempo dedicato al paziente durante la registrazione	2.063	1.384	3.205
totale costo procedura video-EEG	3.406	2.692	4.688
Procedura diagnostica invasiva (solo costi di registrazione)	media	MIN	MX
procedura video-EEG invasiva			
materiali intervento	135	135	135
personale sanitario durante intervento	1.250	1.182	1.388
farmaci	254	198	310
sala operatoria	4.076	3.706	4.446
totale costo intervento inserzione elettrodi	5.750	5.427	6.073
materiali (elettrodi, collodio, solventi, pasta/gel conduttore/abrasiva, archiviazione, guanti, ecc)	18.803	11.427	26.180
letto di registrazione	1.030	410	1.660
apparecchiatura (ammortamento, manutenzione, postazione lettura)	163	115	210
tempo dedicato al paziente durante la registrazione	9.044	4.321	13.767
costo totale registrazione	29.040	27.063	31.017
totale costo procedura video-EEG invasiva	34.790	33.137	36.443

Nell'età pediatrica, entrambe le procedure sono un po' meno costose, rispettivamente €3.063 per la video-EEG e €27.619 per video-EEG invasiva, a causa del minor tempo dedicato dal personale sanitario alle registrazioni. Infatti, la frequenza delle crisi è molto maggiore in età pediatrica (164) rispetto all'età adulta e questo spiega la minor durata delle registrazioni e quindi, probabilmente, il minor costo della procedura. È necessario infine considerare che questo costo è stimato su un unico centro. Il costo degli elettrodi coincide quasi totalmente con il costo totale dei materiali di consumo.

Analisi della fase diagnostica non invasiva – Adulti e bambini

La fase di diagnosi pre-chirurgica nel paziente con epilessia farmaco-resistente è effettuata in fase di ricovero, con una media di 12 giornate di degenza in reparti di neurologia (soltanto un centro ricovera in neurochirurgia) (tabella 9 sopra riportata), durante le quali il soggetto continua a ricevere una terapia con FAE. Il paziente è seguito dal neurologo per una media di 30 minuti/die e di 30-40 minuti dall'infermiere. Durante questa fase, vengono effettuati anche una serie di esami di laboratorio e strumentali, tra cui la procedura video-EEG sul 100% dei pazienti. In due Ospedali, viene effettuato anche un secondo ricovero per angiografia (in media 19% dei pazienti) (Appendice 5).

In media, l'intera fase diagnostica non invasiva costa €5.070 (range €3.516-€7.356) (Tabella 11). Il range di variabilità si spiega sostanzialmente con la diversa durata della degenza, compresa tra 20 giorni in neurochirurgia a 6 giornate in neurologia e dal conseguente diverso tempo dedicato al paziente durante la degenza stessa, che genera un costo compreso tra €1.120 e €263. E' necessario a tal proposito specificare che il dato del costo di degenza riportato in tabella 11, pari ad una media di €748 (il 15% del costo totale al primo ricovero), è relativo al costo delle sole giornate di degenza in reparto non dedicate alla registrazione video-EEG. Inoltre, questa media è calcolata solo su 3 centri, perché nei rimanenti la degenza in reparto coincide con le giornate di registrazione e, pertanto, il costo della degenza stessa è compreso nel costo della procedura alla voce "video-EEG" della tabella e stimato come costo di occupazione del posto letto.

Il 79% del costo totale al primo ricovero è coperto dagli esami strumentali; l'86% del costo per gli esami strumentali è per la video-EEG. Un ulteriore 13% è coperto dal costo del personale sanitario che assiste il paziente durante la degenza. Come già riportato, il 19% in media dei soggetti subisce un secondo ricovero (per l'effettuazione dell'angiografia) durante questa fase. Questo incrementa il costo medio dell'intera fase fino al valore di €6.273, in un range molto ampio compreso tra €3.516 per un centro in cui non si effettua un secondo ricovero, e €12.223 per un centro in cui tutti i pazienti effettuano un secondo ricovero (Tabella 11).

La gestione di questa fase nell'età pediatrica costa €4.382, di cui il 91% è coperto dal costo degli esami strumentali; anche in questo caso, la video-EEG copre il 77% del costo degli esami strumentali. La differenza rispetto al costo della stessa fase negli adulti è nella minor durata di degenza (4 giorni in pediatria, dedicate interamente alla registrazione). L'effettuazione di un secondo ricovero su tutti i pazienti fa raddoppiare il costo per paziente.

Tabella 11: costo medio ospedaliero della fase diagnostica non invasiva nel paziente adulto con epilessia farmaco-resistente

fase diagnostica non invasiva	media	MIN	MAX
esami strumentali	3.985	3.184	5.482
di cui video-EEG*	3.406	2.692	4.688
degenza reparto**	748	560	1.067
farmaci in degenza	17	8	27
personale in degenza	664	263	1.120
altro (medicazione compressiva, perfusione)	30	0	97
totale fase diagnostica non invasiva (1° ricovero)	5.070	3.516	7.356
totale fase diagnostica non invasiva (ulteriore ricovero)	1.203	0	6.112
costo totale (2° ricovero)	6.273	3.516	12.223

*Questo dato è stimato come costo pieno di occupazione del posto letto in reparto sulle ore totali dedicate alla registrazione durante l'intera degenza

** Il dato indicato si riferisce al costo delle giornate degenza in reparto non dedicate alla registrazione

L'analisi di questa fase del percorso, valorizzando gli esami strumentali mediante le tariffe vigenti nelle singole Regioni e confrontando i risultati con la tariffa del DRG per convulsioni e cefalea età > 17 anni senza complicanze (denominata 563 secondo la versione DRG 24 oppure 25 secondo la versione DRG 19) per questa fase, permette di fare delle considerazioni sulla remuneratività della tariffa stessa a fronte del costo pieno sostenuto dall'Ospedale.

I successivi grafici riportano il confronto, a livello nazionale e regionale, tra le tariffe DRG ed il costo pieno medio ospedaliero, al 1° ricovero in Figura 3 ed al 2° ricovero in Figura 4.

Figura 3 : costo medio ospedaliero della fase di diagnostica non invasiva (1° ricovero) e confronto con le tariffe DRG 25/563 (convulsioni e cefalea età > 17 anni senza complicanze) - dettaglio nazionale e regionale

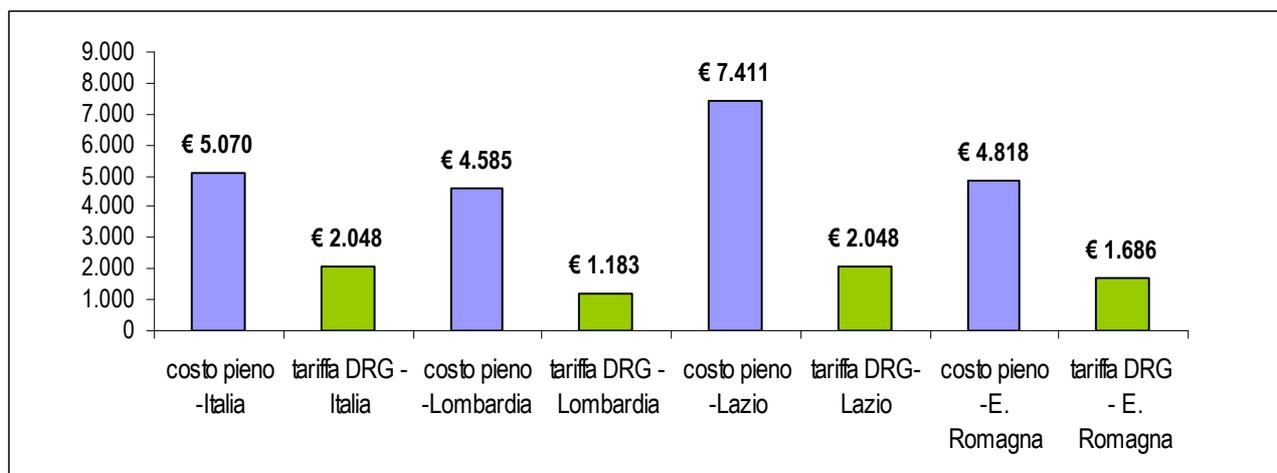
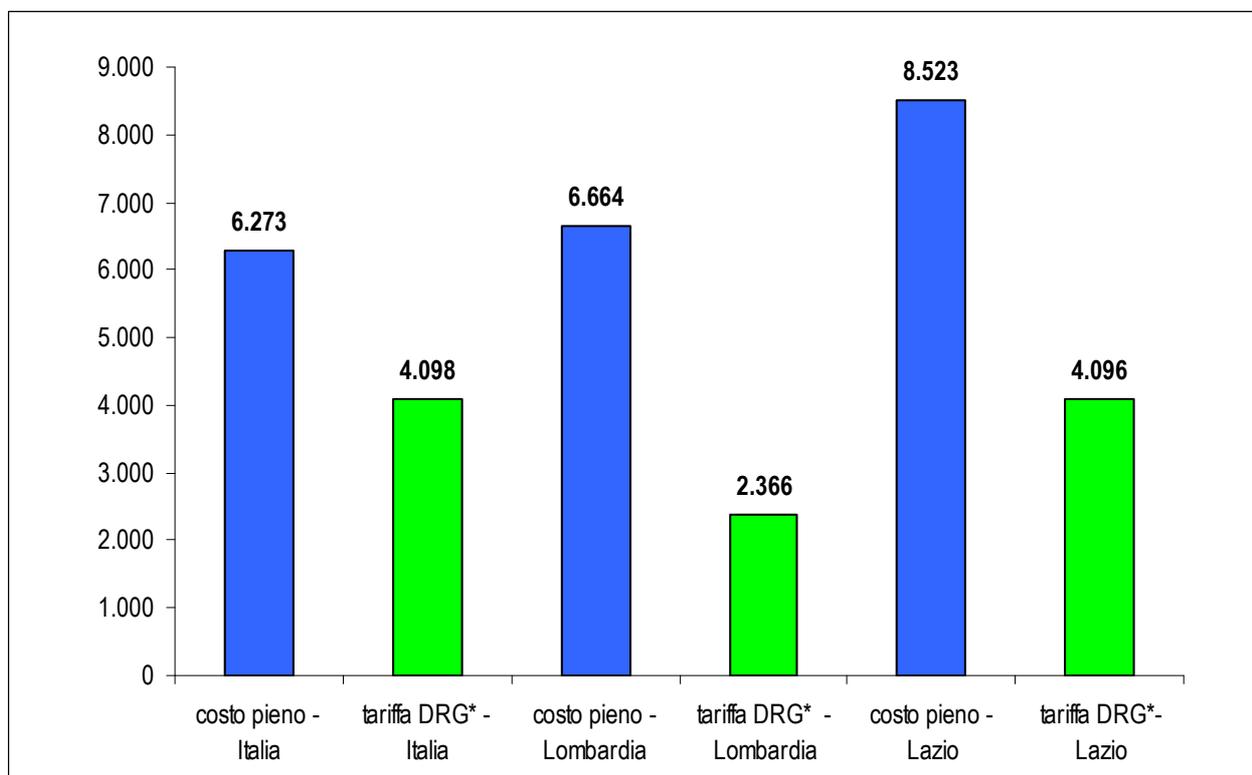


Figura 4 : costo medio ospedaliero della fase di diagnostica non invasiva (2° ricovero) e confronto con le tariffe DRG 25/563 (convulsioni e cefalea età > 17 anni senza complicanze) - dettaglio nazionale e regionale

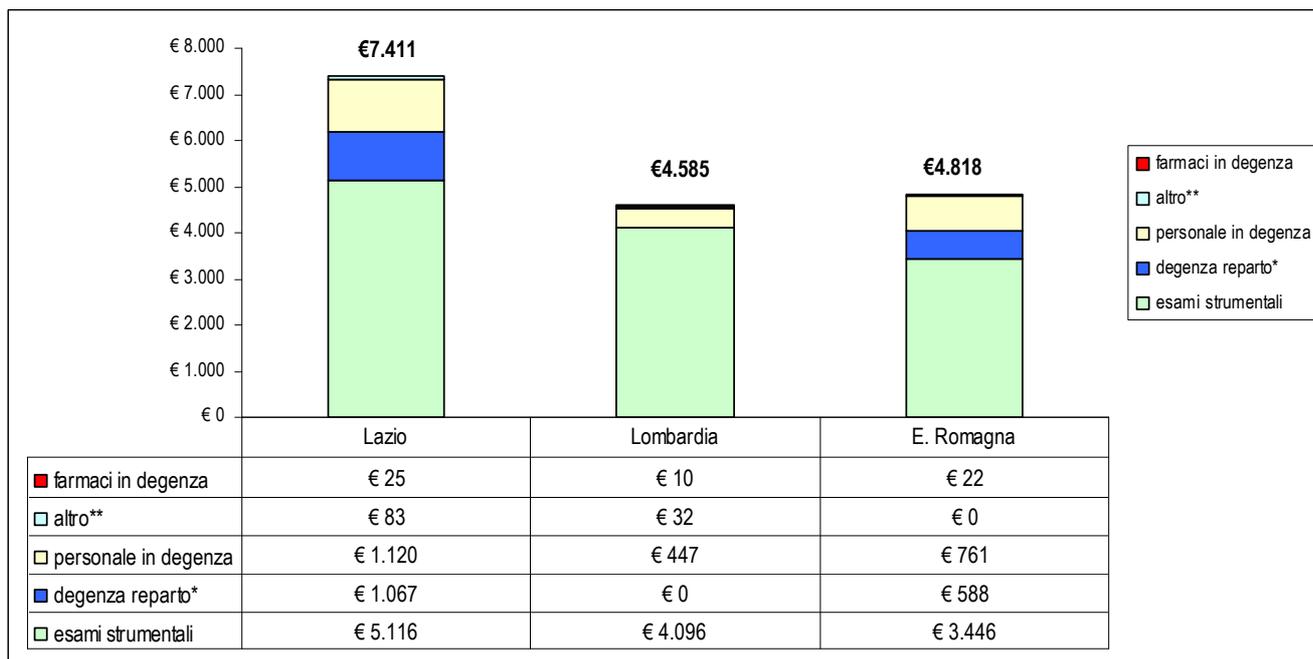


* le tariffe DRG sono doppie in quanto riguardano 2 ricoveri (di cui il 2° per angiografia effettuato in media nel 19% dei pazienti)

Il finanziamento mediante la tariffa nazionale non è remunerativo per un Ospedale medio italiano che effettua un ricovero per la fase di diagnostica non invasiva, per un valore di circa €3.022, che diventa €2.175, se si effettua un 2° ricovero, ma che rimane non remunerativo nonostante il raddoppio del finanziamento. Si fa notare che il valore decresce per un effetto della media, perché 3 centri su 6 non effettuano il 2° ricovero.

La mancata remuneratività è evidente anche analizzando il dettaglio per singola Regione, sia al 1° che al 2° ricovero (Figura 3 e Figura 4). Essa è particolarmente evidente al 1° ricovero nel caso degli ospedali laziali: il delta tra costo pieno e finanziamento è il più alto tra le Regioni in studio ed è pari a €5.363, mentre, per le altre Regioni, si attesta intorno ai €3.100-€3.400. Questo si verifica perché il costo pieno di gestione della fase diagnostica non invasiva è il più alto (€7.411) tra i centri in studio e nonostante il fatto che la tariffa del DRG 25 in Lazio sia più alta (€2.048) che nelle altre regioni. Questo costo è il più alto per una serie di motivi, sostanzialmente riconducibili al tipo di reparto di ricovero e alla durata della degenza. Per comprendere meglio, è utile far riferimento alla Figura 5 che riporta la scomposizione dei costi pieni delle singole regioni al 1° ricovero.

Figura 5: composizione del costo medio ospedaliero della fase diagnostica non invasiva (1° ricovero) nel paziente adulto con epilessia farmaco-resistente – dettaglio per Regione



*degenza reparto (solo per le giornate in cui non si effettua registrazione); **medicazione compressiva, perfusione

Il costo pieno di gestione di questa fase è il più alto nella regione Lazio perché:

- il ricovero è effettuato in media per 20 giorni in neurochirurgia, il cui costo pieno unitario medio è di €445 a fronte di €332 per la neurologia, che è il reparto di elezione per gli altri centri (Appendice 5);
- questa degenza comporta un impiego di personale sanitario dedicato più lungo e genera, di conseguenza, un costo di personale più alto rispetto agli altri centri (€1.120 rispetto a €447 e € 761 delle altre regioni, come evidente dal grafico 5);
- 4 delle 20 giornate di degenza non sono impiegate per la registrazione (negli altri centri questo valore è 0 oppure 2) e questo genera un costo aggiuntivo di €1.067 che per le altre regioni è nullo oppure pari a di €588 (grafico 5).

Inoltre, il sottofinanziamento di questa fase sembra dipendere dalla percentuale di pazienti che effettuano il 2° ricovero. Questo è evidente se si scompone il dato del costo medio degli Ospedali della Lombardia, scorporando il valore dell' AO Niguarda che effettua il 2° ricovero su tutti i pazienti da quello degli altri centri che non contemplano questa possibilità: il delta tra costo pieno e tariffa DRG diventa, nel primo caso di €5.051 e nel secondo di €2.578.

Se la procedura è effettuata sui bambini, il costo medio è di €4.382, che si raddoppia se su tutti i pazienti si effettua un secondo ricovero. Anche in questo caso, la tariffa del DRG 26 (convulsioni e cefalea età<18 anni) non è remunerativa, sebbene il suo valore sia superiore alla tariffa corrispondente degli adulti (€2.921 vs €1.183). Tuttavia, il delta tra costo pieno e tariffa (€1.461) è inferiore nei bambini rispetto agli adulti perché la procedura di registrazione è effettuata su 4 giornate di degenza e con un minor impiego di tempo del personale.

Analisi della fase diagnostica invasiva – Adulti e bambini

La diagnostica invasiva richiede una degenza media più lunga rispetto alla diagnostica non invasiva: 15 giornate (come riportato nella precedente tabella 9) in un reparto di neurologia o neurochirurgia, durante la quale il paziente continua a ricevere una terapia antiepilettica (in media il 50% dei soggetti).

La fase diagnostica invasiva è effettuata in media sul 37% dei pazienti adulti con epilessia. Questo genera un costo medio per paziente adulto pari a €15.900 (Tabella 12), di cui, ancora una volta, il driver di costo è la procedura video-EEG invasiva (80% del costo medio totale), mentre le altre voci di costo sono sostanzialmente poco rilevanti in termini di peso percentuale. Il range di variabilità (€14.098-€17.702) riflette le diverse modalità di effettuazione della procedure nei Centri, di cui si è già detto in precedenza (paragrafo “Stima del costo delle procedure di video-EEG e video-EEG invasiva”).

Tabella 12: costo medio ospedaliero della fase diagnostica invasiva nel paziente adulto con epilessia farmaco-resistente

fase diagnostica invasiva	media	MIN	MAX
esami strumentali preoperatorii	274	169	380
degenza reparto (escluso il costo del posto letto della registrazione)	1.913	1.692	2.134
farmaci in degenza	14	6	22
personale in degenza	942	840	1.044
registrazione video-EEG invasiva	12.757	10.933	14.580
totale fase diagnostica invasiva (2° ricovero)	15.900	14.098	17.702

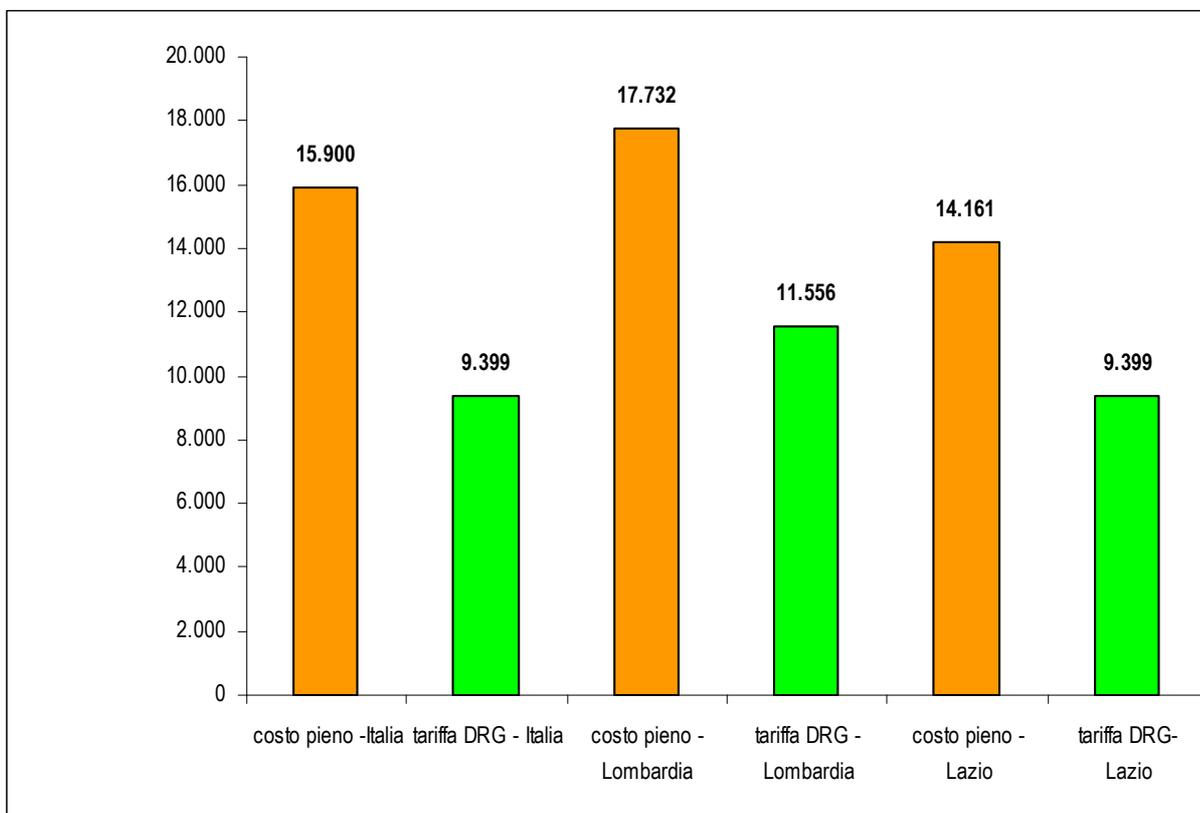
La diagnostica invasiva nel bambino epilettico farmaco-resistente, effettuata nel 44% dei casi presso l'AO Niguarda, genera un costo più alto (€16.261) rispetto a quello di un adulto (€15.900). Questo sembra dipendere non tanto dalla durata della degenza (12 giornate vs 15) né dal costo della video-EEG invasiva - che anche in questo caso costituisce il driver di costo (75% sul costo totale per bambino) – quanto, piuttosto, dal fatto che la stima del costo negli adulti era effettuata su più centri che operano in modo diverso, mentre la stima della diagnostica invasiva in età pediatrica è stata effettuata su un solo centro. Infatti, se si considera il solo costo di questa fase stimato per AO Niguarda, esso è simile nell'adulto e nel bambino (rispettivamente € 17.702 e €16.261).

Anche per la fase diagnostica invasiva la tariffa del DRG 002 non è adeguata (grafico 6): la tariffa è più remunerativa nel caso della regione Lazio, benché essa sia inferiore di quella della Lombardia, perché è inferiore il costo pieno di gestione dell'intera fase. Infatti, mentre la procedura in sé e per sé è più costosa presso l'AO Gemelli (€36.443) rispetto all'AO Niguarda (€33.137), come riportato in tabella 10 e discusso al paragrafo “Stima del costo delle procedure di video-EEG e video-EEG invasiva”, passando alla stima del costo dell'intera fase, il fattore ‘percentuale di pazienti sottoposti alla procedura’ gioca un ruolo rilevante. Infatti, il costo della fase è minore nell'AO Gemelli perché effettua meno procedure: il 30% dei pazienti genera un costo pieno totale di €14.098 vs il 44% dell'AO Niguarda che genera un costo pieno totale di €17.702, come riportato in tabella 12. Si noti che questi valori ora menzionati sono leggermente

differenti da quelli riportati in Figura 6, perché sono stimati mediante valorizzazione delle tariffe ambulatoriali nazionali e non regionali.

Infine, le modalità di ricovero per la procedura non sembrano incidere particolarmente sul costo pieno totale, perché, anche se la registrazione è effettuata 24 ore su 24, per quasi tutta la degenza (11 giornate su 14 di ricovero come all'AO Niguarda, invece che 7 su 15 come all'AO Gemelli), con la conseguente riduzione del costo della degenza 'residua' (rispettivamente, €2.134 per l'AO Gemelli vs €1.692 per l'AO Niguarda, come riportato in tabella 12), il costo totale è ancora inferiore per l'AO Gemelli.

Figura 6: costo medio ospedaliero della fase di diagnostica invasiva nell'adulto con epilessia farmaco-resistente: confronto con le tariffe DRG 002 (craniotomia età > 17 anni, senza complicanze) - dettaglio nazionale e regionale



Analisi della fase di chirurgia resettiva dell'epilessia – Adulti e bambini

Un intervento di chirurgia resettiva dell'epilessia in un Ospedale italiano costa in media €16.230, di cui il 53% è coperto dal costo di intervento, il 37% dal costo della degenza, l'8% dalla degenza in rianimazione ed il restante 1,7% dal costo degli esami preoperatorii. Il range di variabilità è compreso tra €14.730 e €18.513 (Tabella 13). Questa forbice è sostanzialmente conseguenza del costo di intervento che aumenta con la durata dell'intervento stesso (rispettivamente 5 vs 10 ore) e del numero di operatori sanitari presenti all'intervento, nonché del costo unitario aziendale del personale sanitario (Tabella 14).

Anche la durata della degenza ha un ruolo rilevante, legato sia al costo unitario per tipo di reparto – il costo di unitario medio di una giornata in neurochirurgia è di €445 vs €332 in neurologia – sia al tempo dedicato dal personale alla cura del paziente (in media 220 minuti sul totale della degenza per il medico e 180 minuti/die per l'infermiere), la cui valorizzazione è, inoltre, molto variabile a livello di singolo ospedale (fino ad un rapporto di 1:2).

Tabella 13: costo medio ospedaliero della fase di intervento di chirurgia resettiva nel paziente adulto con epilessia farmacoresistente

fase di neurochirurgia		media	MIN	MAX
Esami diagnostici preoperatorii		270	154	380
intervento				
	materiali	728	441	959
	personale intervento	1.762	1.041	2.628
	farmaci intervento	493	454	604
	sala operatoria	5.707	5.335	6.021
costo totale intervento		8.690	7.905	9.525
rianimazione				
	degenza	904	638	1.063
	personale degenza	264	103	448
	esami	125	98	134
costo totale rianimazione		1.293	875	1.503
degenza neurochirurgia				
	degenza	4.533	2.668	6.231
	farmaci degenza	35	18	51
	personale degenza	950	648	1.177
altro (perfusione, cappellino cranio)		460	299	869
costo totale degenza neurochirurgia		5.977	4.183	7.733
totale fase intervento neurochirurgia		16.230	14.730	18.513

Tabella 14: consumo di risorse sanitarie nell'intervento di chirurgia resettiva nel paziente adulto con epilessia farmacoresistente

	media	MIN	MAX
Neurochirurgia			
Giornate di ricovero/pz (N°)	11	10	12
Durata media della procedura chirurgica (ore)	7	5	10
Durata di occupazione sala operatoria (ore)	9	7	12
Ore di rianimazione/pz (N°)	17	12	20
N° di medici presenti in sala operatoria (escluso l'anestesista)	3	2	4
N° di infermieri presenti in sala operatoria	3	2	3

L'intervento standard di chirurgia nel bambino (€18.894) ha sostanzialmente lo stesso costo che l'intervento nell'adulto (€18.513) presso l'AO Niguarda. Anche in questo caso, il peso relativo maggiore sui costi spetta al costo di intervento (51%) e al costo di degenza (42%). I dati non sono confrontabili con il valore medio stimato a livello nazionale (€16.230) per l'estrema variabilità dei costi pieni unitari dei Controlli di Gestione.

Anche per l'intervento di chirurgia standard si conferma la mancata remuneratività della tariffa (DRG 002 craniotomia età > 17 anni, senza complicanze) in tutte le Regioni, come si evince dalla Figura 7. La Figura 8 mostra, inoltre, come il costo dell'intervento sia sostanzialmente simile nelle tre regioni, anche se scomposto nei suoi diversi elementi, cioè intervento in sala operatoria, rianimazione e degenza. Questo dimostra che, anche a fronte di variabilità operative, la mancata remuneratività è conseguenza, verosimilmente, della sottostima della tariffa DRG e questo a livello di tutte le regioni in esame.

Figura 7: costo medio ospedaliero della fase di intervento (sala operatoria, degenza, rianimazione) e confronto con le tariffe DRG 002 (craniotomia età > 17 anni, senza complicanze) - dettaglio nazionale e regionale

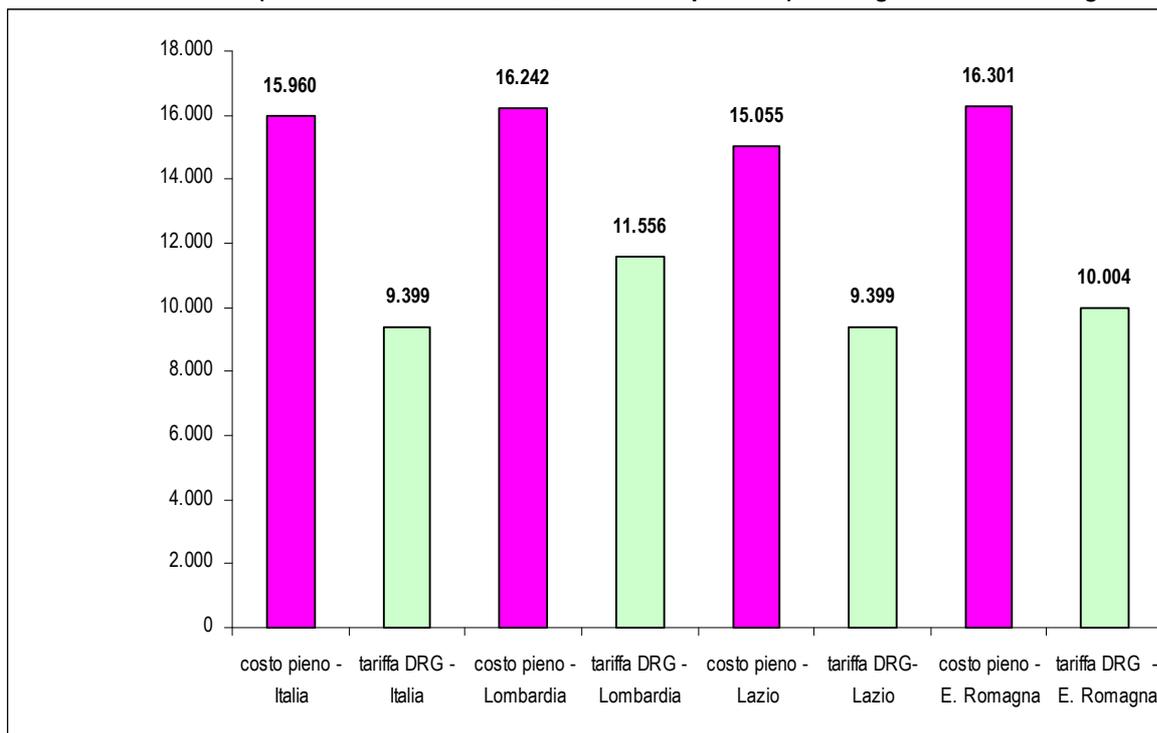
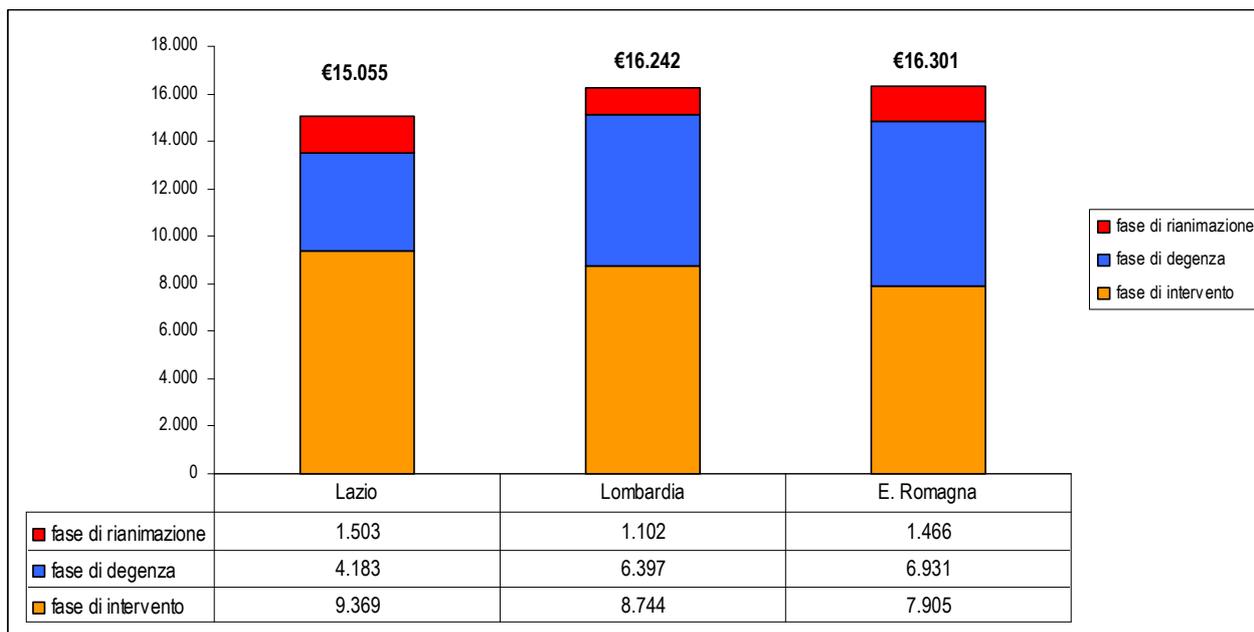


Figura 8: composizione del costo medio ospedaliero dell'intervento di chirurgia resettiva dell'epilessia in un paziente adulto con epilessia farmaco-resistente – dettaglio per Regione



La mancata remuneratività si riconferma anche in età pediatrica, sia nel confronto con la tariffa DRG 003 (craniotomia età < 18 anni) della Regione Lombardia (€11.490), che genera un delta di €6.995, sia nel confronto con la tariffa nazionale (€9.746) che genera un delta di €8.738.

Il dettaglio dei consumi di risorse riguardanti i materiali di intervento sono riportati in Appendice 5.

Analisi della fase di impianto di VNS – Adulti

L'intervento di impianto del dispositivo VNS costa in media €3.518; se si include anche il costo del dispositivo il costo medio è di €24.543 (Tabella 15). Considerando il costo del solo intervento, la variabilità tra i centri è conseguenza principale della durata di occupazione della sala operatoria che varia tra un minimo di 3 ed un massimo di 5 ore (Tabella 16), a cui è legato anche l'aumento del costo del personale sanitario impiegato durante l'intervento. Inoltre, sempre escludendo il costo del dispositivo (e degli esami preoperatorii), la fase di intervento pesa per il 64% sul costo totale medio, mentre la fase di degenza per il restante 36%. Analizzando la fase di degenza, si riscontra che la variabilità del costo non dipende dalla variabilità della durata di degenza, ma è conseguenza della variabilità del costo pieno unitario del reparto di neurochirurgia nei diversi centri (€267 vs €623).

Tabella 15 : costo medio ospedaliero della fase di impianto del dispositivo VNS nel paziente adulto con epilessia farmaco-resistente

fase di impianto VNS	media	MIN	MAX
Esami diagnostici preoperatorii	380	380	380
intervento			
materiali	65	38	80
personale intervento	638	293	931
farmaci intervento	193	189	199
sala operatoria	2.622	1.684	3.958
dispositivo VNS	21.084	21.084	21.084
costo totale intervento	24.602	23.336	26.244
costo totale intervento senza dispositivo	3.518	2.252	5.160
degenza			
degenza	1.572	1.067	1.869
farmaci degenza	3	0	5
personale degenza	339	233	392
altro (perfusione, cappellino cranio)	27	27	27
costo totale degenza	1.941	1.492	2.199
totale fase di intervento di impianto di stimolatore vagale	26.543	25.468	28.444

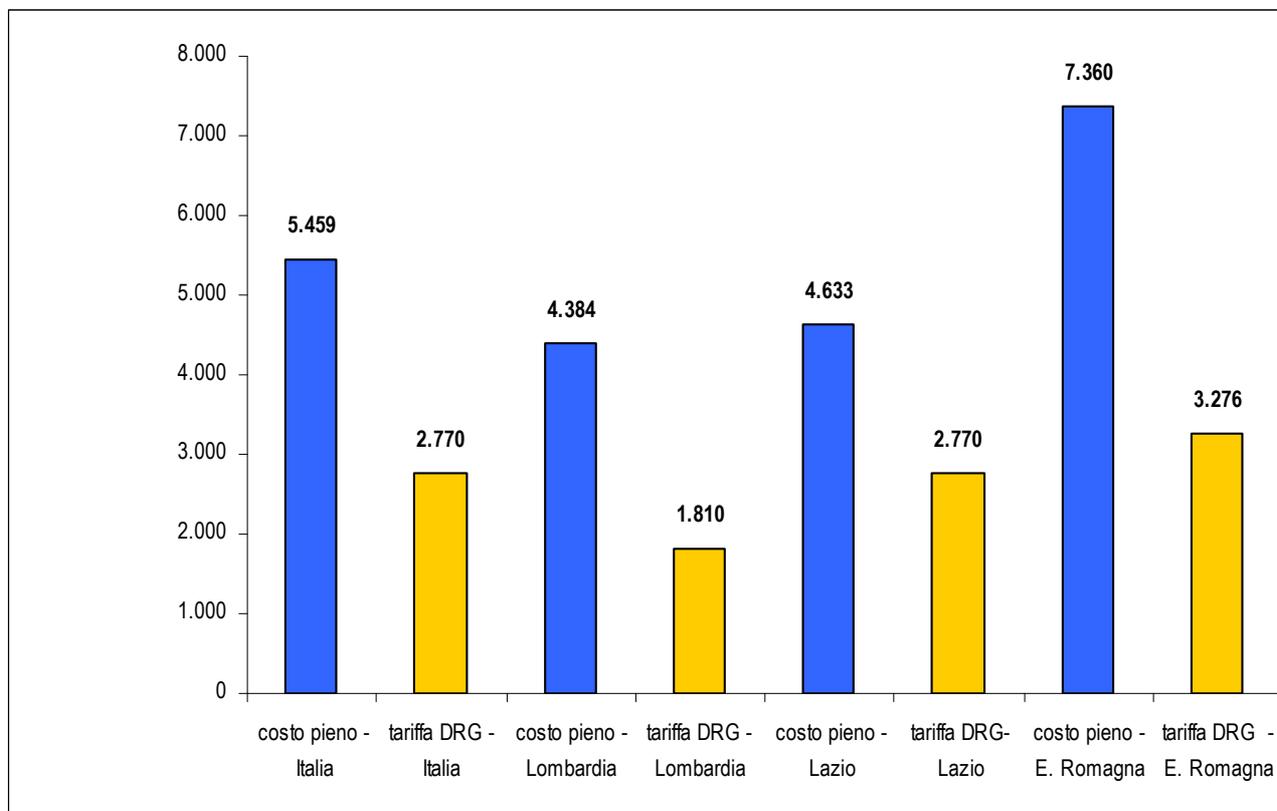
Tabella 16: consumo di risorse sanitarie nell'intervento di impianto di VNS in un paziente adulto con epilessia farmaco-resistente

	media	MIN	MAX
		VNS	
Giornate di ricovero/pz (N°)	4	3	4
Durata media della procedura chirurgica (ore)	2	1	3
Durata di occupazione sala operatoria (ore)	3	2	5
Ore di rianimazione/pz (N°)	-	-	-

Si riconferma anche per questa fase l'insufficiente remuneratività della tariffa DRG 008 rispetto al costo pieno dell'intervento di impianto del dispositivo, come si evince dalla

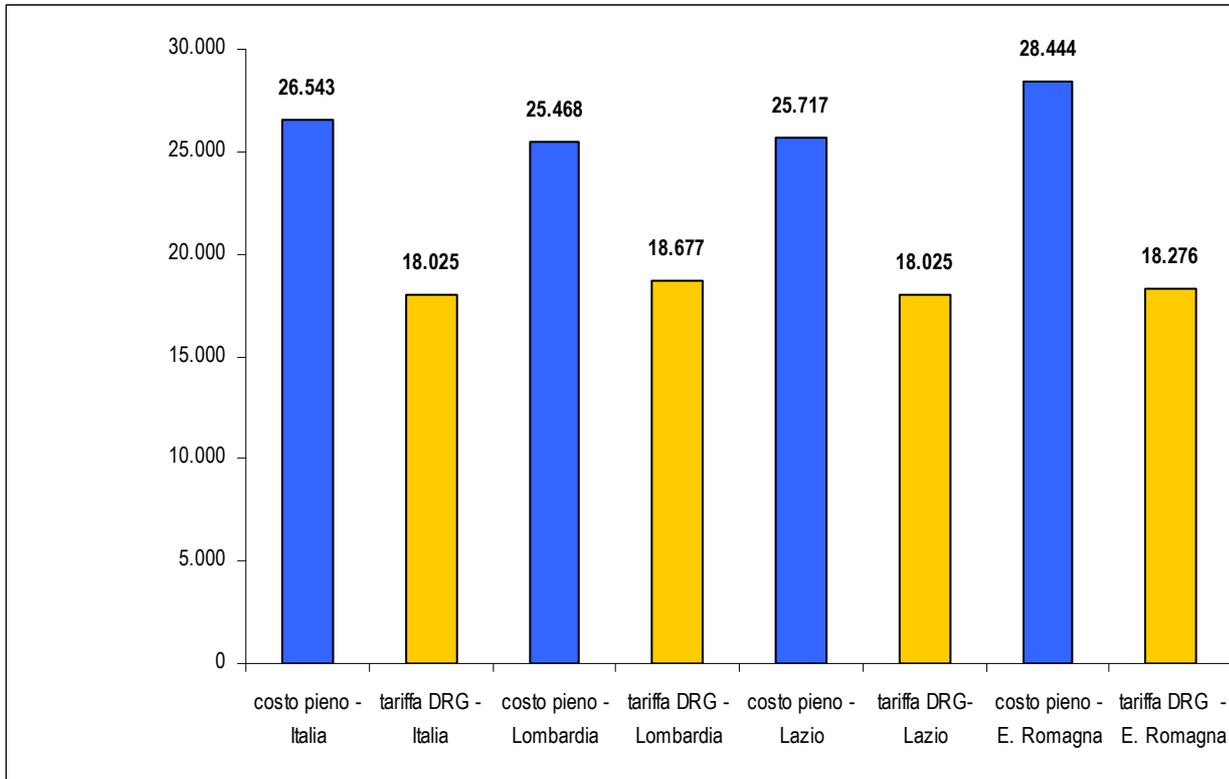
Figura 9 9, che riporta il costo di intervento per la sola inserzione del dispositivo, escludendo il costo del dispositivo stesso. Il delta maggiore si ha nel caso della Emilia Romagna per la maggior durata di occupazione della sala operatoria (5 ore) a cui consegue una maggior durata di occupazione del personale sanitario.

Figura 9: costo medio ospedaliero della fase di impianto (sala operatoria, degenza) del dispositivo VNS (escluso il costo del dispositivo) e confronto con le tariffe DRG 008 (interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso senza complicanze) – dettaglio nazionale e regionale



L'insufficienza del finanziamento si evidenzia anche se alla tariffa del DRG 008 di pertinenza si somma l'extratariffa specifica per ogni regione, pari a €15.255 per il Lazio (Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, Testo Unico Roma, 27 gennaio 2010), a €15.000 per l'Emilia Romagna (Regione Emilia Romagna, determinazione delle tariffe per prestazioni di assistenza ospedaliera in strutture pubbliche e private accreditate delle r.e.r. applicabili e decorrere dall'1/01/2008. Delibera 1863/2008) ed infine €16.867 per la Lombardia (DGR 010804 del 16/12/2009), come riportato in Figura 10. L'extratariffa più alta a livello nazionale, quella della Lombardia, di fatto genera un delta di €6.791 perché la tariffa del DRG di base è, al contrario, molto bassa, a fronte di un costo pieno di intervento comunque in linea con la media nazionale. Per l'Emilia Romagna il delta aumenta ancora, perché l'extratariffa è la più bassa a livello nazionale.

Figura 10: costo medio ospedaliero della fase di impianto (sala operatoria, degenza) del dispositivo VNS (incluso il costo del dispositivo) e confronto con le tariffe DRG 008 (interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso senza complicanze) + extratariffa €15.255/Lazio, €15.000/E.Romagna, €16.867/Lombardia – dettaglio nazionale e regionale



Il dettaglio del consumo di risorse sanitarie per questo intervento è riportato in Appendice 5.

Analisi della fase di follow-up” della fase chirurgica - Adulti e bambini

L’analisi del costo della fase di follow-up dopo intervento di neurochirurgia è stata eseguita stimando il costo pieno a 6 mesi, ad 1, 2, 3, 4 e 5 anni dall’intervento di neurochirurgia, raccogliendo il consumo di risorse sanitarie, differenziato per tipo di setting di cura. In particolare, il costo pieno degli esami diagnostici è stato approssimato mediante la tariffa ambulatoriale (in assenza dei dati di costo pieno provenienti dai Controlli di Gestione), a cui è stato sommato il costo pieno del tempo dedicato dagli operatori sanitari nel corso di una visita specialistica o di un ricovero ordinario o di un accesso in Day hospital.

Tutti i centri eseguono la gestione a breve e lungo termine in regime ambulatoriale, tranne due Ospedali: il primo effettua, ad 1 anno dall’intervento, un ricovero ordinario di 7 giornate nel reparto di neurochirurgia per la RM, i test neuropsicologici e psicodinamici, gli esami ematochimici, l’EEG; il secondo centro effettua un accesso in Day Hospital a 6 mesi, ad 1 e 2 anni. Il dettaglio del consumo di risorse medio è riportato in Appendice 5.

Il costo del follow-up aumenta dai €1.424 del 1° anno ai €2.021 del 3° anno, in seguito alla effettuazione dei ricoveri ordinari e di Day Hospital presso alcuni centri; tuttavia, l’incremento si arresta al 4° anno e la gestione del paziente al 5° anno è pari in media €2.541 (Tabella 17). Se si ripete l’analisi a costi pieni, sostituendo alle tariffe nazionali le tariffe

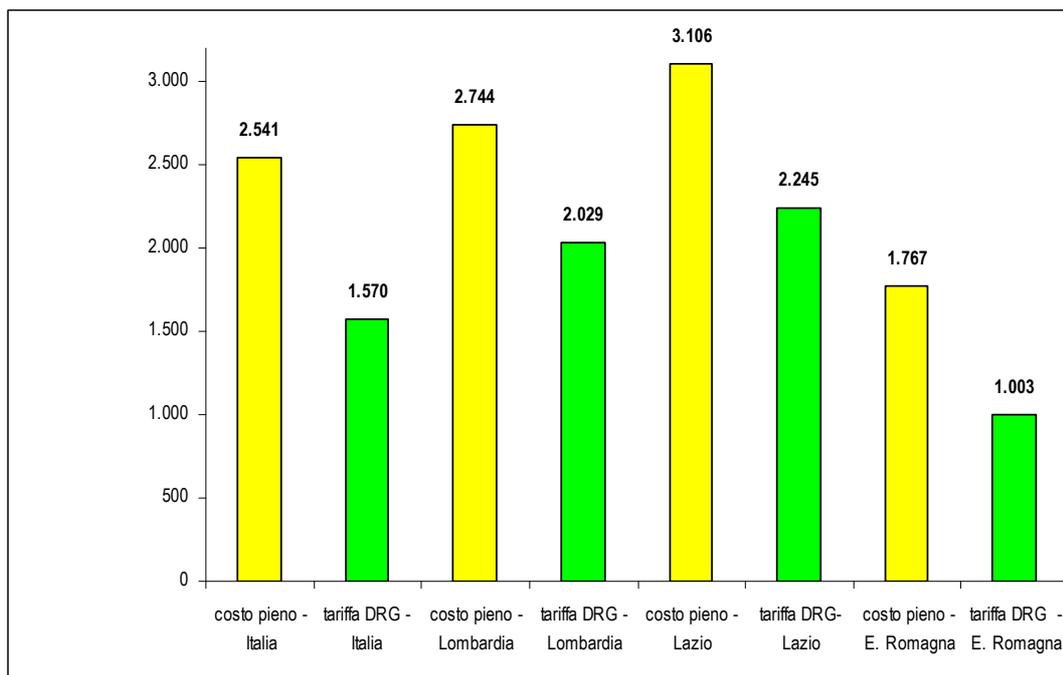
regionali, e si confrontano i risultati con il costo dei percorsi di follow-up che vengono in realtà finanziati, si evince anche in questo caso una mancata remuneratività a livello nazionale e di tutte le Regioni (

Figura 11). In particolare, se si considera il delta tra costo pieno e finanziamento per Lazio, Emilia Romagna e Lombardia il delta è, rispettivamente, di €861, €764 e €715: ciò fa supporre che l'effettuazione del ricovero ordinario è molto sconveniente per l'ospedale laziale, mentre l'effettuazione di una gestione mista Day Hospital-ambulatorio che si ha nei centri della Lombardia o tutta ambulatoriale che si ha in Emilia Romagna è più vantaggiosa.

Tabella 17: costo medio ospedaliero di gestione del follow-up a breve e lungo termine del paziente adulto con epilessia farmaco-resistente sottoposto a chirurgia standard

Neurochirurgia	media	MIN	MAX
follow-up a 6 mesi			
esami, visite, DH	433	72	603
follow-up a 1 anno			
esami, visite, RO, DH	991	189	2.691
totale costo 1 anno	1.424	-	-
follow-up a 2 anni			
esami, visite, DH	317	70	548
totale costo 2 anno	1.740	-	-
follow-up a 3 anni			
esami, visite	281	70	536
totale costo 3 anno	2.021	-	-
follow-up a 4 anni			
esami, visite	281	70	536
totale costo 4 anno	2.302	-	-
follow-up a 5 anni			
esami, visite	239	70	369
totale costo 5 anno	2.541	-	-

Figura 11: costo medio ospedaliero della fase di follow-up a 5 anni dopo intervento di chirurgia resettiva e confronto con il finanziamento a tariffa dell'intero percorso – dettaglio nazionale e regionale



Per quanto riguarda l'età pediatrica, il costo del follow-up a 5 anni è pari in media a €3.170, è gestito tutto in regime ambulatoriale e non differisce da quello dell'adulto nel consumo medio di risorse.

Analisi della fase di follow-up" dell'intervento VNS - Adulti

L'analisi del costo della fase di follow-up dopo impianto di VNS è stata effettuata con lo stesso metodo della fase di follow-up dell'intervento di neurochirurgia e descritto nel paragrafo precedente.

Tutti i centri effettuano la gestione a breve e lungo termine in regime ambulatoriale, tranne al 5° anno, in cui, su tutti i centri, il 40% dei pazienti viene ricoverato in regime di ricovero ordinario per 2 giornate per il cambio della batteria del dispositivo VNS. Il dettaglio del consumo di risorse medio è riportato in Appendice 5.

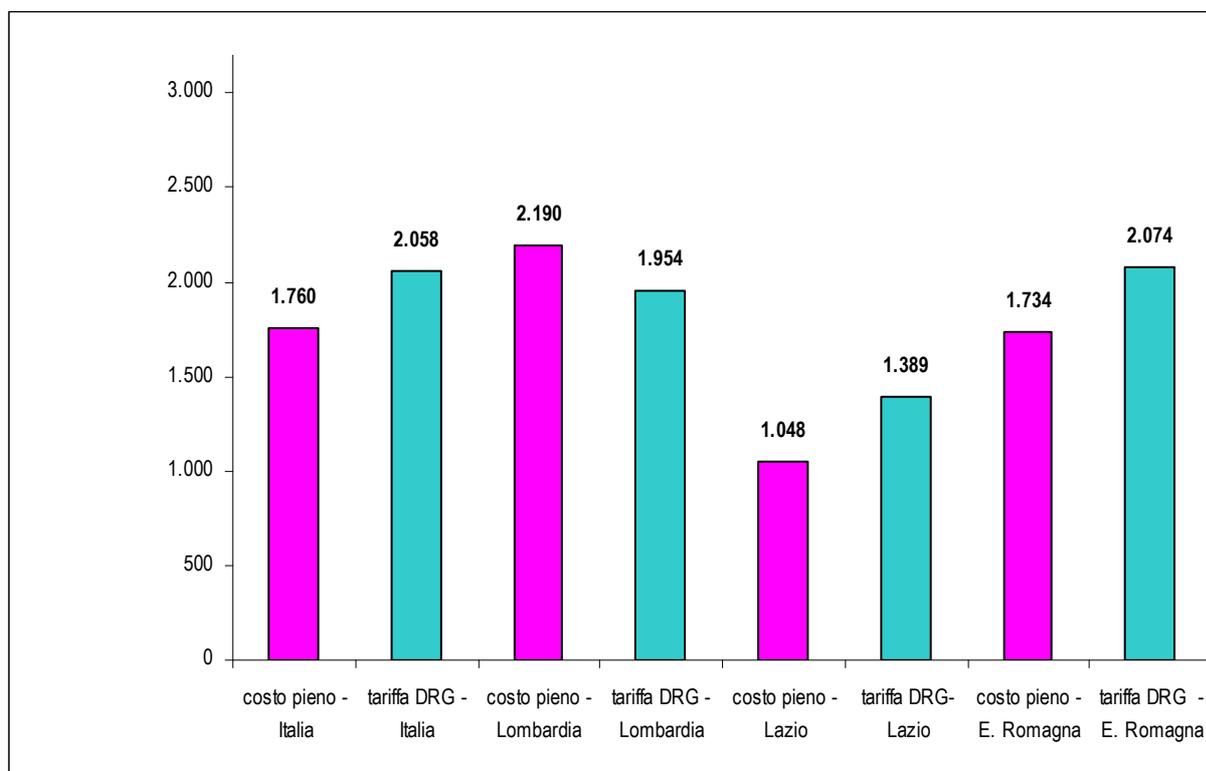
Il costo del follow-up aumenta dai €590 del 1° anno ai €1.135 del 3° anno, verosimilmente in seguito alla effettuazione di un RM dal 2° anno in poi. L'incremento continua fino al 5° anno, quando il costo medio pieno stimato è €1.760 a causa del ricovero ordinario eseguito da tutti i centri (Tabella 18).

Se si ripete l'analisi a costi pieni sostituendo alle tariffe nazionali le tariffe regionali, e si confrontano i risultati con il costo dei percorsi di follow-up che vengono in realtà finanziati, si evince, sia a livello nazionale che per le Regioni Lazio ed Emilia Romagna un recupero di €300-€340 sul costo pieno medio Figura 12. Per la Regione Lombardia, il finanziamento è invece insufficiente (delta rispetto al costo pieno di €237), probabilmente come conseguenza di un protocollo di gestione che comprende visite ambulatoriali ed RM più frequenti, nonché un costo del ricovero ordinario più alto.

Tabella 18: costo medio ospedaliero di gestione del follow-up a breve e lungo termine del paziente adulto con epilessia farmaco-resistente dopo intervento di VNS

VNS	media	MIN	MAX
follow-up a 6 mesi			
esami, visite	257	93	329
follow-up a 1 anno			
esami, visite	333	290	389
totale costo ad 1 anno	590	-	-
follow-up a 2 anni			
esami, visite	309	290	328
totale costo a 2 anni	899	-	-
follow-up a 3 anni			
esami, visite	237	47	345
totale costo a 3 anni	1.135	-	-
follow-up a 4anni			
esami, visite	237	47	345
totale costo a 4 anni	1.372	-	-
follow-up a 5 anni			
esami, visite	118	28	189
ricovero ordinario	270	255	279
totale costo a 5 anni	1.760	-	-

Figura 12: costo medio ospedaliero della fase di follow-up a 5 anni dopo VNS e confronto con il finanziamento a tariffa dell'intero percorso - dettaglio nazionale e regionale



10 CONCLUSIONI

La tabella 19 mostra il riepilogo finale dei costi di gestione medi del paziente adulto con epilessia farmacoresistente sottoposto ad un intervento standard di neurochirurgia o di VNS, nella prospettiva di un Ospedale italiano. Il percorso più standardizzato tra gli ospedali partecipanti al progetto comprende una prima fase di diagnostica non invasiva effettuata con un 1° ricovero a cui segue un intervento di neurochirurgia standard o di impianto di VNS, definito di seguito 'percorso standard'. Rispettivamente, i costi medi totali sono pari a €21.030 per neurochirurgia e €31.613 per VNS. Questo percorso standard può variare in alcuni centri che effettuano anche un 2° ricovero (per angiografia) nella fase diagnostica non invasiva, oppure aggiungono una fase di diagnostica invasiva su una media del 37% dei pazienti, facendo di conseguenza salire i costi fino a €38.133 per la neurochirurgia e €48.716 per la VNS tabella 19.

Inoltre, la gestione del follow-up a breve termine incrementa i costi di gestione del percorso standard fino ad un totale di €22.454 per la neurochirurgia e di €32.203 per VNS, che diventano, rispettivamente, €23.571 e €33.373 a lungo termine (5°anno).

Tabella 19: riepilogo del percorso terapeutico di un paziente adulto con epilessia farmacoresistente: costo pieno medio per paziente per fase nella prospettiva di un Ospedale italiano

	Neurochirurgia	VNS	Neurochirurgia	VNS
Fase Diagnostica non invasiva (con 2 ricoveri)	6.273	6.273		
Fase Diagnostica non invasiva (con 1 ricovero)			5.070	5.070
Fase Chirurgica				
intervento	8.690	3.518	8.690	3.518
dispositivo	0	21.084	0	21.084
degenza	5.977	1.941	5.977	1.941
rianimazione	1.293	0	1.293	0
totale VNS senza dispositivo		5.459		5.459
totale surgery vs. VNS	15.960	26.543	15.960	26.543
fase diagnostica invasiva	15.900	15.900	15.900	15.900
totale (senza diagnostica invasiva) - PERCORSO STANDARD	-	-	21.030	31.613
totale (senza diagnostica invasiva)	22.232	32.816	-	-
totale con diagnostica invasiva	38.133	48.716	36.930	47.513
Fase Follow-up				
follow-up a 6 mesi	433	257	433	257
follow-up a 1 anno	991	333	991	333
follow-up a 2 anni	317	309	317	309
follow-up a 3 anni	281	237	281	237
follow-up a 4 anni	281	237	281	237
follow-up a 5 anni	239	388	239	388
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+FUP a 1 anno	23.656	33.405	22.454	32.203
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+FUP a 3 anni	24.254	33.951	23.051	32.748
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+FUP a 5 anni	24.774	34.576	23.571	33.373

I dettagli dei costi di gestione a livello delle singole Regioni per entrambe le alternative sono riportati in Appendice 6.

Dalla figura 13 evidente che la gestione dell'intervento standard di chirurgia dell'epilessia in Emilia Romagna e Lombardia si attesta sui valori nazionali, mentre essa è più costosa in Lazio; questo andamento rimane costante anche a breve e a lungo termine.

Per l'intervento di VNS, l'andamento dei costi è lo stesso sia all'inizio che a breve e lungo termine e vede la Regione Lombardia al di sotto del valore medio nazionale e le Regioni Lazio ed Emilia Romagna al di sopra, con un picco per quest'ultima (Figura 14).

Figura 13: riepilogo dei costi medi ospedalieri del percorso standard (intervento, follow-up a breve, lungo termine) del paziente adulto con epilessia farmaco-resistente sottoposto ad un intervento di chirurgia resettiva - dettaglio nazionale e regionale

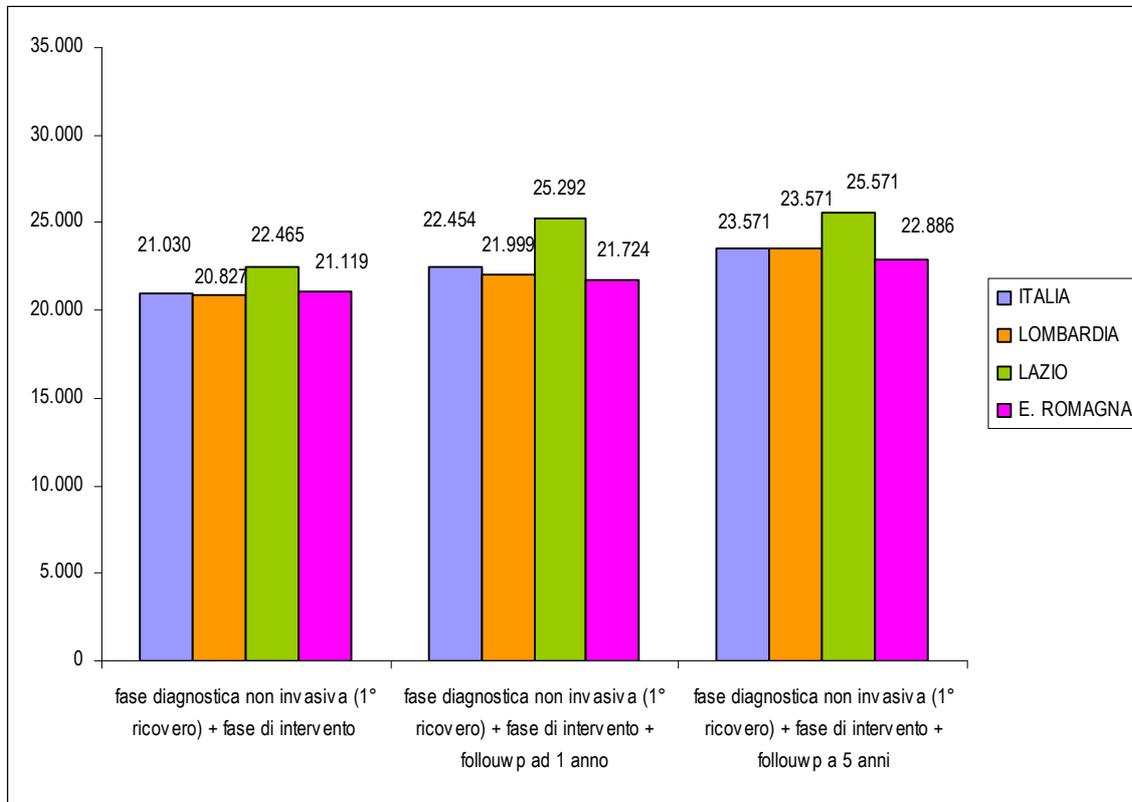
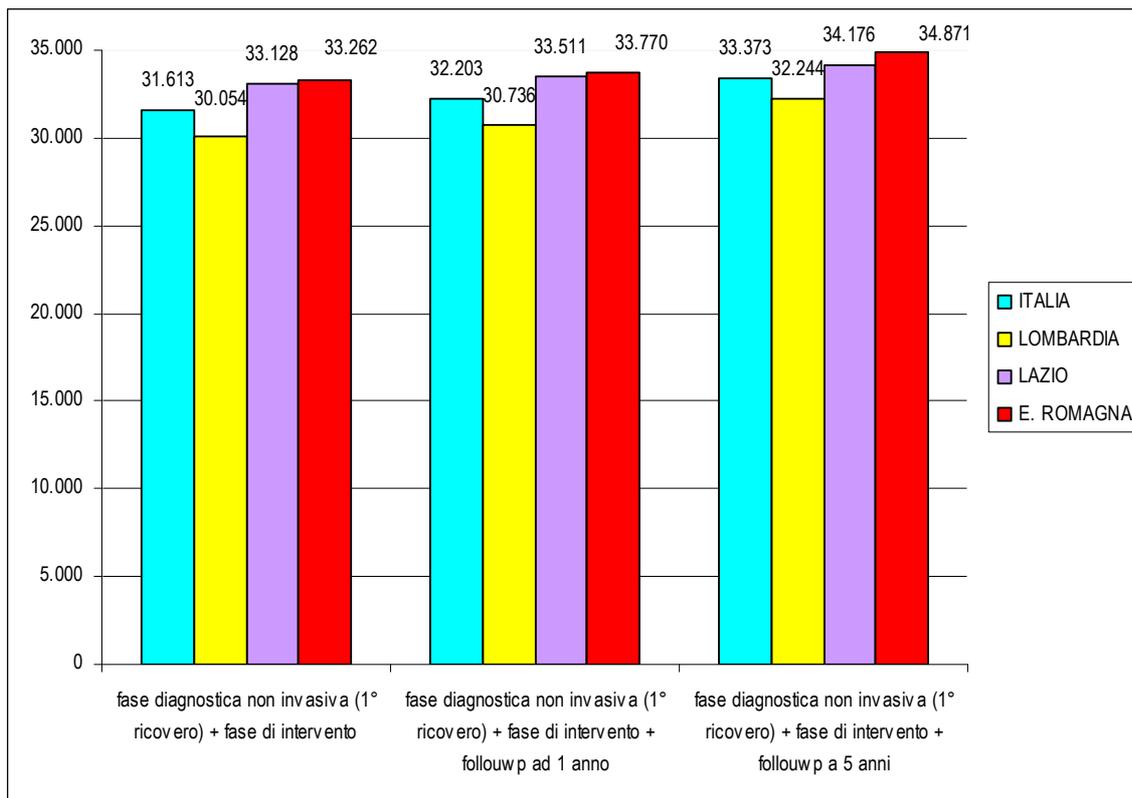


Figura 14: riepilogo dei costi medi ospedalieri del percorso standard (intervento, follow-up a breve, lungo termine) del paziente adulto con epilessia farmaco-resistente sottoposto ad un intervento di VNS - dettaglio nazionale e regionale



11 NEUROCHIRURGIA: IMPATTO ECONOMICO

Attuale finanziamento (DRG e codifiche)

L' intervento standard di neurochirurgia è codificato, secondo la classificazione ICD-9-CM (versione 2007) come 0152 (emisferectomia), 0153 (lobectomia cerebrale), 0124 (altra craniotomia), 0123 (riapertura di pregressa craniotomia), 0109 (altra puntura di cranio), 0299 (altri interventi su cranio, cervello, meningi). Come riportato nella tabella in Appendice 2, il numero totale di interventi a livello nazionale è costante tra il 2003-2005 (ultimi dati disponibili on-line sul sito del Ministero della Salute) e si attesta nel range di 7.600-8.200: di questi, soltanto l'8%-9% vengono effettuati sui bambini e il 17%-18% sono effettuati in Lombardia a fronte del 10% della Regione Lazio e dell'8%-9% dell'Emilia Romagna. Da solo, il codice 0124 altra craniotomia copre a livello nazionale l' 85%-87% del totale sui tre anni; questo codice è il più utilizzato anche a livello delle tre Regioni in esame. Tutte le codifiche, con diagnosi di epilessia farmacoresistente rientrano nel codice DRG chirurgico della craniotomia (DRG 002 craniotomia età>17 anni senza complicanze e DRG 003 età <17 anni), la cui tariffazione a livello nazionale segue quanto riportato dal Decreto ministeriale del 2006 (GU n. del 13-12-2006) (rispettivamente, DRG 002 pari a €9.399 e DRG 003 pari ad €9.746). Il recente aggiornamento del 2009 delle tariffe di mobilità interregionale (Compensazione interregionale della mobilità sanitaria. Testo Unico, Conferenza delle regioni e Province Autonome 10/014/Cr10a/C7, Roma 27 gennaio 2010) ha riconosciuto ai DRG in esame valori superiori: rispettivamente, al DRG 002 €10.246 e al DRG 003 €10.071. A livello regionale, la remunerazione di un intervento di neurochirurgia senza complicanze sugli adulti (DRG 002) varia, per il 2009, tra un minimo di €6.808 (Toscana) ed un massimo di €12.078 (provincia autonoma di Trento) e per i bambini tra €8.860 (Abruzzo, Campania, Puglia) e €12.525 (provincia autonoma di Trento) (www.agenas.it). Le tariffe delle Regioni coinvolte nell'analisi sono comprese in questi range; in particolare la regione Lombardia applica le tariffe più alte tra le tre, pari rispettivamente a € 11.556 per la craniotomia negli adulti e € 11.490 per i bambini (DGR 010804 del 16/12/2009, www.sanita.regione.lombardia.it) Le altre due Regioni si attestano intorno ai € 10.000 (adulti)- € 10.500 (bambini) della Emilia Romagna ai € 9.400 (adulti)- € 9.700 (bambini) del Lazio.

12 VNS: IMPATTO ECONOMICO

Attuale finanziamento (DRG e codifiche)

Alla procedura di impianto del neurostimolatore vagale è attribuito il codice 04.92 (Impianto o sostituzione di neurostimolatore dei nervi periferici) (ICD-9-CM versione 2007). Il numero di impianti di questo dispositivo medico si attesta intorno ad un media di 100 nel triennio 2003-2005 (dati SDO, www.salute.gov.it); pochissimi impianti effettuati sui bambini. Le Regioni ove maggiormente si praticano gli impianti sono la Lombardia, con una media del 24% sui tre anni, e il Lazio con una media del 19% (Appendice 2). Il finanziamento della procedura avviene attraverso la tariffa DRG 008 (interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso senza complicanze). Focalizzando l'attenzione sulle tariffe in assenza di complicanze, la tariffa del Decreto Ministeriale del 2006 prevede un rimborso agli Ospedali pari a €2.770 per ogni ricovero ordinario effettuato. Inoltre, la tariffa per la compensazione interregionale è stata aggiornata nel 2009 ed è pari a €2.862 (Compensazione interregionale della mobilità sanitaria. Testo Unico, Conferenza delle regioni e Province Autonome 10/014/Cr10a/C7, Roma 27 gennaio 2010). A livello regionale, nel 2009, il finanziamento

maggiore si aveva in Umbria con €7.093 ed il minore in Lombardia con €1.810 (DGR 010804 del 16/12/2009 (www.sanita.regione.Lombardia.it)).

Tuttavia, il finanziamento a DRG, sia livello nazionale che regionale, non copre il costo del dispositivo medico, pari in media a €21.000 (prezzo nazionale senza IVA fornito da Cyberonics). L'applicazione di una extra-tariffa che copra il costo del neurostimolatore vagale è stata adottata soltanto dalla Regione Marche e dalla Regione Emilia Romagna. La Regione Marche, con delibera del 2002 (GR n. 2265 ME/SAN del 23-12-2002) ha deliberato una extratariffa di importo pari a Regione Marche pari a €16.010, per i codici di diagnosi 345.10 (Epilessia generalizzata convulsiva, senza menzione di epilessia non trattabile), 345.11 (Epilessia generalizzata convulsiva, con epilessia non trattabile), 345.2 (Stato di piccolo male, epilettico), 345.3 (Stato di grande male, epilettico), 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). Per la procedura furono approvati i codici 04.92 (Impianto o sostituzione di neurostimolatore dei nervi periferici), 04.93 (Rimozione di neurostimolatore dei nervi periferici), 04.99 (Altri interventi sui nervi cranici e periferici).

La Regione Emilia Romagna, invece, ha deliberato una extratariffa di €15.000. per le diagnosi 345.01, 345.11, 345.41, 345.51, in qualsiasi posizione siano codificate, con l'intervento 04.92 associato ai DRG 007 e 008 (Regione Emilia Romagna, determinazione delle tariffe per prestazioni di assistenza ospedaliera in strutture pubbliche e private accreditate delle r.e.r. applicabili e decorrere dall'1/01/2008. Delibera 1863/2008).

La Regione Lombardia ha recentemente deliberato per il neurostimolatore vagale un rimborso pari all'80% del costo medio rilevato nel corso del 2010 tramite i flussi informativi regionali (DGR 010804 del 16/12/2009, www.sanita.regione.Lombardia.it). Applicando questa percentuale al prezzo medio con Iva del dispositivo, si ottiene una extratariffa stimata pari a €16.867.

La Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, nell'ambito dell'aggiornamento delle tariffe di compensazione interregionale, ha deliberato per questo dispositivo una tariffa aggiuntiva di €15.255 per la sola procedura codificata 04.92 associata alla diagnosi 345.01 (Epilessia generalizzata convulsiva; crisi epilettiche cloniche, miocloniche, toniche, tonico-cloniche, grande male) o 34.11 o 345.41 o 345.51, in qualsiasi ordine (Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, Testo Unico Roma, 27 gennaio 2010).

APPENDICE 1 - Metodo Grade Livelli di evidenza e forza della raccomandazione

Livello di evidenza	Corrisponde a	Significato
I	Evidenza da metanalisi o molti rct, o altro da rct o da trials con bassa incidenza di falsi-positivi e falsi-negativi	E' MOLTO IMPROBABILE che ulteriori ricerche modifichino la fiducia nella stima dell'effetto
II	Evidenza da almeno uno (1) trial clinico, anche se con elevata incidenza di falsi-positivi e falsi-negativi (trial a bassa potenza)	E' PROBABILE che ulteriori ricerche possano modificare la fiducia nella stima dell'effetto
III	Evidenza da studi di coorte non randomizzati o studi caso-controllo di buona qualità	E' MOLTO PROBABILE che ulteriori ricerche modifichino la fiducia nella stima dell'effetto
IV	Evidenza da studi comparativi con controlli storici o casistiche non comparative	La stima d'effetto è MOLTO INCERTA
V	Evidenza da case-report	La stima d'effetto è MOLTO INCERTA

Forza della raccomandazione	Corrisponde a	Significato
A	Evidenza di livello I o risultati concordanti da molti trial di livello II o III	Il trattamento è/non è raccomandato, quindi DEVE (<u>oppure</u>) NON DEVE essere utilizzato
B	Evidenza da trial di livello II o III o IV con risultati generalmente concordanti	Il trattamento dovrebbe essere considerato, quindi POTREBBE (<u>oppure</u>) NON DOVREBBE essere utilizzato
C	Evidenza da trial di livello II o III o IV con risultati non-concordanti	Il trattamento dovrebbe essere considerato, quindi POTREBBE (<u>oppure</u>) NON DOVREBBE essere utilizzato
D	Evidenza scarsa o di tipo empirico	Le prove non permettono di fare raccomandazioni né pro né contro.

APPENDICE 2 – Tabelle riassuntive codici di diagnosi e procedura e tariffe DRG

Tabella 21: codici di intervento di chirurgia dell'epilessia: casistica nazionale e regionale (anni 2003-2005)

RICOVERO ORDINARIO	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005
CHIRURGIA	0299 altri interventi sul cranio, cervello, meningi			0109 altra puntura di cranio			123 riapertura di pregressa craniotomia			124 altra craniotomia			0153 lobectomia cerebrale			0152 emisferectomia			TOTALE INTERVENTI		
Adulti	51	70	73	93	99	90	228	218	259	5.958	6.175	6.454	671	537	598	7	4	6	7.008	7.103	7.480
bambini (0-14 aa)	9	6	5	8	9	8	6	8	5	571	671	665	41	35	39	3	2	5	638	731	727
NAZIONALE	60	76	78	101	108	98	234	226	264	6.529	6.846	7.119	712	572	637	10	6	11	7.646	7.834	8.207
Adulti	9	19	19	11	10	15	45	45	56	893	995	1.024	355	331	347	2	0	2	1.315	1.400	1.463
bambini (0-14 aa)	3	1	2	1	1	0	1	1	0	38	34	47	39	26	36	0	1	2	82	64	87
Lombardia	12	20	21	12	10	15	46	46	56	931	1.029	1.071	394	357	383	2	1	4	1.397	1.464	1.550
% su Naz	20%	26%	27%	12%	9%	15%	20%	20%	21%	14%	15%	15%	55%	62%	60%	20%	17%	36%	18%	19%	19%
Adulti	3	7	5	13	17	8	26	13	16	588	585	655	17	8	5	2	0	0	649	630	689
bambini (0-14 aa)	0	0	1	1	1	1	1	0	1	22	26	31	0	1	0	0	0	0	24	28	34
Emilia Romagna	3	7	6	14	18	9	27	13	17	610	611	686	17	9	5	2	0	0	673	658	723
% su Naz	5%	9%	8%	14%	17%	9%	12%	6%	6%	9%	9%	10%	2%	2%	1%	20%	0%	0%	9%	8%	9%
Adulti	15	15	13	3	11	10	31	12	24	628	623	636	60	61	90	1	1	3	738	723	776
bambini (0-14 aa)	2	1	2	2	0	3	2	3	2	39	61	74	0	2	2	3	1	2	48	68	85
Lazio	17	16	15	5	11	13	33	15	26	667	684	710	60	63	92	4	2	5	786	791	861
% su Naz	28%	21%	19%	5%	10%	13%	14%	7%	10%	10%	10%	10%	8%	11%	14%	40%	33%	45%	10%	10%	10%

Tabella 22: codici di intervento di impianto di VNS: casistica nazionale e regionale (anni 2003-2005)

RICOVERO ORDINARIO	2003	2004	2005	TOTALE INTERVENTI
VNS	0492 impianto o sostituzione di neurostimolatore dei nervi periferici			
Adulti	100	106	100	306
bambini (0-14 aa)	3	1	5	9
NAZIONALE	103	107	105	315
Adulti	17	23	36	76
bambini (0-14 aa)	0	0	0	0
Lombardia	17	23	36	76
% su Naz	17%	21%	34%	
Adulti	1	2	1	4
bambini (0-14 aa)	2	0	1	3
Emilia Romagna	3	2	2	7
% su Naz	3%	2%	2%	
Adulti	28	19	12	59
bambini (0-14 aa)	0	0	2	2
Lazio	28	19	14	61
% su Naz	27%	18%	13%	

Tabella 23: codici di diagnostica non invasiva ed invasiva: casistica nazionale e regionale (anni 2003-2005)

TOTALE	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005						
Diagnostica invasiva	0293 impianto di neurostimolatore intracranico			0122 rimozione di stimolatore intracranico			TOTALE INTERVENTI								
Adulti	275	361	406	10	15	10	285	376	416						
bambini (0-14 aa)	20	15	22	0	1	2	20	16	24						
NAZIONALE	295	376	428	10	16	12	305	392	440						
Adulti	152	179	181	3	8	3	155	187	184						
bambini (0-14 aa)	10	9	10	0	1	0	10	10	10						
Lombardia	162	188	191	3	9	3	165	197	194						
% su Naz	55%	50%	45%	30%	56%	25%	54%	50%	44%						
Adulti	10	15	31	0	1	2	10	16	33						
bambini (0-14 aa)	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
Emilia Romagna	10	15	31	2	1	2	10	16	33						
% su Naz	3%	4%	7%	20%	6%	17%	3%	4%	8%						
Adulti	24	55	45	0	0	1	24	55	46						
bambini (0-14 aa)	1	0	1	0	0	1	1	0	2						
Lazio	25	55	46	0	0	2	25	55	48						
% su Naz	8%	15%	11%	0%	0%	17%	8%	14%	11%						
Diagnostica non invasiva	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005	2003	2004	2005
	8919 monitoraggio video-EEG			8515 altri test funzionali neurologici non invasivi			9402 test neuropsicologici			9523 potenziali visivi evocati			TOTALE INTERVENTI		
Adulti	388	460	379	692	686	804	1.141	1.101	987	464	435	403	2.685	2.682	2.573
bambini (0-14 aa)	409	437	371	96	65	80	44	18	11	67	88	94	616	608	556
NAZIONALE	797	897	750	788	751	884	1.185	1.119	998	531	523	497	3.301	3.290	3.129
Adulti	68	63	54	146	163	146	134	162	168	141	127	124	489	515	492

bambini (0-14 aa)	68	59	78	14	4	14	7	3	3	19	20	28	108	86	123
Lombardia	136	122	132	160	167	160	141	165	171	160	147	152	597	601	615
% su Naz	17%	14%	18%	20%	22%	18%	12%	15%	17%	30%	28%	31%	18%	18%	20%
Adulti	40	86	87	41	25	23	24	20	22	28	20	24	133	151	156
bambini (0-14 aa)	21	6	8	1	3	1	0	0	1	1	1	3	23	10	13
Emilia Romagna	61	92	95	42	28	24	24	20	23	29	21	27	156	161	169
% su Naz	8%	10%	13%	5%	4%	3%	2%	2%	2%	5%	4%	5%	5%	5%	5%
Adulti	65	63	60	63	54	75	20	20	24	36	47	25	184	184	184
bambini (0-14 aa)	37	62	70	6	8	13	0	2	1	7	16	16	50	88	100
Lazio	102	125	130	69	62	88	20	22	25	43	63	41	234	272	284
% su Naz	13%	14%	17%	9%	8%	10%	2%	2%	3%	8%	12%	8%	7%	8%	9%

Tabella 24: codici DRG e tariffe nazionali per diagnosi non invasiva, invasiva, intervento di chirurgia dell'epilessia e impianto di VNS

	MDC	DRG	TIPO	descrizione	TUC 2009					DM 2006 GU 13-12-2006				
					ricoveri ordinari	ricoveri di 1 giorno	DH	valore soglia	+++ pro die	DRG	ricoveri ordinari	ricoveri di 1 giorno e DH	valore soglia	+++ pro die
diagnostica non invasiva	1	26	M	convulsioni e cefalea eta` <18 anni	1.518	251	251	19	269	26	1.729	304	10	125
diagnostica non invasiva	1	563	M	convulsioni e cefalea eta` > 17 anni senza CC	1.166	203	203	17	162	25	2.049	245	17	100
chirurgia & diagnostica invasiva	1	002	C	craniotomia eta` > 17 anni, senza CC	10.246	2.072	2.072	34	254	002	9.399	2.848	30	145
chirurgia & diagnostica invasiva	1	003	C	craniotomia eta` < 18 anni	10.071	2.031	2.031	40	313	003	9.746	1.966	44	145
VNS	1	008	C	interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso senza cc	2.862	2.290	2.290	25	177	8	2.770	975	10	100

Tabella 25: codici DRG e tariffe regionali per diagnosi non invasiva, invasiva, intervento di chirurgia dell'epilessia, impianto di VNS e extratariffe per dispositivo VNS

MDC	DRG	tipo	descrizione	LOMBARDIA	EMILIA R.	LAZIO
1	26	M	convulsioni e cefalea eta` <18 anni	€ 2.921	€3.120	€ 1.729
1	25	M	convulsioni e cefalea eta` > 17 anni senza CC	€1.183	€1.686	€ 2.049
1	002	C	craniotomia eta` > 17 anni, senza CC	€11.556	€10.004	€9.399
1	003	C	craniotomia eta` < 18 anni	€ 11.490	€ 10.478	€9.746
1	008	C	interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso senza cc	€1.810	€ 3.276	€2.770
-	-	-	Extratariffa dispositivo VNS	80% del costo medio rilevato (€21.084): €16.867	€15.000	€15.255

FONTI: (DGR 010804 del 16/12/2009, www.sanita.regione.lombardia.it ; (Regione Emilia Romagna, determinazione delle tariffe per prestazioni di assistenza ospedaliera in strutture pubbliche e private accreditate delle r.e.r. applicabili e decorrere dall'1/01/2008. Delibera 1863/2008); (Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, Testo Unico Roma, 27 gennaio 2010).

APPENDICE 3 – Tabella riassuntiva studi clinici di VNS

Tabella 26: studi clinici e di qualità della vita su VNS

Autori/ disegno	Popolazione dello studio	Trattamento/ Misura di Esito	Risultati/Complicanze	Conclusioni/ Limiti/ qualità
Studi controllati randomizzati				
<p>Holder et al (1992); Ben-Menachem et al. (1994); Vagus Nerve Stimulation Study Group (1995) (104;106;165) Studio VNS #E03; multicentrico, prospettico, randomizzato, in cieco, per gruppi paralleli. Confronto a breve e lungo termine degli effetti di alti (presumibilmente terapeutici) e bassi (presumibilmente inefficaci) livelli di VNS. F/u: 14 sett; di cui le ultime 12 utilizzate per testare l'efficacia. Orizzonte temporale: NR Finanziamento: Cyberonics Inc.</p>	<p>n=114 pz (età 14-57 aa) randomizzazione: Gruppo a Alta Stimolazione (GBS): n=54 (età media 33 aa; 61% maschi, 39% femmine; n° medio di crisi/giornata=1,49; durata dell'epilessia 23,1 aa; n° medio di FAE = 2). Gruppo a Bassa Stimolazione (GBS): n=60 (età media 33.5 aa; 63% maschi, 37% femmine; n° medio di crisi/giornata=0,82; ; durata dell'epilessia 20 aa; n° medio di FAE = NR). <i>Criteri di inclusione:</i> setting ambulatoriale o ospedaliero; età 12-60 aa; ≥6 crisi/mese su 3 mesi; crisi non adeguatamente controllati con FAE a concentrazioni stabilite; PS semplice o complessa (compresa l'epilessia generalizzata); capacità di comprendere e fornire il consenso informato; accettazione della contraccezione nelle donne; pz che avevano ricevuto FAE in studio consentiti per un valore 5 volte l'emivita media + 2 sett. trascorse prima dello studio. <i>Criteri di esclusione:</i> malattia progressiva; gravidanza; assunzione</p>	<p>Storia di frequenza di crisi per 12 sett. prima dell'impianto di VNS. Alta - stimolazione: 20-50 Hz, 500 µsec; 30-90 sec con stimolazione, 30 sec di stimolazione spenta; × 14 sett. seguito da una fase indefinita di estensione aperta. Bassa - stimolazione: 1-2 Hz, 130 µsec; 5- 10 sec stimolazione accesa, 60-180 sec stimolazione spenta; × 14 sett. seguito da una fase indefinita di estensione aperta. <i>Misura di esito:</i> Primarie: differenza % nella frequenza totale delle crisi con epilessia durante le 12 sett. Finali del trattamento vs baseline. Secondarie: differenza assoluta nella frequenza delle crisi; % pz che raggiunge una riduzione delle crisi ≥50%; QDV (pz, caregiver, investigatore) nel primo report che ha coinvolto i pz (punteggio totale lineare su una scala analogico visuale 100-mm, miglioramenti e peggioramenti erano misurati come spostamenti dalla linea centrale).</p>	<p>Soltanto i pz nel GAS mostravano una riduzione significativa della frequenza delle crisi vs. baseline. Durante le 12 sett. finali del trattamento VNS, la riduzione media nella frequenza delle crisi vs baseline era del 24,5% per GAS, 6,1% per GBS (P=0,01). Il 31% dei pz. nel GAS avevano una riduzione della frequenza ≥50% vs 13% dei pz nel GBS (P=0,02). I pz del GAS avevano sperimentato una maggiore riduzione della frequenza delle aeree rispetto ai pz che on avevano riportato aeree (rispettivamente, 52% di riduzione vs 10%). Entrambi i gruppi avevano migliorato la QDV, ma il GAS aveva mostrato un miglioramento più marcato. L'unica differenza statisticamente significativa era per il punteggio dell'investigatore (dati esatti NR). <i>Complicanze:</i> manifestate in >5% dei pz (% pz nel GAS, % pz nel GBS): raucedine/alterazioni vocali (37,2%, 13,3%), dolore alla gola (11,1%, 11,7%), tosse (7,4%, 8,3%), dispnea (5,6%, 1,7%), parestesia (5,6%, 3,3%), dolore muscolare (5,6%, 1,7%), mal di testa (1,8%, 8,3%); raucedine/ alterazioni vocali erano</p>	<p>I risultati dimostrano che la VNS ad alta stimolazione può ridurre la frequenza delle crisi in alcuni pz con epilessia non trattabile. NOTA: analisi ITT. <i>Limiti:</i> trattamento di breve durata; sottostante differente patofisiologia dell'epilessia nei pazienti che sperimentano aeree, che potrebbe aver favorito la risposta in questo tipo di pazienti; i valori della QDV sono stati riportati in grafico, i valori esatti e l'analisi statistica sono NR; i dati di QDV non sono disponibili per i gruppi completi; nessuno strumento standardizzato è stato utilizzato per misurare la QDV. <i>Qualità:</i> buona (per la misura della frequenza delle crisi); scarsa (per la misura della QDV).</p>

	di >3 FAE; condizioni cliniche probabilmente peggiorative o risultanti in un ricovero entro 1 aa.		significativamente superiori nel GAS rispetto al GBS.	
Handforth et al. (1998) (105) Studio VNS #E05; multicentrico, randomizzato, per gruppi paralleli, in doppio cieco, prospettico. Confronto di alti e bassi livelli di VNS. F/u: 3 mesi Orizzonte temporale: 31 gennaio 1995 – 29 Agosto 1996 Finanziamento: Cyberonics.	n=198 pz sono stati randomizzati di cui 2 sono stati esclusi all'analisi di efficacia ma non dall'analisi di sicurezza; 196 pz (range 13-60 aa) sono stati randomizzato a: Gruppo ad Alta Stimolazione (GAS): n=94 Gruppo a Bassa Stimolazione (GBS): n=102 <i>Criteri di inclusione:</i> ≥6 crisi di PS (parziale complessa o convulsioni secondarie generalizzate) farmaco-resistente alla terapia farmacologica su 30 giorni, con un intervallo ≤21 giorni tra le crisi; età 12–65 aa; in terapia con 1–3 FAE, stabile per ≥1 mese prima dello studio. <i>Criteri di esclusione:</i> precedente vagotomia, VNS, stimolazione cerebrale, o chirurgia epilettica recettiva; deterioramento neurologico o delle condizioni cliniche; gravidanza; malattia cardiaca o polmonare; ulcera peptica attiva; storia di crisi non con epilessia.	Dopo 3 mesi dal periodo di baseline, i pz ricevevano un impianto di VNS. Il device era attivato per 2 sett. dopo l'impianto. Alta stimolazione : VNS 30 Hz, 500 µsec × 3 mesi Bassa Stimolazione: 1 Hz, 130 µsec × 3 mesi. <i>Misure di esito:</i> Primarie: cambiamento nella frequenza totale delle crisi. Secondarie: valutazione dello stato generale del pz; % pz che con una riduzione delle crisi ≥50% e ≥75%; cambiamenti della frequenza delle crisi nelle crisi con alterazione dello stato di coscienza; complicanze.	194 pz hanno completato lo studio; 2 pz sono stati esclusi in seguito ad eventi avversi o mancata compliance. <u>Esiti per GBS, GAS:</u> <i>% media di variazione della frequenza totale delle crisi dal baseline:</i> –15,2%, –27,9% (P=0,04). <i>Variazione nella PS (%):</i> –13,4%, 26,6% (P=0,03). <i>Riduzione della frequenza delle crisi (%pz):</i> ≥50%: 15,7%, 23,4% ≥75%: 2,0%, 10,6% (P=0,015). Il GAS ha mostrato un miglioramento più marcato del punteggio globale di valutazione dello stato generale, una maggiore alterazione vocale e dispnea, ma nessuna alterazione negli indicatori fisiologici delle funzionalità gastriche, cardiache o polmonari. <i>Complicanze verificatesi in >10% dei pz (% pz; GAS, GBS):</i> alterazione vocale (30,1%, 66,3%), tosse (42,7%, 45,3%), faringite (25,3%, 34,7%), dolore (30,1%, 28,4%), dispnea (10,7%, 25,3%), mal di testa (23,3%, 24,2%), dispepsia (12,6%, 17,9%), vomito (13,6%, 17,9%), parestesia (25,2%, 17,9%), nausea (20,4%, 14,7%), evento accidentale (12,6%, 12,6%), febbre (18,4%, 11,6%), infezione (11,7%, 11,6%); le percentuali di alterazione vocale e	I risultati suggeriscono che la VNS è efficace nel controllo delle crisi e nel miglioramento dello stato generale. La presenza di aeree non era considerato un fattore predittivo della efficacia della VNS. La bassa percentuale di dropout suggerisce che VNS è altamente tollerata e accettata dai pz. NOTA: lo studio non era sufficientemente potenziato per rilevare una differenza media del 15% tra i gruppi nell'outcome primario. <i>Limiti:</i> periodo di trattamento breve. <i>Qualità:</i> buona.

			dispnea erano statisticamente differenti.	
Studi controllati non randomizzati				
Amar et al. (2004) (107) Registro di dati per un confronto retrospettivo del trattamento del VNS e la chirurgia dell'epilessia vs il trattamento di VNS e nessuna chirurgia. <i>F/u:</i> 24 mesi <i>Orizzonte temporale:</i> NR <i>Finanziamento:</i> NR; La ditta è stata inclusa nella preparazione del manoscritto; Cyberonics finanzia il registro.	n=4.743 pz Gruppo Chirurgia Standard (GCS): n=921 pz che sono stati precedentemente sottoposti a CS per epilessia (età mediana 28 aa, range 1-66; 55,3% maschi, 44,7% femmine) Gruppo senza Chirurgia Standard (GsCS): n=3.822 pz che non sono stati sottoposti a CS (51,5% maschi, 48,5% femmine). <i>Criteri di inclusione:</i> pz che sono stati sottoposti a VNS per epilessia. <i>Criteri di esclusione:</i> pz che sono stati sottoposti a chirurgia invasiva per ragioni differenti dall'epilessia che non sono stati inclusi nel GCS. <i>Storia clinica</i> (GCS, GsCS) (% pz): epilessia localizzata (75,2%, 57,0%), epilessia generalizzata (22,1%, 39,5%), altro (2,7%, 3,4%).	GCS: i dati sono stati disponibili per 591 pz a 3 mesi, 373 a 6 mesi, 368 a 12 mesi, 224 a 18 mesi, e 156 a 24 mesi. GsCS: i dati sono stati disponibili per 2.382 pz a 3 mesi, 1.547 a 6 mesi, 1.374 a 12 mesi, 826 a 18 mesi, e 481 a 24 mesi. Pz sottoposti a >1 tipo di chirurgia dell'epilessia sono stati esclusi dal sottogruppo di analisi. <i>Misure di esito:</i> riduzione della frequenza delle crisi; QDV	La riduzione mediana della frequenza delle crisi era in misura maggiore statisticamente significativa nel GsCS vs GCS a 3, 6, 12, e 24 mesi. <u>Riduzione mediana della frequenza delle crisi per GCS e GsCS (% pz):</u> <i>a 12 mesi:</i> ≥50%: 47,6%, 58,0% (NS) ≥75%: 28,5%, 37,1% (P=0,002) libero da crisi: 4,1%, 6,9% (NS) <i>a 24 mesi:</i> ≥50%: 55,1%, 62,2% (NS) ≥75%: 31,4%, 43,7% (P=0,018) libero da crisi: 5,1%, 8,3% (NS). Miglioramenti statisticamente significativi in tutti i domini della QDV tra GsCS e GCS a 3 mesi; a 24 mesi differenze nel solo dominio della attenzione (P=0,042). <i>Complicanze:</i> NR	Gli Autori suggeriscono che i pz non sottoposti ad un precedente intervento chirurgico possono beneficiare maggiormente della VNS. Tuttavia, le percentuali totali di risposta erano simili tra i due gruppi ed un numero maggiore di pz con un precedente intervento evidenzia un miglioramento. Di conseguenza, VNS può essere considerata un'alternativa terapeutica nei pazienti che non rispondono in modo sufficiente alla chirurgia. <i>Limiti:</i> analisi retrospettiva su un registro. A seguito della partecipazione volontaria, potrebbero essersi verificati degli errori; il n° di pz differisce tra le fra le date di f/u; assenza di cecità; numerosi dati mancanti. <i>Qualità:</i> buona (per numerosità del campione e presenza del confronto).
Nei et al. (2006) (109) Studio prospettico di confronto, non randomizzato, valutazione dell'efficacia e della	n=78 pz con epilessia non trattabile. Gruppo con callosotomia del corpus (GCC): n=53 pz (36 maschi, 17 femmine; 38% epilessia parziale, 62% epilessia generalizzata) Gruppo VNS (GVNS): n=25 pz (15	53 pz avevano subito una callosotomia del corpus; 25 pz avevano subito un impianto di VNS. <i>Misure di esito:</i> Riduzione della frequenza delle crisi (n° medio di crisi/ mese);	<u>Pz in GCC (% pz):</u> <i>crisi GTC</i> (riduzione ≥50% nella frequenza delle crisi): 79,5% <i>pz con epilessia parziale:</i> l'82% aveva una riduzione ≥50% <i>pz con epilessia generalizzata:</i> il 78%	I risultati suggeriscono che entrambe le modalità di trattamento sono efficaci, con complicanze più gravi nel GCC. In generale, la callosotomia del corpus era più efficace della

<p>sicurezza di un intervento di callosotomia del corpus e VNS in pz con epilessia farmacoresistente generalizzata. <i>F/u:</i> medio 4,5 aa per i pz con callosotomia del corpus; medio 1,3 aa per i pz con VNS. <i>Orizzonte temporale:</i> 1988-2001</p>	<p>maschi, 10 femmine; 64% epilessia parziale, 36% epilessia generalizzata). Il GVNS aveva una durata dell'epilessia significativamente pi lunga rispetto al GCC (media 32 vs 23 aa). <i>Criteri di inclusione:</i> tutti i pz con epilessia farmacoresistente e con GTC, GTC secondario, crisi toniche, o atoniche, non controllate da una terapia di >3 FAE <i>Criteri di esclusione:</i> qualsiasi procedura resettiva o tecnica della transezione subpiale multipla per l'epilessia in combinazione con callosotomia del corpus; pz con dati parziali.</p>	<p>percentuale di pz con una riduzione del $\geq 50\%$ o del $\geq 80\%$.</p>	<p>aveva una riduzione $>50\%$; il 60% aveva una riduzione $\geq 80\%$. <u>Pz in GVNS:</u> crisi GTC (riduzione $\geq 50\%$ nella frequenza delle crisi): 50% <i>pz con epilessia parziale:</i> il 71% aveva una riduzione $\geq 50\%$ <i>pz con epilessia generalizzata:</i> il 20% aveva una riduzione $\geq 50\%$; il 33% aveva una riduzione $\geq 80\%$. Nessuna differenza significativa tra i due gruppi riguardo la percentuale di pz che raggiunge una riduzione della frequenza delle crisi $\geq 50\%$ o $\geq 80\%$. Combinando i dati di tutti i tipi di crisi, una percentuale significativamente maggiore di pz raggiungeva una riduzione della frequenza $\geq 50\%$ nel GCC (79%) vs GVNS (40%) ($P < 0,001$). <i>Complicanze (GCC, GVNS):</i> totale (21%, 8%); permanente (3,8%, 0%). Complicanze gravi (n° pz): decessi (1, 0); stato epilettico (1, 0); difficoltà nell'andatura (2;0); osteomielite (1, 0); emiparesi (2,0); sindrome di disconnessione (2,0); trombosi venosa profonda (1, 0); batteria difettosa (0,1); infezione al sito di azione (0,1) (complicanze transitorie NR).</p>	<p>VNS nella riduzione della frequenza delle crisi, ma senza alcuna differenza quando i tipi di crisi sono analizzati separatamente. Tuttavia, la grandezza del campione era molto piccola per GVNS e per i diversi tipi di crisi. <i>Limiti:</i> assenza del controllo; f/u medio pi breve per il GVNS; mancanza di randomizzazione e di cecità; campione esiguo per il GVNS; campione esiguo per il confronto per tipo di crisi. <i>Qualità:</i> Scarsa (riduzione della qualità in seguito alla scarsità del campione nel GVNS, differenze nella durata del f/u tra i due gruppi e differenze nella durata dell'epilessia prima del trattamento).</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>McGlone et al. (2008) (108) Studio prospettico di confronto, non randomizzato, a gruppi di controllo per la valutazione della QDV in seguito a impianto VNS per l'epilessia. <i>F/u:</i> 12 mesi. <i>Orizzonte temporale:</i> NR <i>Finanziamento:</i> un'assicurazione sanitaria ha pagato alcuni dispositivi.</p>	<p>n=35 pz Gruppo VNS (GVNS): n=16 (età media 35 aa; 9 maschi, 7 femmine) Gruppo in Terapia Farmacologica (GTF): n=9 (età media 37 aa; 3 maschi, 6 femmine). Gruppo in Terapia Chirurgica (GTC) n=10 (età media 36 aa; 4 maschi, 6 femmine) <i>Criteri di inclusione:</i> pz con epilessia; età >16 aa; è stata consentita l'eventuale inclusione di pz con ritardo dello sviluppo o comorbidità psichiatriche; PS complessa non controllabile con una terapia farmacologica di durata ≥5aa; nessun disordine progressivo neurologico ha provocato l'epilessia; mancanza di eleggibilità alla resezione chirurgica o alla callosotomia. <i>Criteri di esclusione:</i> NR</p>	<p>Il GVNS ha ricevuto un dispositivo VNS. Lo stimolatore si attivava all'impianto. La corrente era fissata da 0.25 – 3.0 mA per numerose settimane (grandezza dell'impulso, 500 µsec; frequenza, 30 Hz; stimolazione accesa 30 sec, stimolazione spenta 5 min). Erano consentiti i cambiamenti di terapia. Il GTF riceveva una terapia standard. Il GTC aveva subito una resezione cerebrale del lobo temporale anteriore (8 pz), una amigdaoippocampectomia selettiva (1 pz), o una emisferectomia funzionale (1 pz). <i>Misure di esito:</i> QDV (QDVIE-89); depressione (Geriatric Depression Scale); memoria (MOQ-SA, MOQ-SB, MOQ-RA, MOQ-RB, WMS-III).</p>	<p>3/16 (18,8%) pz nel GVNS rispondevano al trattamento; la risposta era definita come una riduzione della frequenza delle crisi ≥50%; 11/16 (69%) manifestavano una certa riduzione della frequenza delle crisi. La riduzione della frequenza delle crisi non era correlata con la QDV. I punteggi di QDVIE-89 ($P<0,005$) e MOQ-SA ($P<0,05$) miglioravano rispetto al baseline. Altre scale di MOQ non mostravano miglioramenti. Differenze non statisticamente significative tra i gruppi. Il GTC mostrava un miglioramento della QDV più marcato rispetto al GVNS e al GTF. <i>Complicanze:</i> NR</p>	<p>I risultati suggeriscono che VNS non migliora sostanzialmente la QDV rispetto ai GTF e GTC. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati. <i>Limiti:</i> mancanza di randomizzazione; campione troppo limitato per stimare differenze piccole o modeste; GVNS eterogeneo; cambiamenti nella terapia farmacologica non controllati; QDVIE-89 disegnato per evidenziare complicanze relative ai farmaci. <i>Qualità:</i> scarsa (riduzione della qualità in seguito alla scarsità del campione).</p>
<p>Sherman et al. (2008) (110) Studio prospettico di confronto, non randomizzato, controllato, per la valutazione della QDV in seguito a impianto VNS. <i>F/u:</i> 12 mesi <i>Orizzonte temporale:</i> 1999-2003 <i>Finanziamento:</i> British Columbia Medical</p>	<p>n=53 pz Gruppo VNS (GVNS): n=34 pz (età media 12,3 aa; range 3-18; 20 maschi, 14 femmine) Gruppo di Controllo (GC : n=19 pz (età media 9,5 aa, 4-14; 10 maschi, 9 femmine) <i>Criteri di inclusione:</i> GVNS con epilessia non trattabile con FAE; non eleggibili alla chirurgia oppure con fallimento terapeutico della chirurgia. <i>Criteri di esclusione:</i> NR <i>Storia clinica (GVNS, GC):</i> eziologia: tumore (6%, 5%); vascolare (0, 21%);</p>	<p>Dopo l'impianto del dispositivo VNS, la corrente era aumentata a ≤2.0 mA (30 sec stimolazione accesa, 5 min stimolazione spenta). La valutazione neurologica era effettuata mensilmente fino al raggiungimento della stabilità, in seguito a 6 e 12 mesi. Valutazioni cognitive, QDV, umore, funzionalità adattative 1 mese prima ed 1 aa dopo l'impianto. <i>Misure di esito:</i> QDV (ICNDS, Global QDV); valutazione neurologica; valutazioni cognitive;</p>	<p>I pz nel GC erano più giovani dei pz nel GVNS. <u>Punteggi di GVNS e GC (medi ± DS):</u> <i>ICNDS:</i> Baseline: 22,6±7,3; 11,1±8,5 Punteggi: 19,8±8,8; 14,1±8,3 <i>Global QDV:</i> Baseline: 3,5±1,4; 4,4±1,5 Punteggi: 3,6±1,3; 4,4±1,2. I valori al baseline differivano tra le due scale di QDV ($P<0,0001$). <u>QDV di GVNS e CG (% pz):</u> <i>ICNDS:</i></p>	<p>I risultati suggeriscono che VNS non migliora in modo statisticamente significativo la QDV nella maggior parte dei pz. I pz con un miglioramento della frequenza delle crisi ≥50% non hanno evidenziato maggiori miglioramenti della QDV rispetto ai nonresponder. Tuttavia, la grandezza del campione potrebbe essere stata troppo limitata per stimare una differenza modesta. <i>Limiti:</i> mancanza di</p>

<p>Services e Vancouver Foundation</p>	<p>infezione (21%, 5%); displasia (112%, 16%); criptogenica o sconosciuta (29%, 43%), LGS o Sindrome di West (15%, 0); metabolica (12%, 0); sclerosi del lobo temporale mesiale (3%,11%).</p>	<p>umore; funzionalità adattative; frequenza delle crisi.</p>	<p>riduzione: 14%, 37% (NS) invariato: 52%, 53% (NS) aumentato: 33%, 11% (NS) <i>Global QDV</i>: riduzione: 9%, 11% (NS) invariato: 77%, 83% (NS) aumentato: 14%, 6% (NS)</p> <p><u>Esiti nei responder e nei nonresponder nel GVNS (punteggio \pm DS):</u> <i>n</i>^o pz: 14, 20 <i>ICNDS</i>: 19,5\pm9,6; 20,8\pm7,8 (NS) <i>Global QDV</i>: 3,8\pm1,5; 3,5\pm1,2 (NS).</p> <p><u>Riduzione della frequenza delle crisi nel GVNS (% pz):</u> >90%: 6% 70%-90%: 21% 50%-70%: 12% <50%: 56% <i>Complicanze</i>: NR</p>	<p>randomizzazione; grandezza del campione limitata; assenza di falso controllo; eterogeneità tra i gruppi (e.g., il GVNS aveva al baseline una QDV più scarsa). <i>Qualità</i>: discreta</p>
<p>Studi cinici non controllati</p>				
<p>Penry & Dean (1990); Uthman et al. (1990); Uthman et al. (1993) (134;140;141) Studio VNS #E01, #E02; multicentrico, in singolo cieco, non controllato, fase I <i>F/u</i>: medio 25 mesi (range, 14-35 mesi) <i>Orizzonte temporale</i> : NR</p>	<p><i>n</i>=14 pz (età 18-58 aa) <i>Criteri di inclusione</i>: pz con epilessia parziale non trattabile con farmaci (complessa, semplice, o entrambe); >6 crisi/mese, periodo libero da crisi \leq2 sett.; conteggio di crisi al baseline \geq1 aa. <i>Criteri di esclusione</i>: stato epilettico nei precedenti 2 aa; eziologia non trattabile; disordini neurologici progressivi o sistemici; ritardo mentale; uso di droghe; asma; gastrite; gastrite o ulcera duodenale;</p>	<p>Storia di crisi precedenti all'impianto VNS di 52-sett. al baseline. Ogni pz era controllato verso se stesso: 4 sett. senza stimolazione, 8 sett. di stimolazione, 4 sett. senza stimolazione, 8 sett. con stimolazione. <i>Misure di esito</i>: cambiamento nella frequenza delle crisi, durata intensità, tipo; uso ed effetto del magnete; complicanze.</p>	<p>Dati raggruppati dagli studi #E0 e #E02. Riduzione media nella frequenza delle crisi del 46,6% dopo 14-35 mesi (range, 0% a 100%); 5/14 (36%) pz avevano una riduzione della frequenza delle crisi \geq50% durante i periodi di stimolazione attiva. <i>Complicanze</i>: raucedine transitoria, singhiozzo, spasmi muscolari; nessun effetto cardiaco o gastrointestinale.</p>	<p>VNS può ridurre la frequenza delle crisi. Nel 36% dei pz, le crisi erano ridotte del >50% durante il periodo di stimolazione rispetto all'intervallo senza stimolazione. <i>Limiti</i>: grandezza del campione limitata; mancanza del controllo; sebbene in cieco, i pz erano stati probabilmente capaci di distinguere tra l'intervallo di stimolazione e</p>

<p><i>Finanziamento:</i> Cyberonics</p>	<p>diabete insulino-dipendente; vagotonia precedente.</p>			<p>quello senza stimolazione (potenziale effetto placebo). <i>Qualità:</i> scarsa</p>
<p>George et al. (1994); Salinsky et al. (1996) (116;137) Studio VNS #E03; multicentrico, randomizzato, per gruppi paralleli, doppio cieco, prospettico. Studio a lungo termine degli effetti di VNS ad alta frequenza. <i>F/u:</i> 12 mesi <i>Orizzonte temporale:</i> NR <i>Finanziamento:</i> Cyberonics</p>	<p>n=114 pz (età 14-57 aa) <i>Criteri di inclusione:</i> pz con epilessia parziale non trattabile con farmaci; stessa popolazione dello studio precedente. <i>Criteri di esclusione:</i> NR</p>	<p>Storia di crisi nei 3 mesi precedenti l'impianto di VNS. I pz sono stati assegnati in modo randomizzato a bassi livelli di stimolazione per 14 sett. seguiti da una fase indefinita di estensione in aperto durante la quale i pz ricevevano VNS ad alti livelli di stimolazione. <i>Misure di esito:</i> cambiamento della frequenza delle crisi; complicanze.</p>	<p>14 pz hanno interrotto il trattamento prima di 12 mesi (mancanza di efficacia, n=9; altri motivi n=5). Frequenza delle crisi ridotta del 20% nei primi 3 mesi di VNS e del 32% dopo 1 anno. I 31/100 (31%) pz che avevano completato i 12 mesi, avevano una riduzione $\geq 50\%$ nella frequenza delle crisi. La risposta nei primi 3 mesi era predittiva di una risposta a lungo termine. <i>Complicanze:</i> alcune complicanze transitorie in 11 pz.</p>	<p>I pz che avevano risposto inizialmente a VNS avevano maggiore probabilità di una risposta continua. <i>Limiti:</i> lo studio controllato è durato soltanto 14 sett.; non provata adeguatezza di una bassa stimolazione come placebo; i pz che hanno lasciato lo studio a causa della mancanza di efficacia non sono stati inclusi nella analisi del trattamento di 12 mesi. <i>Qualità:</i> discreta (riduzione della qualità in seguito alla mancanza del controllo oltre le 14 sett.).</p>
<p>Hornig et al. (1997) Murphy et al. (1995); (119;131) Serie di casi prospettici di bambini trattati con VNS <i>F/u:</i> 2-14 mesi (range) <i>Orizzonte temporale:</i> NR</p>	<p>n=19 bambini (età 4-19 aa) <i>Criteri di inclusione:</i> bambini con epilessia non trattabile con farmaci e chirurgia <i>Criteri di esclusione:</i> NR</p>	<p>Storia di crisi per 1 mese prima dell'impianto della VNS; stimolazione ai livelli terapeutici iniziata dopo 2 sett. dall'impianto. <i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi; stato di salute generale valutato su una scala analogica visiva, numero di FAE richiesti; complicanze.</p>	<p>I pz sono stati valutati mensilmente dal 1° al 3° mese dopo l'attivazione e successivamente ogni 3 mesi; il range del f/u era 2-30 mesi. 6/19 (32%) avevano una riduzione $>90\%$ e 10/19 (53%) avevano una riduzione $>50\%$ nella frequenza delle crisi. 13/19 (68%) mostravano un miglioramento globale dei punteggi dello stato di salute; 5 pz in condizioni invariate; 1 pz peggiorava. 5/19 pz (26%) potevano ridurre il numero di FAE. Tutti e 3 i bambini che non avevano risposto alla callosotomia del corpus miglioravano con VNS e 5/6 pz</p>	<p><i>Limiti:</i> campione poco numeroso ed eterogeneo; assenza del controllo; breve periodo di baseline; f/u variabile. <i>Qualità:</i> scarsa</p>

			<p>con LGS aveva una riduzione del 90% nella frequenza delle crisi.</p> <p><i>Complicanze (n pz):</i> infezione della ferita (2); problemi al generatore (1); raucedine durante la stimolazione.</p>	
<p>Lundgren et al. (1998) (126)</p> <p>Studio prospettico longitudinale su VNS nei bambini</p> <p><i>F/u:</i> 12-24 mesi</p> <p><i>Orizzonte temporale:</i> NR</p>	<p>n=16 bambini (10 maschi, 6 femmine; età 4-18 aa)</p> <p><i>Criteri di inclusione:</i> bambini di età ≤18 aa con epilessia non trattabile con i farmaci e la chirurgia.</p> <p><i>Criteri di esclusione:</i> NR</p>	<p>Storia di crisi per 6 mesi prima dell'impianto della VNS; tutti i pz erano stati trattati con livelli terapeutici di VNS per 12-24 mesi.</p> <p><i>Misure di esito:</i> cambiamento nella frequenza delle crisi; gravità delle crisi; valutazione della QDV globale; complicanze.</p>	<p>Dopo 10-12 mesi di VNS, 6/16 (37%) pz aveva una riduzione del 50% nella frequenza delle crisi, con una riduzione della gravità e della QDV. Gli stimolatori sono stati spenti in 5 pz in seguito a mancanza di efficacia.</p> <p><i>complicanze (n pz):</i> raucedine (6); dolore al collo (1); aspirazione (2); problemi di trasmissione elettrica (6).</p>	<p>VNS sembra produrre un beneficio in alcuni pz; la riduzione nella frequenza delle crisi non è così evidente come in altri studi. Gli effetti collaterali dell'aspirazione e i problemi della trasmissione elettrica multipla causano dubbi.</p> <p><i>Limiti:</i> campione esiguo ed eterogeneo; mancanza del controllo.</p> <p><i>Qualità:</i> Scarsa</p>
<p>Amar et al. (1999) (111)</p> <p>Studio VNS #E05; multicentrico, randomizzato, per gruppi paralleli, doppio cieco, prospettico, di confronto tra alti e bassi livelli di stimolazione. VNS Study Arm #XE5; in aperto, estensione del trial non in cieco.</p> <p><i>F/u:</i> 15 mesi</p> <p><i>Orizzonte temporale:</i> NR</p> <p><i>Finanziamento:</i></p>	<p>n=195 pz (età 13-60 aa)</p> <p>Randomizzazione a: Gruppo ad alta-stimolazione: n=94 Gruppo a bassa stimolazione: n=102</p> <p><i>Criteri di inclusione:</i> pz precedentemente arruolati nello Studio VNS #E05; pz di età >12 aa con PS complessa farmacoresistente ai farmaci.</p> <p><i>Criteri di esclusione:</i> precedente vagotomia cervicale, VNS, o chirurgia resettiva per l'epilessia.</p>	<p>Dopo 3 mesi dal baseline, i pz ricevevano un impianto di VNS e venivano successivamente seguiti per 3 mesi.</p> <p>alta-stimolazione: 30 Hz, 500 µsec × 3 mesi; bassa stimolazione: 1 Hz, 130 µsec × 3 mesi (VNS Study #E05).</p> <p>Per lo Studio VNS #XE5, tutti i pz hanno ricevuto alta-stimolazione × 15 mesi. I clinici erano autorizzati a cambiare i parametri di stimolazione.</p> <p><i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi; eventi avversi; QDV</p>	<p>Dopo 15 mesi di stimolazione totale, i pz avevano una riduzione media delle crisi del 37%. Il 39% aveva una riduzione >50% nella frequenza, il 21% aveva una riduzione >75%, il 2% era libero da crisi. Si evidenziava un miglioramento statisticamente significativo della QDV a 6 e 12 mesi.</p> <p>21 pz hanno interrotto il trattamento per mancanza di efficacia o per decisione propria; 3 pz hanno sperimentato eventi avversi; 1 pz non ha completato il f/u; 2 pz erano deceduti per cause non correlate alla VNS.</p> <p><i>Complicanze:</i> alterazioni momentanee della voce durante la stimolazione (56%); dolore non specificato (20%); mal di testa (16%).</p>	<p>I risultati suggeriscono che VNS è sicura ed efficace. L'efficacia era persistente o leggermente migliorata durante lo studio (15 mesi). L'analisi aggiustata per i pz che hanno lasciato lo studio e per i dati mancanti ha prodotto risultati simili, perciò il bias di selezione è improbabile.</p> <p><i>Limiti:</i> mancanza del gruppo di controllo nell'estensione del trial; 11% di dropout.</p> <p><i>Qualità:</i> discreta per la frequenza delle crisi (riduzione della qualità a causa della mancanza del controllo per oltre 14 sett.); scarsa per la QDV.</p>

<p>Cyberonics</p> <p>Ben-Menachem et al. (1999) (112) Studio prospettico, in aperto, non controllato, monocentrico, longitudinale, su VNS a lungo termine, nei sottogruppi PS, PGS, e LGS <i>F/u:</i> medio 20 mesi (range 3-64) <i>Orizzonte temporale:</i> 1992-1997</p>	<p>n=64 pz Gruppo PS: n=47 Gruppo PGS: n=9 Gruppo LGS: n=8</p> <p><i>Criteri di inclusione:</i> epilessia non trattabile con i farmaci e la chirurgia o per cui la chirurgia è controindicata</p> <p><i>Criteri di inclusione:</i> cambiamento nella terapia con FAE durante lo studio</p>	<p>Parametri di stimolazione: parametri standard con 1,0-1,5 mA; con controllo delle crisi non soddisfacente, parametri di stimolazione rapida a 7 sec di stimolazione accesa e a 12 sec stimolazione spenta.</p> <p><i>Misure di esito:</i> % di cambiamento nelle crisi durante gli ultimi 3 mesi di trattamento e dopo una media di 20 mesi di stimolazione (range 3-64) verso 3 mesi di baseline pre-impianto; gravità delle crisi.</p>	<p>40.4% (19/47) pz con PS aveva una riduzione della frequenza delle crisi >50%, 17% (8/47) aveva una riduzione >75%, 21/47 (44.7%) erano non-responders. 7/49 (14.3%) aveva una riduzione tra il 10% e 49%. I responders riportavano una riduzione >50% della gravità delle crisi. 4/8 (50%) pz con LGS aveva una riduzione >50% nella frequenza delle crisi. 5/8 (62.5%) pz con PGS h aveva una riduzione >50% nella frequenza delle crisi e 4/8 (50%) riportavano una riduzione >75%.</p> <p><i>Complicanze (n pz):</i> raucedine (11); parestesia (1); dispnea (1); decesso in stato epilettico (3) e decesso per SUDEP (1); paralisi delle corde (1); dolore alla gola (3).</p>	<p>I risultati suggeriscono che VNS può causare una riduzione a lungo termine della frequenza delle crisi in alcuni pz con diagnosi di PS, PGS, e LGS. <i>Limiti:</i> mancanza del gruppo di controllo; campione poco numeroso per PGS e LGS; durata del trattamento con VNS variabile; mancanza di analisi di correlazione tra il tempo di trattamento con VNS e la riduzione della frequenza delle crisi. <i>Qualità:</i> Scarsa</p>
<p>Labar et al. (1999) (124) Studio VNS #E04; prospettico, multicentrico, in aperto per la valutazione di VNS in pz affetti da epilessia generalizzata (sottogruppo di analisi). <i>F/u:</i> 3 mesi <i>Orizzonte temporale:</i> NR <i>Finanziamento:</i> Cyberonics</p>	<p>n=24 pz (età 4-40 aa) <i>Criteri di inclusione:</i> ≥1 crisi per mese; età >3 aa; nessuna malattia cardiaca o neurologica progressiva; sottogruppo di pz del trial VNS #E04 con epilessia generalizzata e solo attività epilettiforme o rallentamento generalizzato all'EEG. <i>Criteri di esclusione:</i> NR</p>	<p>Ad 1 mese dal baseline, veniva impiantato un dispositivo VNS; i pz ricevevano un'alta stimolazione (30 Hz, 500 µsec) ed erano seguiti per 3 mesi.</p> <p><i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi durante il 1° e al 3° mese; complicanze al momento dell'impianto e ad 1-3 mesi di f/u.</p>	<p>VNS ha prodotto una riduzione mediana del 46% nella percentuale di crisi rispetto al baseline. Il 66,7% dei pz ha sperimentato una riduzione mediana >30% ed il 45,8% dei pz una riduzione del 50%. La percentuale di crisi al baseline spiega il del 49,6% della variabilità. Percentuali maggiori di crisi e età più avanzata all'insorgenza dell'epilessia erano buoni fattori predittivi di riduzione delle crisi.</p> <p><i>Complicanze (1-3-mesi di f/u) (n pz):</i> tosse (6); dolore addominale (2); parestesia all'incisione (2); dolore</p>	<p>I risultati suggeriscono che VNS è sicura ed efficace per almeno 3 mesi nei pz con epilessia generalizzata. Una alta percentuale di crisi al baseline ed l'età più avanzata all'insorgenza dell'epilessia erano buoni fattori predittivi per l'efficacia di VNS. <i>Limiti:</i> assenza del gruppo di controllo; campione poco numeroso per poter stimare differenze tra i tipi di epilessie; breve f/u e periodo di baseline. <i>Qualità:</i> scarsa</p>

			all'incisione (2); anoressia (1); singhiozzo (1); disfagia (1); emesi (1); spossatezza (1).	
<p>Morris et al. (1999) (130) Studio in aperto, a lungo termine, di efficacia, sicurezza e tollerabilità di VNS in pz con epilessia farmacoresistente. F/u: 3 aa Orizzonte temporale: 1988 -1997 Finanziamento: Cyberonics</p>	<p>n=454 pz <i>Criteria di inclusione:</i> pz con epilessia parziale (complessa, semplice o entrambe) non trattabile con i farmaci e la chirurgia; tutti i pz precedentemente arruolati negli studi VNS #E01-#E05; di questi, a 25 era stata diagnosticata una PGS (VNS#E04). <i>Criteria di esclusione:</i> NR</p>	<p>I parametri di stimolazione sono stati descritti negli studi VNS#E01 #E05; aggiustamenti dei parametri di stimolazione erano possibili a completamento del trial. Nessuna restrizione sull'uso concomitante di FAE. F/u: effettuato ogni 6 mesi. <i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi, uso di farmaci; complicanze</p>	<p>I dati sono stati disponibili per 440/454. <u>% di pz con una riduzione media delle crisi >50%:</u> 3 mesi: 23% 1° aa : 37% 2° aa : 43% 3° aa: 43%. Miglioramento di efficacia significativa dai 3 mesi ai 2 aa. Le percentuali di uso continuo dei FAE decrescono dal 97% al 1°aa e 85% al 2°aa a 72% al 3° aa. La ragione più comune per l'interruzione era l'inefficacia del trattamento. <i>Complicanze:</i> 9 decessi in totale, di cui 4 classificati come decessi improvvisi e non spiegabili in epilessia. Significatività statistica nella riduzione dei seguenti eventi avversi osservati ad 1, 2 e 3 aa rispettivamente, compresa la parestesia (12%, 4%, 0%); tosse (7.8%, 5.9%, 1.6%); raucedine (29%, 19%, 2%); respiro corto (8%, 3%, 3%).</p>	<p>I risultati suggeriscono che VNS era sicura ed efficace su un periodo di trattamento di 3 aa. La riduzione delle crisi è significativamente continua fino a 2 aa. I pz riportavano eventi avversi significativamente ridotti su 3 aa. <i>Limiti:</i> mancanza del gruppo di controllo, nessuna restrizione dell'uso dei FAE e nei parametri di settaggio del dispositivo. <i>Qualità:</i> scarsa</p>
<p>Murphy (1999) (132) Studio multicentrico, retrospettivo su VNS nella popolazione pediatrica. I dati erano estratti dal database di dati degli studi</p>	<p>n=60 bambini (età 3,5-18 aa) <i>Criteria di inclusione:</i> bambini con epilessia farmacoresistente ai farmaci precedentemente arruolati negli studi #E01- #E05 VNS.</p>	<p>Tutti i pz sono stati seguiti a 4-12 sett. dal baseline e per almeno 3 mesi; i FAE non sono cambiati; i pazienti degli studi #EO3, #E05 sono stati assegnati in modo randomizzato ad alta stimolazione (30 Hz, 500 µsec) o bassa</p>	<p><u>Riduzione mediana della frequenza delle crisi:</u> 3 mesi (n=60): 23% 6 mesi (n=55): 31% 12 mesi (n=51): 34% 18 mesi (n=46): 42% Il beneficio nei bambini <12 aa era</p>	<p>I risultati suggeriscono che VNS può essere considerata un'alternativa efficace nel trattamento dell'epilessia in età pediatrica. L'età non era un fattore predittivo di efficacia in questo studio. L'efficacia</p>

<p>prospettici e controllati VNS #E01-#E05 F/u: 18 mesi Orizzonte temporale: NR Finanziamento: Cyberonics</p>	<p><i>Criteri di esclusione:</i> NR</p>	<p>stimolazione (1 Hz, 130 µsec); i partecipanti al trial #E04 ricevevano un'alta stimolazione. <i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi; QDV; complicanze.</p>	<p>simili a quello dell'intero gruppo. <i>Complicanze (% pz):</i> 0-3 mesi: febbre (26,7%); tosse (25,0%); mal di testa (23,3%); raffreddore (20,0%); alterazioni della voce (21,7%); infezioni (18,3%); vomito (18,3%); faringite (13,3%); nausea (11,7%); 12-18 mesi: alterazioni della voce (13,0%); aumentata tolleranza agli effetti collaterali nel tempo. Altre complicanze, verificatesi in <10% dei pz, comprendono: dispnea, polmonite, necrosi della pelle al sito di inserzione del generatore.</p>	<p>aumentava nel tempo. <i>Limiti:</i> analisi retrospettiva; dati ottenuti da studi diversi; condizioni di stimolazione differenti negli studi; nessun controllo vs placebo nello studio #E04. <i>Qualità:</i> discreta (migliorata rispetto al grado scarso perché i dati sono stati raccolti prospetticamente da studi ben disegnati e su un orizzonte temporale di discreta lunghezza).</p>
<p>Parker et al. (1999) (133) Prospettico, non controllato, in aperto, su VNS nell'encefalopatia epilettica. F/u: 12 mesi Orizzonte temporale: NR</p>	<p>n=16 bambini (età 5-16 aa) <i>Criteri di inclusione:</i> pz con encefalopatia epilettica criptogenica, definita con la manifestazione di crisi generalizzate miste con EEG diffuse lente con anomalie generalizzate o multifocali interictali paroxismali <i>Criteri di esclusione:</i> NR</p>	<p>Frequenza delle crisi registrata per ≥8 sett. prima dell'impianto di VNS; f/u di 1 aa dopo l'impianto. <i>Misure di esito:</i> tipo e frequenza delle crisi effettuata sulla base della descrizione delle crisi riportata dai genitori in un diario; registrazioni EEG al baseline, a 6, e 12 mesi; valutazione della QDV e del comportamento attraverso questionari condotti prima e dopo 1 aa dall'impianto.</p>	<p>La riduzione mediana della frequenza delle crisi a 0-6 e 6-12 mesi era del 19% e 17%, rispettivamente (NS). Dopo 2 aa dall'impianto, la percentuale mediana di riduzione era significativa (43%). 1 pz era libero da crisi; 5/15 avevano avuto una riduzione >60% e 3/15 avevano avuto una riduzione >40% rispetto al baseline. Le registrazioni EEG non rivelavano alcun miglioramento delle crisi di background, focali, o generalizzate. I punteggi miglioravano significativamente ma non erano correlati alla frequenza delle crisi. Altre misure di QDV non mostravano miglioramenti significativi.</p>	<p>I risultati suggeriscono che l'efficacia di VNS come un ulteriore trattamento a disposizione nei bambini con diagnosi di encefalopatia epilettica è supportata dalle evidenze. Tuttavia, la frequenza delle crisi non si è significativamente ridotta e il tracciato dell' EEG non è migliorato durante il 1°aa di VNS. I pz hanno sperimentato riduzioni statisticamente significative soltanto durante il 2° aa di VNS. Gli Autori riportano che i soli FAE o i parametri di stimolazione non possono causare questi miglioramenti.</p>

			<p><i>Complicanze:</i> 1 dispositivo rimosso in seguito a infezioni postoperatorie.</p>	<p><i>Limiti:</i> mancanza del gruppo di controllo; campione limitato ed eterogeneo; dati su 2 anni forniti come addendum a questo articolo. <i>Qualità:</i> Scarsa</p>
<p>DeGiorgio et al. (2000) (97) Studio multicentrico su 24 centri americani. Studio VNS #E05; braccio VNS dello studio #XE5; estensione in aperto dello studio. <i>F/u:</i> 12 mesi <i>Orizzonte temporale:</i> NR <i>Finanziamento:</i> Cyberonics</p>	<p>n=195 pz randomizzati a: Alta stimolazione: n=94 Bassa stimolazione: n=102. <i>Criteri di inclusione:</i> pz precedentemente arruolati nello studio VNS #E05; ≥6 crisi al mese di PS o GTC complesse. <i>Criteri di esclusione:</i> precedente vagotonia cervicale, VNS, o chirurgia resettiva per l'epilessia.</p>	<p>Dopo 3 mesi dal baseline, i pz con VNS sono stati seguiti per ulteriori 3 mesi. I pz randomizzati a: alta stimolazione: 30 Hz, 500 µsec 3 mesi; bassa stimolazione: 1 Hz, 130 µsec × 3 mesi (Studio VNS #E05). Per lo studio VNS #XE5, tutti i pz hanno ricevuto alta stimolazione ×15 mesi. Questi parametri potevano essere modificati durante lo studio. <i>Misure di esito:</i> riduzione % nella frequenza totale a 3 e 12 mesi dopo il completamento della fase acuta dello studio #E05, confronto vs il baseline pre-impianto; analisi tra i gruppi durante lo studio #E05; parametri del dispositivo; analisi della sicurezza, punteggi di QDV, complicanze.</p>	<p>Vedi Amar et al. (1999) 164/195 (84%) pz hanno completato i 12 mesi di f/u; pz che hanno interrotto in seguito ad eventi avversi (2), decessi (2), persi al f/u (1). <u>Misure di esito (3 mesi, 12 mesi):</u> <i>Riduzione mediana nel numero totale di frequenza delle crisi (vs preimpianto al baseline):</i> 34%, 45%; <i>riduzione >50% nel numero totale di frequenza delle crisi:</i> 34%, 35%; <i>riduzione >75% nel numero totale di frequenza delle crisi:</i> 16%, 20%. 33/195 pz hanno riportato una riduzione <25% nel numero totale di frequenza delle crisi; un aumento >50% è stato osservato nel 3% dei pz. Riportato un trend di correlazione tra la riduzione delle crisi ed un aumento della corrente ($P=0.056$, NS). <i>Complicanze (3 mesi, 12 mesi):</i> ferita accidentale (9%, 15%); tosse (21%,</p>	<p>I risultati suggeriscono che VNS riduce significativamente la frequenza delle crisi in alcuni pz con crisi complesse parziali o generalizzate. L'efficacia della VNS migliora significativamente nel tempo. Nessun aumento degli effetti avversi correlati a VNS. Raucedine, tosse, dolore sono generalmente migliorati dopo aggiustamento dei parametri del dispositivo. <i>Limiti:</i> assenza del gruppo di controllo; 16% di dropout. <i>Qualità:</i> discreta (peggiorata rispetto al grado buono per la mancanza di gruppo di controllo dopo le 14 sett. di trattamento).</p>

			15%); alterazione vocale (62%, 55%); dispnea (16%; 13%); dolore (17%, 15%); parestesia (25%, 15%); mal di testa (20%, 16%); faringite (9%, 10%); depressione (3%, 5%); infezione (4%, 6%); 2 decessi riportati, 1 classificato come SUDEP.	
<p>Hosain et al. (2000) (120) Serie prospettica di casi di VNS in pz con LGS. F/u: 6 mesi Orizzonte temporale: NR</p>	<p>n=13 pz (età 4-44 aa). <i>Criteri di inclusione:</i> crisi miste gravi farmaco-resistenti ai farmaci, encefalopatia statica, generalizzata, basse di punta onda <i>Criteri di esclusione:</i> NR</p>	<p>AD 1 mese dal baseline, è stato impiantato il dispositivo; l'intensità della stimolazione era aggiustata al massimo livello tollerato dai pz. <i>Misure di esito:</i> percentuale mediana delle crisi su 6 mesi di impianto vs le percentuali al baseline; cambiamenti nell'uso di FAE.</p>	<p>Durante i primi 6 mesi di VNS, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della mediana di frequenza delle crisi pari al 52% . <u>La % di riduzioni della frequenza delle crisi a 6 mesi f/u:</u> >90%: 23% (3/13) >75%: 15% (2/13) >50%: 7.7% (1/13) ≥25%: 46% (6/13). Nessun miglioramento: 7,7% (1/13) Cambiamento nell'uso degli FAE non statisticamente significativo dopo 6 mesi dal baseline. Tuttavia, il numero totale di farmaci poteva essere ridotto di ≥1 FAE dopo 2 mesi di VNS nel 46% (6/13) dei pz. <i>Complicanze (n° pz):</i> tosse eccessiva (3); infezioni all'incisione (1).</p>	<p>I risultati suggeriscono l'efficacia di VNS in alcuni pz con diagnosi di LGS. I risultati indicano che, in alcuni pz, VNS può ridurre il numero di farmaci necessari. <i>Limiti:</i> assenza del gruppo di controllo; campione limitato ed eterogeneo; intensità della stimolazione variabile tra pz; altri parametri di stimolazione non costanti durante gli ultimi 3 mesi dello studio <i>Qualità:</i> Scarsa</p>

<p>Sirven et al. (2000) (139) Studio retrospettivo e prospettico sui dati degli studi VNS #E03, #E05, in cieco, randomizzati e controllati e dello studio VNS #E04 in aperto <i>F/u:</i> 1 aa <i>Orizzonte temporale:</i> NR <i>Finanziamento:</i> Cyberonics</p>	<p>n=45 pz randomizzati a: alta stimolazione: n=94 bassa stimolazione: n=102.</p> <p><i>Criteri di inclusione:</i> età ≥50 aa con epilessia non trattabile farmacologicamente e con ≥6/mese crisi complesse parziali o convulsivanti secondarie generalizzate.</p> <p><i>Criteri di esclusione:</i> precedente vagotonia cervicale, VNS, o chirurgia resettiva per l'epilessia.</p>	<p>Tutti i pz sono stati seguiti al baseline per 12-16 sett.; i FAE non sono stati cambiati.</p> <p>Alta stimolazione: 30 Hz, 500 µsec Bassa stimolazione: 1 Hz, 130 µsec</p> <p>I partecipanti allo studio VNS #E04 hanno ricevuto una alta stimolazione simile alla alta stimolazione dello studio VNS #E05.</p> <p><i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi; punteggi di QDV; complicanze.</p>	<p>Dati di 45 pz disponibili a 3 mesi e di 31 pz ad 1 aa.</p> <p>A 3 mesi dopo l'impianto di VNS, il 27% dei pz ha riportato una riduzione >50% nella frequenza delle crisi.</p> <p>A 12 mesi di f/u, il 67% dei pz ha sperimentato riduzioni >50%.</p> <p>I punteggi di QDV miglioravano significativamente nel tempo.</p> <p><i>Complicanze (n pz):</i> tosse (16); dolore al torace o al braccio (12); parestesia (7); dispnea (4); dispepsia (2); vertigini (2); insonnia (1); mal di testa (2); 1 decesso non correlato a VNS.</p>	<p>I risultati suggeriscono che VNS è efficace e tollerata nei pz di età >50 aa. Gli effetti collaterali sono lievi e simili a quelli osservati nei pz più giovani.</p> <p><i>Limiti:</i> l'analisi non include i pz con bassa stimolazione come controllo attivo; assenza del gruppo di controllo dopo 14 sett.</p> <p><i>Qualità:</i> discreta (peggiolata rispetto al grado migliore per assenza del gruppo di controllo dopo 14 sett.).</p>
<p>Helmers et al. (2001) (117) Analisi retrospettiva di VNS in bambini con epilessia farmacoresistente ai farmaci.</p> <p><i>F/u:</i> 12 mesi <i>Orizzonte temporale:</i> 31 Dicemre1998 – 31 Marzo 1999</p> <p><i>Finanziamento:</i> In parte da Cyberonics</p>	<p>n= 125 bambini</p> <p><i>Criteri di inclusione:</i> età ≤18 aa con epilessia farmacoresistente ai farmaci. <i>Criteri di esclusione:</i> NR</p> <p><i>Storia clinica (% pz):</i> tipi più comuni di epilessia: PS (47%), generalizzata (18,5%), LGS (34,5%).</p>	<p>A 2 mesi dal baseline, è stato impiantato il dispositivo ed i caregiver invitati a compilare un diario delle crisi; i diari erano revisionati dagli investigatori. I parametri di QDV sono stati misurati mediante scale a 5 punti non validate.</p> <p><i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi e QDV a 3, 6, e 12 mesi; complicanze.</p>	<p>Dati di F/u disponibili per 95, 56, e 12 pz a 3, 6, e 12 mesi, rispettivamente.</p> <p>La riduzione della frequenza delle crisi era significativa, diminuendo dal 36,1% e 44,7% a 3 e 6 mesi, rispettivamente. I pz di età ≤6 o ≤12 aa rispondevano come il gruppo nel complesso. Tra i pz con LGS, la riduzione media delle crisi era 26,6% a 3 mesi e 47,1% a 6 mesi.</p> <p>I parametri di QDV miglioravano nei domini di attenzione, comunicazione verbale, performance scolastiche, raggruppamento delle crisi e periodo postcritico.</p> <p><i>Complicanze:</i> alterazioni vocali</p>	<p>I risultati suggeriscono che VNS è efficace nei pz pediatrici con diagnosi di epilessia parziale o generalizzata e LGS. Le riduzioni sono simili a quelle riportate in altri studi. I cambiamenti nell'uso di FAE non sembrano influenzare la percentuale di crisi.</p> <p><i>Limiti:</i> studio retrospettivo, non controllato, non randomizzato.</p> <p><i>Qualità:</i> scarsa</p>

			(57,9%); tosse (37,9%); dolore all'orecchio (1,1%); aumentato salivazione (<1%); disfonia moderata-grave (1 pz); debolezza del lato destro e non coordinabilità (1 pz); rottura degli elettrodi (3 pz).	
<p>Majoie et al. (2001) Studio prospettico, in aperto su VNS nei pz con una diagnosi di LGS. F/u: 24 mesi Orizzonte temporale: NR</p>	<p>n=16 pz (età 7-18 aa) <i>Criteri di inclusione:</i> crisi di tipo LGS; FAE di 1ª e 2ª scelta non efficaci o con eventi avversi; pz non candidabili alla chirurgia; attività occipitale disturbata e crisi punta-onda lente handicap mentale moderato lieve. <i>Criteri di esclusione:</i> malattia neurodegenerativa progressiva; chirurgia controindicata per malattia mentale; grave BPCO; gravi disturbi del ritmo cardiaco; gravi disturbi dello stomaco.</p>	<p>A 6 mesi dal baseline, è stato impiantato il dispositivo VNS. I parametri di stimolazione erano: stimolazione accesa 30 sec, stimolazione spenta 3 min, grandezza dell'impulso 500 µsec, and corrente in uscita titolata a 1,5-2,0mA. Non era permesso alcun cambiamento dei parametri durante i primi 3 mesi, successivamente era consentito lo switch a 7 sec stimolazione accesa e 18 sec stimolazione spenta. F/u: a 6, 12, 18, e 24 mesi dopo la chirurgia. <i>Misure di esito:</i> frequenza e gravità delle crisi. Esiti neuropsicologici (cognitivi e di QDV); costo-efficacia.</p>	<p>A 6 mesi dall'impianto, la frequenza delle crisi aumentava in 1 (6%) pz, era invariata in 3 (19%) pz, diminuiva del 30%-50% in 5 (31%) pz, diminuiva del >50% in 3 (19%) pz; 1 (6%) pz era libero da crisi. Si osservava una significativa riduzione della gravità delle crisi. La funzionalità cognitiva (età mentale, linguaggio, funzionalità motoria, attenzione, stile cognitivo) non miglioravano in modo significativo. QDV (indipendenza, comportamento, caratteristiche del PDD, umore) non miglioravano in modo significativo, ad eccezione dell'umore. Il miglioramento era indipendente dal controllo delle crisi. VNS comportava una riduzione dei costi di \$2722/aa/pz. <i>Complicanze:</i> formicolio; sensazione in gola (31%, 5 pz); tosse (38%, 6 pz); disfagia (38%, 6 pz).</p>	<p>VNS può essere efficace nei pz con diagnosi di LGS. La riduzione nella frequenza delle crisi era inferiore di quella riportata negli studi #E01-#E05 e in altri studi. La differenza può essere dovuta ad un periodo di baseline più lungo in questo studio rispetto ai precedenti studi. Periodi di baseline più lunghi possono fornire una stima più accurata della frequenza delle crisi. I cambiamenti nei parametri neuropsicologici sembrano essere indipendenti dal controllo delle crisi; perciò, VNS può direttamente influenzare i parametri neuropsicologici. <i>Limiti:</i> studio in aperto; assenza del gruppo di controllo; parametri di stimolazione non costanti; grandezza del campione limitata. <i>Qualità:</i> scarsa</p>
<p>Scherrmann et al. (2001) (138) Studio prospettico, in aperto, su pz adulti con</p>	<p>n=95 pz adulti; 85 inclusi nell'analisi dei dati. <i>Criteri di inclusione:</i> adulti; epilessia farmacoresistente ai farmaci e ≥4/</p>	<p>Frequenza di stimolazione modificata nei nonresponder da un ciclo standard (periodo di stimolazione spenta 300 sec,</p>	<p>Nessuna informazione al f/u per 2 pz, 8 erano ancora nella fase di ascesa della stimolazione; finale n=85 pz. Riduzione mediana 30% nella</p>	<p>I risultati confermano quelli dei primi studi di efficacia di VNS nell'epilessia farmacoresistente ai farmaci. Gli Autori dichiarano</p>

<p>epilessia con dispositivo VNS, con trattamento attivo randomizzato, di confronto dei parametri di stimolazione.</p> <p><i>F/u:</i> medio 15,8+10,3 mesi</p> <p><i>Orizzonte temporale:</i> Febbraio 1998–31 Maggio, 2001</p>	<p>mese crisi di PS complessa o generalizzata (n=24 per uno studio randomizzato, controllato vs un trattamento attivo).</p> <p><i>Criteri di esclusione:</i> NR</p>	<p>periodo di stimolazione accesa 30 sec, grandezza dell'impulso 500 µsec, frequenza 30 Hz) ad un ciclo rapido (periodo di stimolazione spenta 30 sec, periodo di stimolazione accesa 7 sec, grandezza dell'impulso 250 µsec, frequenza 20 Hz).</p> <p><i>Misure di esito:</i> % di cambiamento nella frequenza mensile delle crisi vs il baseline prima dell'impianto del dispositivo.</p>	<p><u>frequenza delle crisi vs baseline:</u> <i>riduzione >50%:</i> 45% (38/85) <i>riduzione >75%:</i> 12% (10/85) <i>riduzione >25%:</i> 14% (12/85). 4 pz (5%) erano libero da crisi. La riduzione della frequenza delle crisi aumentava significativamente con la durata del periodo di trattamento. La stimolazione rapida non migliorava significativamente la frequenza delle crisi. <i>Complicanze:</i> raucedine (57%); tosse (4%); difficoltà respiratoria (2%) o di deglutizione (4%). Complicanze chirurgiche e post-chirurgiche (n pz): cicatrici (3); infezione alla ferita (2); paralisi reversibile del nervo ricorrente sinistro (3); sindrome di Horner reversibile (1). 2/95 pz persi al f/u; 8 ancora nella fase ascisa della stimolazione durante l'analisi.</p>	<p>che i parametri standard del dispositivo sono più efficaci nella riduzione delle frequenze delle crisi rispetto alla stimolazione rapida. Tuttavia, lo studio randomizzato, con controllo attivo non conferma questo aspetto. Quasi tutti i parametri di stimolazione sono stati modificati; pertanto, può essere effettuata un'interpretazione significativa del confronto tra stimolazione lenta e stimolazione rapida per quanto riguarda l'ottimizzazione dei parametri, non può essere effettuata. <i>Limiti:</i> assenza dei controlli ad eccezione dello studio randomizzato, con controllo attivo; parametri di stimolazione alterati durante lo studio. <i>Qualità:</i> scarsa</p>
<p>Chavel et al. (2003) (113) Studio prospettico, non controllato su VNS in diverse sindromi epilettiche. <i>F/u:</i> 24 mesi <i>Orizzonte temporale:</i> NR</p>	<p>n=29 pz; 30 arruolati, 29 con impianto, 1 pz escluso dallo studio. <i>Criteri di inclusione:</i> età >12 aa; insorgenza di crisi parziali non controllati dai farmaci, con o senza crisi secondarie generalizzate; non candidabili alla chirurgia resettiva; favorevoli ad un trattamento con VNS. <i>Criteri di esclusione:</i> NR <i>Storia clinica (% pz):</i> tipo di crisi: GTC (34,5%); PS complessa o aeree (96,5%); PS semplice o aeree</p>	<p>I pz sono stati arruolati prima dell'impianto di VNS, attivato circa 2-3 sett. dopo l'impianto stesso. Interviste strutturate iniziali; cambiamenti nella frequenza delle crisi erano riportati se diminuiti (riduzione ≥75% e riduzione 50%-75%) e come 'nessun miglioramento' (riduzione <50%). <i>Misure di esito:</i> cambiamenti nella frequenza delle crisi (frequenza totale, GTC, PS complessa);</p>	<p>Al baseline, la media totale nella frequenza delle crisi era 30,1/mese (range 2-123). <u>La frequenza totale delle crisi era significativamente ridotta (frequenza media delle crisi al baseline; 12 mesi; 24 mesi):</u> GTC: 0,7; 1,2; 0,2 CPS: 21,6; 7,2; 11,3 SPS: 7,8; 5,5; 4,7 <i>frequenza totale:</i> 30,1; 14,0; 16,3 <i>riduzione ≥50%:</i> NA; 54%; 61%</p>	<p>Il dispositivo riduce la frequenza delle crisi e il ≥50% dei pz può sperimentare almeno una riduzione ≥50% nella frequenza totale. Questa riduzione nella frequenza delle crisi può non necessariamente migliorare le misure neuropsicologiche come QDV, ansia, e depressione. I risultati preliminari indicano che i pz con una diminuzione ≥50% della</p>

	(51,7%).	questionari di valutazione neuropsicologici autosomministrati (QDVIE-89, BAI, BDI); stato occupazionale.	Nessun pz era completamente libero da crisi a 24 mesi di f/u. Non è stato identificato alcun fattore positivo indipendente di predizione della risposta al trattamento. Registrati cambiamenti non statisticamente significativi per QDV, ansia e depressione dal baseline, a 12 mesi, a 24 mesi. Tuttavia, per quanto riguarda il dominio ansia, i pz con una riduzione $\geq 50\%$ della frequenza totale mostravano una diminuzione significativa nell'ansia rispetto a quelli con una riduzione $< 50\%$. Lo stato occupazionale migliorava a 12 mesi dal baseline ed era mantenuto fino a 24 mesi. <i>Complicanze:</i> NR	frequenza possono migliorare lo stato di ansia rispetto ai nonresponder. <i>Limiti:</i> campione di grandezza ridotta; assenza del gruppo di controllo; assenza di cecità; parametri di trattamento non riportati. <i>Qualità:</i> scarsa
Holmes et al. (2004) (118) Studio prospettico di valutazione dell'efficacia di VNS in pz adulti con sindrome epilettica generalizzata farmacoresistente ai farmaci <i>F/u:</i> 12-21 mesi <i>Orizzonte temporale:</i> NR	n=16 pz (età media 36 aa, range 22-60) affetti da epilessia. <i>Criteri di inclusione:</i> diagnosi di sindrome epilettica generalizzata, sia idiomatica che sintomatica; un numero di crisi farmacoresistenti ≥ 6 /mese durante 3 mesi precedenti l'arruolamento; età ≥ 12 aa; in regime stabile di ≥ 1 FAE. <i>Criteri di esclusione:</i> malattia neurologica progressiva; malattia cardiaca, polmonare, o ulcera gastrica; vagotomia cervicale; intervento chirurgico allo stomaco; malattia mentale; anestesia generale nei precedenti 3 mesi; uso di un dispositivo o di un farmaco in fase di studio; precedente trattamento con	I pz sono stati seguiti per 3 mesi prima dell'impianto per documentare la frequenza delle crisi. A tutti è stato eseguito un impianto di VNS. Parametri: 30 Hz, 500 μ sec, 30 sec di accensione, 5 min di spegnimento, magnete acceso a 500 μ sec. La corrente in uscita è stata settata in modo da ottimizzare la risposta ed evitare effetti collaterali. I pz erano seguiti mensilmente. I FAE erano mantenuti a livelli stabili prima di VNS. <i>Misure di esito:</i> riduzione nella frequenza delle crisi riportata dai caregiver o dai pz, con una	Il 43,8% (7/16) pz ha avuto una riduzione $\geq 50\%$ nella frequenza totale rispetto al baseline. Il 31,3% (5/16) ha avuto una riduzione $\geq 75\%$. Il 18,8% (3/6) ha avuto una riduzione $\geq 90\%$. Un ulteriore 18,8% (3/16) ha riportato un riduzione del 25%-49% ed un altro 31,3% (5/16) ha riportato cambiamenti compresi tra una riduzione del $< 25\%$ e un aumento $< 25\%$. La frequenza delle crisi aumentava di $\geq 25\%$ in 1 pz. La riduzione mediana % nella frequenza delle crisi era significativa per le crisi generalizzate idiopatiche (42,9%) e sintomatiche (54,5%). <i>Complicanze (n pz):</i> alterazioni vocali o raucedine (14); dolore alla gola alla stimolazione (3); problemi di	VNS può ridurre in modo significativo la frequenza delle crisi sia nei pz con crisi generalizzate idiopatiche che sintomatiche. Inoltre, il dosaggio dei farmaci, che non è stato aggiustato sottostima la validità dei risultati finali. <i>Limiti:</i> campione di grandezza ridotta; intervallo di f/u variabile, assenza del gruppo di controllo, periodo di baseline relativamente breve. <i>Qualità:</i> scarsa

	VNS o stimolazione al cervello; difficoltà di deglutizione; polmonite; possibile ricovero o RM con bobina del corpo; dieta chetogenica nei precedenti 3 mesi.	riduzione di $\geq 50\%$ considerata come clinicamente significativa.	deglutizione (2); tosse (1).	
Labar (2004) (125) Studio su dati di registro di pz trattati con una posologia costante di FAE F/u: 12 mesi Orizzonte temporale: NR Finanziamento: Cyberonics	n=269 pz (età mediana 32 aa, range 2-71; 136 maschi, 133 femmine) <i>Criteri di inclusione:</i> i pz erano sottoposti a VNS per 1 aa senza cambiamenti nella terapia farmacologica <i>Storia clinica (% pz):</i> epilessia localizzata (67%), generalizzata (24%), LGS (9%), epilessia trattata chirurgicamente (20%)	VNS per 1 aa senza cambiamenti nella terapia farmacologica <i>Misure di esito:</i> effetto dei parametri tecnici sulla percentuale di crisi; analisi dei potenziali fattori predittivi di risposta.	La riduzione mediana nella frequenza delle crisi era del 45% dopo 3 mesi di VNS ($P < 0,0001$) e del 58% dopo 12 mesi ($P < 0,0001$). La risposta a VNS era correlata all'età più avanzata ($P = 0,016$), ad una maggiore durata dell'epilessia ($P = 0,033$), a sindromi diverse dalla LGS ($P = 0,003$). Nessuna differenza statisticamente significativa nella percentuale di crisi tra i pz che avevano ricevuto un ciclo standard o rapido o che avevano cambiato da standard a rapido. I parametri di stimolazione non hanno influenzato la percentuale di crisi.	VNS riduce la percentuale di crisi, che continua a ridursi durante il 1°aa di trattamento. Questa diminuzione non è correlata ai farmaci e ai parametri di stimolazione. Non è ancora chiaro quali siano i fattori predittivi della risposta a VNS; tuttavia, i pz più anziani e quelli con una durata maggiore dell'epilessia, così come quelli con sindromi epilettiche diverse dall'LGS, sembravano rispondere meglio. I risultati di questo studio pilota richiedono conferme. <i>Limiti:</i> analisi retrospettiva su dati di registro, a partecipazione volontaria, conseguente possibilità di bias; assenza di cecità. <i>Qualità:</i> discreta (promossa dal grado scarso di qualità per la grandezza del campione, il quesito di ricerca e la valutazione prospettica degli esiti).
Vonck et al. (2004) (142) Serie prospettica di casi per la valutazione	n=131 pz (età media 32 aa, range 4-59) <i>Criteri di inclusione:</i> epilessia	Tutti i hanno ricevuto un dispositivo VNS. I pz sono stati valutati ogni 2-4 sett. nell'immediato periodo postoperatorio, in seguito ogni 1-3	95 pz con PS complessa con o senza epilessia sintomatica generalizzata avevano una riduzione media della frequenza mensile delle crisi del 56%	VNS è sicura ed efficace nel ridurre la frequenza delle crisi. <i>Limiti:</i> popolazione eterogenea; assenza di precisi criteri di

<p>dell'efficacia di VNS in pz con epilessia</p> <p><i>F/u:</i> medio 33 mesi (range 6- 94)</p> <p><i>Orizzonte temporale:</i> Marzo 1995 – Febbraio 2003</p>	<p>farmacoresistente ai farmaci o alla chirurgia</p> <p><i>Criteri di esclusione:</i> NR</p>	<p>mesi.</p> <p><i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi riportata dal pz o dal caregiver.</p>	<p>(range 0-100; DS=31,2). In 18 pz con epilessia generalizzata, la frequenza si era ridotta del 49% (range 0-95; DS=32,1).</p> <p><i>Complicanze (n pz):</i> soffocamento occasionale (2); raucedine correlata alla stimolazione (13); infezione che richiede l'espianto del dispositivo (2).</p>	<p>inclusione e esclusione; non è chiaro se la popolazione in studio includesse anche i pz nella fase post-chirurgica; ogni pz costituiva il controllo per se stesso; assenza del controllo in cieco.</p> <p><i>Qualità:</i> scarsa</p>
<p>Huf et al. (2005) (121)</p> <p>Studio prospettico, non controllato, in aperto, su pz affetti da epilessia e QI<70 sottoposti a VNS</p>	<p>n=40 (età media 37 aa, range 19-59; 21 uomini, 19 donne)</p> <p><i>Criteri di inclusione:</i> epilessia farmacoresistente; QI <70</p> <p><i>Criteri di esclusione:</i> NR</p>	<p>Tutti i pz sono stati sottoposti a trattamento con VNS. La stimolazione è iniziata a 1-3 sett. dopo l'impianto (parametri tipici: 1,0-2,0 mA, 20Hz, 250 µsec; stimolazione accesa 30 sec, stimolazione spenta 5 min).</p> <p><i>Misure di esito:</i> QDV e comportamento (CDER) riportati dai dal caregiver; numero di ricoveri; cambiamenti della frequenza delle crisi; uso dei farmaci.</p>	<p>1 pz è deceduto (SUDEP) a 15 mesi di trattamento, 1 pz perso al f/u. Il numero medio di FAE era stato ridotto da 3,3 al baseline a 2,3 ad 1 aa. Il n° medio di crisi diminuisce da 5,1 crisi/mese a 3,8 crisi/mese (diminuzione del 26%). 11/40 pz (28%) hanno avuto una riduzione del ≥50% nella frequenza delle crisi. Dei 4 pz, che hanno riportato crisi a grappolo, 3 hanno riportato un miglioramento ed 1 è peggiorato. Sia i punteggi totali che quelli individuali del CDER hanno dimostrato un miglioramento statistico (n=38) a 2 aa. Un miglioramento significativo è stato riportato nell' equilibrio posturale, nel lavare i piatti, faccende domestiche, nel mantenimento dell'attenzione, nell'uso della parola, nella chiarezza del linguaggio. I ricoveri a causa dell'epilessia si sono ridotti da 40 nell'anno precedente la VNS a 9 nel 1°aa e 18 nel 2°aa dopo VNS.</p> <p><i>Complicanze (n pz):</i> il dispositivo chirurgico è stato rimosso per infezioni e reimpiantato (1); tosse passeggera</p>	<p>VNS può migliorare la QDV e ridurre i ricoveri correlati all'epilessia in pz con basso QI che vivono in centri di riabilitazione e affetti da epilessia farmaco resistente. VNS può anche ridurre il numero di FAE richiesti per controllare la malattia.</p> <p><i>Limiti:</i> studio non controllato, popolazione eterogenea.</p> <p><i>Qualità:</i> Scarsa</p>

			(NR); SUDEP (1)	
<p>Majoie et al. (2005) (128) Studi di coorte, prospettico, dell'efficacia a lungo termine di VNS in bambini affetti da epilessia grave con crisi di tipo LGS</p> <p><i>F/u:</i> 2 aa <i>Orizzonte temporale:</i> 1998</p>	<p>n=19 bambini affetti da epilessia maligna di tipo LGS <i>Criteri di inclusione:</i> età 7-18 aa; diversi tipi di crisi compatibili con LGS; crisi non sopportate dal pz e non controllabili con i farmaci; ineleggibilità per l'intervento chirurgico recettivo o callosotomia; attività di background disturbata e onde lente all' EEG; handicap mentale moderato o lieve. <i>Criteri di esclusione:</i> malattia neurodegenerativa progressiva; stato di salute compromesso che rende controindicata la chirurgia; grave BPCO; gravi disturbi del ritmo cardiaco e dello stomaco.</p>	<p>Tutti i pz sono stati sottoposti a trattamento con VNS. I dati sono stati raccolti nei 6 mesi precedenti lo studio, e a 6, 12, 18 e 24 mesi dopo VNS. I pz erano controllati verso se stessi.</p> <p><i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi riportata dai caregiver, esiti di tipo neuropsicologico (QDV; funzionalità mentale).</p>	<p>Riduzione nella frequenza delle crisi del 20,6% al termine del f/u. Il 21% di pz riportava una riduzione nella frequenza delle crisi $\geq 50\%$. La gravità delle crisi migliorava nei primi 12 mesi di trattamento. In totale, non sono state variazioni neuropsicologiche statisticamente significative. Complicanze (n pz): raucedine (7); difficoltà di deglutizione (1); tosse (4); solletico, sensazione in gola (2)</p>	<p>Una significativa riduzione nella frequenza delle crisi era evidente in questo gruppo di pz con pochi eventi avversi. <i>Limiti:</i> la terapia farmacologica aveva subito degli aggiustamenti in alcuni pz durante lo studio; campione di grandezza ridotta; assenza del gruppo di controllo. <i>Qualità:</i> scarsa</p>
<p>Rychlicki et al. (2006) (136) Studio prospettico, non controllato, di valutazione dell'efficacia e della sicurezza di VNS <i>F/u:</i> medio 30,8 mesi (range 3-51,8) <i>Orizzonte temporale:</i> NR</p>	<p>n=34 bambini (età media 11,5 aa, range 1,4-18; 21 ragazzi, 13 ragazze) con epilessia farmaco-resistente. Per la misurazione degli esiti neuropsicologici, il gruppo di trattamento (n=21 pz che sono stati seguiti per >18 mesi) è stato confrontato con un gruppo di controllo di pz con epilessia che non hanno ricevuto VNS (n=21).</p> <p><i>Criteri di inclusione:</i> LGS; epilessia parziale, epilessia con tipi di crisi multiple con o senza EEG bisincrono e drop attacks; assenza di malattie progressive o sistemiche; frequenza delle crisi >10 al mese con periodo intercritico <3 sett., nonostante il regime farmacologico</p>	<p>Tutti i pz sono stati sottoposti a trattamento con VNS <i>F/u</i> a 3, 6, 12, 24, e 36 mesi. <i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi come riportata dai caregiver; esiti neuropsicologici (<i>Vine adaptive behavioral scale</i>)</p>	<p><u>Riduzione media nella frequenza totale al f/u:</u> 3 mesi: 39% 6 mesi: 38% 12 mesi: 49% 24 mesi: 61% 36 mesi: 71%</p> <p>Rispettivamente ad 1 e 2 aa, il 55% ed il 71% dei pz erano responder. Le abilità cognitive rimanevano le stesse o miglioravano nel gruppo di trattamento. La soddisfazione dei genitori e la QDV soggettiva miglioravano nel gruppo di trattamento. Il gruppo di controllo mostrava un significativo decremento nei punteggi adattativi di comportamento.</p>	<p>VNS può controllare in una certa misura le crisi in pz farmaco-resistenti.</p> <p><i>Limiti:</i> campione di grandezza relativamente ridotta; diagnosi eterogenea; assenza del controllo per gli esiti principali; non sono stati riportati tutti gli esiti neuropsicologici <i>Qualità:</i> scarsa</p>

	<p>massimale; epilessia che dura da >3 aa o epilessia infantile catastrofica</p> <p><i>Criteri di esclusione:</i> difficoltà di deglutizione; difficoltà gravi; grave comportamento autolesionistico; epilessia di rendete insorgenza; malattia degenerativa progressiva o metabolica; difetti cardiaci congeniti; malattia gastrointestinale (soprattutto GERD); scarsa collaborazione dei genitori.</p>		<p><i>Complicanze (n pz):</i> dolore transitorio (4); raucedine passeggera e tosse (15); rottura dell'elettrodo (2).</p>	
<p>De Herdt et al. (2007) (114)</p> <p>Studi retrospettivo di valutazione dell'efficacia e della sicurezza di VNS a lungo termine</p> <p><i>F/u:</i> ≥12 mesi; media 44 mesi (range 12-120)</p> <p><i>Orizzonte temporale:</i> Marzo 1995 – Novembre 2005</p> <p><i>Finanziamento:</i> nessuno</p>	<p>n=138 pz (età media 30 aa, range 4-59; 67 maschi, 71 femmine).</p> <p><i>Criteri di inclusione:</i> pz sottoposti a VNS per epilessia con un periodo post-operatorio di f/u ≥12 mesi; percentuale documentata di crisi preoperatorii e all'ultimo f/u</p> <p><i>Criteri di esclusione:</i> NR</p> <p><i>Storia clinica (# pz):</i> epilessia focale (117), epilessia generalizzata (21), LGS (13)</p>	<p>VNS era iniziata 2-4 sett. dopo l'impianto. I parametri di stimolazione sono stati aggiustati per molte settimane ad una corrente massima di 3.5 mA; 30 Hz frequenza; 250-500 µsec di grandezza dell'impulso; stimolazione accesa 30sec e 200-600 sec stimolazione spenta.</p> <p><i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi; cambiamenti nella frequenza delle crisi; percentuali di risposta (riduzione nella frequenza delle crisi >50%); analisi di sottogruppi (tipo di crisi, età); uso di farmaci.</p>	<p>La riduzione media nella frequenza mensile era del 51% (range 0%-100%). La frequenza media delle crisi si riduceva da 41±61(range 1-300) crisi/mese nel periodo preoperatorio a 7±25 (range 0-120) crisi/mese all'ultimo f/u ($P<0,001$). Il 43% dei bambini di età ≤16aa ha avuto una riduzione nella frequenza delle crisi ≥50% vs il 62,4% degli adulti. Le percentuali di risposta erano del 59% all'ultimo f/u ed il 9% era libero da crisi. Le percentuali di risposta erano simili per l'epilessia focale (59%), generalizzata (57%) LGS (61,5%).</p> <p>I n° medi di FAE nel periodo preoperatorio e postoperatorio rimanevano costanti su 3 FAE (range 1-5 vs 0-5).</p> <p><i>Complicanze:</i> NR</p>	<p>VNS riduce la frequenza delle crisi e l'effetto è mantenuto a lungo termine. L'analisi per sottogruppi mostra che i bambini e gli adulti ricevono un eguale beneficio e che il tipo di crisi non influenza la risposta. Il campione era di grandezza ridotta e ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati preliminari.</p> <p><i>Limiti:</i> studio retrospettivo; assenza del gruppo di controllo e di cecità; campione di grandezza ridotta per l'analisi dei sottogruppi; ultimo f/u variabili tra i pz.</p> <p><i>Qualità:</i> scarsa</p>
<p>You et al. (2007) (143)</p> <p>Studio prospettico, non controllato, in aperto, su pz affetti con VNS affetti da epilessia non</p>	<p>n=29 pz (età media 9 aa 4 mesi, range 2 aa 5 mesi – 17 aa 10 mesi; 16 ragazzi, 12 ragazze; durata media della malattia 6 aa 11 mesi)</p> <p><i>Criteri di Inclusione:</i> epilessia non</p>	<p>In 26/28 pz, la terapia farmacologica rimaneva stabile durante i primo 6 mesi di studio. Il trattamento con VNS era inizialmente con 0.25 mA e 500</p>	<p><u>Riduzione nella percentuale delle crisi a 3, 6, e 12 mesi, e all'ultimo f/u (variabile tra i pz) (% pz):</u></p> <p><u>diminuzione ≥50%:</u> 57%, 75%, 71%, 54%</p>	<p>I risultati di questo studio pilota suggeriscono che VNS riduce la frequenza delle cariche in pz con epilessia generalizzata e PS di diversa eziologia.</p>

<p>trattabile, multifocale o generalizzata</p> <p>F/u: ≥12 mesi (media 31,4)</p> <p>Orizzonte temporale: luglio 1999 –Marzo 2005</p> <p>Finanziamento: NR</p>	<p>trattabile coi farmaci, multifocale o generalizzata</p> <p><i>Criteri di esclusione:</i> NR</p> <p><i>Storia clinica (n pz):</i> crisi generalizzate (17), incluso LGS (14), crisi generalizzate non classificate (2), epilessia mioclonica grave (1); PS (11) incluso pz con GTC secondario (10) e crisi di epilessia gelastica con ematoma ipotalamico (1)</p>	<p>µsec di grandezza dell'impulso (stimolazione accesa, 30 sec; stimolazione spenta off 5 min). La frequenza degli crisi era misurata al baseline, a 3, 6, 12 mesi, e all'ultimo f/u a ≤6 aa.</p> <p><i>Misure di esito:</i> percentuale di crisi; K-QDVCE; complicanze</p>	<p><i>diminuzione ≥75%:</i> 32%, 36%, 36%, 32%.</p> <p>Il tipo di crisi e l'eziologia non erano fattori predittivi della risposta.</p> <p>Punteggio migliorativi del K-QDVCE a 12 mesi vs baseline (%pz):</p> <p>Memoria: 32,1%</p> <p>Umore e stato di allerta: 42,9%</p> <p>Comportamento: 39,3%</p> <p>Raggiungimento degli obiettivi: 21,4%</p> <p>Capacità verbali: 28,6%</p> <p><i>Complicanze (n pz):</i> raucedine (7); dispnea durante il sonno (2); infezioni alla ferita (1); eccessiva salivazione (1); revisione della ferita (1)</p>	<p>Nessuna differenza nella risposta sulla base del tipo di crisi e di eziologia; tuttavia, la grandezza del campione era troppo limitata per evidenziare questa differenza. Miglioramenti della QDV sono stati notati in alcuni pz. Lo studio mancava del gruppo di controllo, anche del placebo.</p> <p><i>Limiti:</i> assenza del controllo; limitata grandezza del campione; gruppo eterogeneo di pz riguardo all'eziologia; finanziamento non specificato;</p> <p><i>Qualità:</i> scarsa</p>
<p>Kabir et al. (2009)(122)</p> <p>Studi retrospettivo su VNS nei bambini con epilessia</p> <p>F/u: medio 3,9 aa nel Grp A e 3,7 aa nel Grp B (range 6 mesi – 10 aa)</p> <p>Orizzonte temporale: Giugno 1995 – Agosto 2006</p> <p>Finanziamento: NR</p>	<p>n=69 pz (età media 10,3 aa, range 3-16; 45 maschi, 24 femmine)</p> <p><i>Criteri di in/esclusione:</i> non definiti</p>	<p>I pz sono stati divisi in due gruppi, sulla base della gravità delle crisi: Grp A (Engel I, II, e III) e Grp B (Engel IV).</p> <p><i>Misure di esito:</i> gravità/frequenza delle crisi (classificazione di Engel); analisi dei fattori di rischio; complicanze.</p>	<p>55,08% dei pz nel Grp A ed il 44,92% nel Grp B. Nessuna differenza statisticamente significativa per tipo di epilessia, durata del trattamento, tipo di esito.</p> <p>Nessuna differenza statisticamente significativa per età al momento di inserzione del dispositivo, età all'insorgenza della malattia, per tempo intercorso tra il 1° crisi e l'inserzione del dispositivo e l'esito.</p> <p><i>Complicanze (n pz):</i> infezione (3); raccolta di fluidi nella zona dello stimolatore (2); frattura principale (2); difficoltà di deglutizione (1).</p>	<p>Una percentuale >50% dei pz ha migliorato l'epilessia sulla base della classificazione di Engel. Lo studio no ha identificato fattori predittivi positivi di esito.</p> <p><i>Limiti:</i> studio retrospettivo; assenza del controllo; criteri di in/esclusione non definiti.</p> <p><i>Qualità:</i> scarsa</p>
<p>Kuba et al. (2009) (123)</p> <p>Studio retrospettivo, in aperto, non controllato di efficacia e sicurezza</p>	<p>n=90 pz (età media 36,6 aa, range 13-64; 50 maschi, 40 femmine)</p> <p><i>Criteri di in/esclusione:</i> non definiti</p> <p><i>Storia clinica (# pz):</i> chirurgia per</p>	<p>VNS (corrente in uscita 0,5-2,25 mA; stimolazione accesa, 30 sec; stimolazione spenta 1.,1-5.,0 min)</p> <p><i>Misure di esito:</i> efficacia della VNS</p>	<p><u>Riduzione degli crisi ad 1, 2, e 5 aa (% pz):</u></p> <p><i>libero da crisi:</i> 0, 3,3%, 5,5%</p> <p>≥90%: 3,3%, 2,2%, 10%</p> <p>≥50%: 41,1%, 53,2%, 48,9%</p>	<p>L'uso prolungato di VNS riduce la frequenza delle crisi di almeno il 50% in circa il 50% dei pz. L'effetto del trattamento può essere mantenuto fino a 5</p>

<p>di VNS su 5 anni.</p> <p><i>F/u:</i> medio 6,6 aa <i>Orizzonte temporale:</i> Agosto 1997 – Aprile 2002 (inserzione); Maggio - Giugno 2007 <i>Finanziamento:</i> NR</p>	<p>l'epilessia (23)</p>	<p>nella riduzione delle crisi con epilessia ad 1, 2, e 5 aa di trattamento (riduzione $\geq 50\%$ = responders); effetto della stimolazione magnetica; complicanze.</p>	<p><i>responders:</i> 44,4%, 58,9%, 64,4% All'ultimo f/u, il 38,9% dei pz ha riportato che l'uso del magnete per l'attivazione di VNS all'insorgenza delle crisi ha fermato la crisi stessa o ne ha ridotto la durata. <u>N° di FAE all'ultimo f/u (% pz):</u> ≥ 1 FAE eliminati: 10% nessun cambiamento: 11.1% aumento: 76.7%.</p> <p><i>Complicanze (n pz):</i> la percentuale di complicanze era 13,3% (raucedine intermittente non considerata). Infiammazione locale (3); interruzione dell'elettrodo in seguito a trauma (3); raucedine cronica e/o tosse (3); malfunzionamento del generatore (1); nausea, tosse, e dolore cronico al collo (1); paralisi cronica delle corde vocali (1).</p>	<p>aa. <i>Limiti:</i> studio retrospettivo; assenza del controllo e della cecità, criteri di in/esclusione non definitivi. <i>Qualità:</i> scarsa</p>
<p>Mikati et al. (2009) (129) Studio prospettico non controllato per la valutazione della QDV nei pz con epilessia sottoposti a VNS.</p> <p><i>F/u:</i> medio 1,26 aa (range 0,4-3,9) <i>Orizzonte temporale:</i> Agosto 2003 – Novembre 2007 <i>Finanziamento:</i> NR</p>	<p>n=16 pz consecutivi (età media 15,8 aa, range 5-38; 7 maschi, 9 femmine) <i>Criteri di inclusione:</i> epilessia farmacoresistente al trattamento farmacologico; pz non eleggibili alla chirurgia. <i>Criteri di esclusione:</i> NR <i>Storia clinica (%pz):</i> eziologia criptogenica (62,5%); eziologia sintomatica (37,5%); epilessia correlata alla localizzazione (50%); epilessia generalizzata (50%).</p>	<p>Ad 1 o 2 sett. dall'impianto, il dispositivo VNS è stato attivato per le settimane successive a 2 mA (0,25 mA/sett.) a 30 Hz e 250 μsec di grandezza dell'impulso (stimolazione accesa, 30 sec; stimolazione spenta off, 5 min).</p> <p><i>Misure di esito:</i> frequenza delle crisi, durata e gravità; stato mentale per test QI (Scala WAI III; WISC; test Denver Developmental); QDV (ESI-55);</p>	<p>La QDV è significativamente aumentata dal baseline nella funzionalità sociale ($P=0,039$). Nessuna differenza statisticamente significativa nella QDV globale, nei domini energia/affaticamento, fisici, emotivi, cognitivi, di salute e nella QDV totale. La riduzione delle crisi $>50\%$ era associata con un miglioramento della QDV totale ($P=0,034$). <u>Riduzione media dal baseline (%):</u> età 5-18: 43,95% (0-100%) ($P=0,026$) età 19-39: 11,25% (-175%-90%) (NS) epilessia localizzata: 52,34% (0%-</p>	<p>La QDV migliora nel dominio della funzionalità sociale; i pz che rispondono a VNS hanno un miglioramento nella QDV globale. I bambini, ma non gli adulti, sperimentano una riduzione significativa della frequenza delle crisi, con cambiamenti non statisticamente significativi della QDV in entrambi i gruppi. Questi studio pilota non era stato disegnato per testare questa ipotesi. I risultati devono essere confermati da studi</p>

		nei pz pediatrici: gravità delle crisi ed eventi avversi (HASS; HASES); QDV (CEQ-P III; QDVCE)	100%) ($P=0,052$; NS) <i>epilessia generalizzata</i> : 15,2% (-175% - 85%) (NS). Nessuna differenza statisticamente significativa tra epilessia localizzata e generalizzata per quanto riguarda la riduzione delle crisi e la gravità, la corrente di VNS, il f/u, il numero di FAE, il sesso, il ritardo mentale, l'età. <i>Complicanze</i> : NR	controllati. NOTA: la possibilità di testare un miglioramento del 50% nella QDV di 0,8 richiedeva un campione di 6 pz. <i>Limiti</i> : campione limitato; assenza del controllo; gruppo eterogeneo di pz; studio con numerosi confronti tra sottogruppi, la cui validità statistica non è chiara; studio pilota; durata del f/u variabile. <i>Qualità</i> : scarsa
Rossignol et al. (2009)(135) Studio prospettico, non controllato, di VNS nei bambini molto piccoli. <i>F/u</i> : 2 aa <i>Orizzonte temporale</i> : Gennaio 2000 - Dicembre 2004 <i>Finanziamento</i> : NR	n=28 pz (età 2 mesi - 7 aa; 13 maschi, 15 femmine; numero medio di farmaci per bambino, 9) <i>Criteri di inclusione</i> : pz con varie sindromi epilettiche farmacoresistenti ai farmaci <i>Criteri di esclusione</i> : NR <i>Storia clinica (n pz)</i> : epilessia generalizzata idiopatica con assenza di crisi (3); LGS (5); epilessia di Dravet infantile mioclonica (2); epilessia di Doose mioclonica (1); epilessia generalizzata criptogenica (5); epilessia parziale bilaterale criptogenica (7); epilessia parziale sintomatica (5); fallimento della dieta chetogenica (18); fallimento di precedenti interventi (3)	I pz hanno ricevuto il dispositivo VNS. Il settaggio è stato aggiustato settimanalmente durante le prime 6 sett. di stimolazione (da 0,25 mA a 1,5 mA), poi mensilmente fino a 6 mesi, ed al bisogno nei successivi 18 mesi. I farmaci erano mantenuti per le prime 6 sett. <i>Misure di esito</i> : frequenza delle crisi; valutazione neuropsicologica (funzionalità cognitiva, comportamento, QDV); modifiche del trattamento farmacologico; complicanze	Dopo 2 aa, la riduzione media delle crisi era del 53% per pz. Una riduzione >50% delle crisi è stata riportata nell'86% dei pz con crisi atoniche, nel 100% dei pz con crisi toniche, nel 75% dei pz con crisi miocloniche. Nel LGS, 3/5 pz hanno manifestato un miglioramento $\geq 50\%$ nella frequenza delle crisi. 1 pz con sindrome di Doose era libero da crisi a 2 aa. 1 pz con sindrome di Dravet aveva manifestato un miglioramento del 90% nella frequenza delle crisi, 1 pz non aveva risposto. 8/12 pz con PS hanno avuto un miglioramento del $\geq 50\%$, 1/12 era libero da crisi. La necessità di farmaci era stabile in 8/28 pz (28%), i farmaci sono diminuiti in 4/28 pz (14%) pz, ed 1 pz era libero da farmaci. La funzionalità cognitiva, il comportamento e la QDV erano misurate al baseline e a 6 mesi in 16 pz. Nessun cambiamento nel livello di	VNS migliora la frequenza delle crisi in alcuni pz indipendentemente dalla eziologia di base. Tuttavia, potrebbe esistere una differenza tra la percentuale di pz responders per tipo di eziologia. La grandezza del campione era troppo limitata per effettuare analisi di sottogruppi. <i>Limiti</i> : campione limitato; assenza del controllo; numerose eziologie; pz selezionati in modo non chiaramente definito; strumenti di misurazione in alcuni casi non riportati. <i>Qualità</i> : scarsa

			<p>funzionalità cognitiva. In 11/16 pz (69%), è stato riportato un miglioramento dei livelli di attenzione, dell'umore, della capacità relazionale globale. In 26/28 pz, i caregiver hanno riportato un miglioramento del riposo notturno.</p> <p><i>Complicanze (n pz):</i> globalmente, 68% dei pz ha sperimentato ≥ 1 complicanza. Complicanze lievi che comprendono dolore al gola, cambiamenti vocali, dolore al petto, dolore toracico localizzato al sito di inserzione della batteria di VNS; dispnea; tosse; lieve disfagia.</p> <p>Complicanze gravi che comprendevano dolore al sito di inserzione della batteria di VNS che necessitano un riposizionamento chirurgico (2), disfagia (1); decesso da ostruzione delle vie respiratorie superiori non correlate a VNS (1).</p>	
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Abbreviazioni: aa, anno/i; BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory; CDER, Client Development Evaluation Report instrument; CEQ-P, Child Epilepsy Questionnaire Parental Form; CPS, complex partial seizures; EEG, electroencephalogram; ESI-55, Epilepsy Surgery Inventory-55; FAE, farmaci anticon epilessia, f/u, follow-up; grp, gruppo/; GTC, generalized tonic-clonic (seizures); HASES, Hague Side Effects Scale; HASS, Hague Seizure Severity Scale; Hz, hertz; ICND-30, Impact of Childhood Neurologic Disability Scale-30; ITT, intention-to-treat; K-QDVCE, Korean version of the Quality of Life in Childhood Epilepsy questionnaire; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; mA, milliampere; min. , minuti; MOQ, Memory Observation Questionnaire; RM, risonanza magnetica; μ sec, millisecondi; NA, non applicabile; NR, non riportato; PDD, pervasive developmental disorder; PGS, primary generalized seizures; PS, partial seizures; pz, paziente/i; QI, quoziente di intelligenza; QDV, qualità della vita; QDVCE, Quality-of-Life in Childhood Epilepsy Questionnaire; QDVIN-89, Quality of Life in Epilepsy Instrument-89; DS, deviazione standard; sett., settimana/settimane; SPS, simple partial seizures; VNS, vagus nerve stimulation; SUDEP - sudden unexplained death syndrom, sindrome di morte improvvisa non spiegabile in epilessia; WAI, Working Alliance Inventory scale; WISC, Wechsler Intelligence Scale; WMS-III, Wechsler Memory Scale-III

APPENDICE 4 – scheda raccolta dati



Questionario raccolta
dati

APPENDICE 5 – tabelle consumi e costi

NOTA: il dettaglio del consumo di risorse per le procedure e gli interventi in età pediatrica non sono riportati per brevità, ma sono stati commentati nel report qualora fossero stati diversi da dati riportati per il paziente adulto.

Tabella 27: costi unitario dei macchinari

	prezzo medio deivato
Sistema video-EEG MICROMED 128 CH	
Apparecchio (fisso o mobile, comprensivo di testine)	35.000
postazione lettura	8.750
stimolatore luminoso	2.250
sistema video monitoraggio/stazione di revisione a distanza	15.000
server+backup	15.000
manutenzione €/anno/apparecchio	5.000
totale +IVA 20%	97.200 a)
ammortamento su 8 anni	12,50%
Sistema video-EEG Nihon Kodhen NeurofaxEEG 1200 128 CH	prezzo medio € deivato
Apparecchio Neurofax EEG1200 a 128 ch	70.000
postazione per la stimolazione invasiva	40.000
Stazione di Revisione: Neuro Review Station	10.000
Sistema COMBO (per monitoraggi in sala e verifica-impianto)	45000 c)
EEG portatile (per monitoraggi in sala e verifica impianto)	15.000
server+backup	15.000
manutenzione €/anno/apparecchio	5.000
totale +IVA 20%	186.000 c)

a) per l'Ospedale San Paolo è stato considerato il prezzo unitario deivato per un apparecchio LTM 32 BS comprensivo di postazione di lettura di €95.000

b) valore utilizzato nell'analisi di sensibilità in alternativa al semplice EEG portatile

c) Per il solo Ospedale Niguarda è stata considerata anche l'implementazione del sistema "Security Environment" per 3 clienti, applicando un costo unitario ivato per l'intero sistema pari a €204.000

Costi unitari	Policlinico Gemelli	AO San Paolo	IRCCS Besta	AO. Niguarda	Clin. Neurologica	Osp. Bellaria	media
apparecchio Micromed/Nihon Kodhen: totale N° apparecchi/centro	2	3	4	4	1	3	2,8
totale costo apparecchi ammortizzato/anno	24.300	42.750	48.600	102.000	23.250	69.750	51.775
costo unitario apparecchio/procedura diagnostica non invasiva	1.215	1.710	648	1.360	1.011	872	1.136
costo orario a)	0,230	0,324	0,368	0,258	0,191	0,165	0,3
costo unitario apparecchio/procedura diagnostica invasiva	6.075	-	-	4.250	-	-	1.721
costo orario a)	1,151	-	-	0,805	-	-	0,3

a) il costo orario è calcolato ipotizzando che tutte le macchine lavorino a pieno regime su 220 giornate e 24 ore

Tabella 28: costi unitario dei farmaci

Farmaci AntiEpilettici

Principio attivo	Nome specialità	Dosaggio standard (mg)	Quota di mercato %	prezzo/mg SSN*	costo terapia/die
carbamazepina	Tegretol 30 cpr 400 mg	1.200	0,1	0,0	0,0
valproato	Depakin 40 cpr 500 mg	1.500	0,1	0,0	0,0
fenobarbital	Luminale bracco 20 cpr 100 mg	100	0,0	0,0	0,0
levetiracetam	Keppra 30 cpr 1000 mg	3.000	0,4	0,0	2,2
topiramato	topiramato 60 cpr 200 mg	600	0,3	0,0	0,9
lamotrigina	lamotrigina Teva 56 cpr 200 mg	600	0,3	0,0	0,8
clobazam	Frisium 30 crs 10 mg	20	0,0	0,0	0,0
oxcarbazepina	Tolep 50 cpr 600 mg	2.800	0,1	0,0	0,1
costo medio terapia/die					0,5
numero medio di farmaci/paziente					2,5
costo politerapia/paziente/die					1,3

* ove disponibile, è stato considerato il prezzo del farmaco equivalente

Altri farmaci

Farmaco	prezzo ospedaliero per unità posologica
soluzione fisiologica 1 sacca 500 ml	1,33
Toradol 6 f 10 mg	0,72
contralmal 5 f 50 mg	0,33
zofran 1 f 4 mg	5,24
eparina calcica 10 sir 10.000 UI	0,36
ceftazidima 1 f 500 mg (1g/die)	2,94
decadron (Desmetasone) 10 cpr 0,5 mg	0,05
bupivacaina 10 f 2,5 mg	5,37
lidocaina 5 F 2 ml	0,29
cefazolina 1 f 4 ml	0,95
clindamicina 12 cps	0,21
fenitoina 30 cpr	0,03
lexotan 20 cpr 3 mg	0,17

Schema Anestesia generale adulti	prezzo ospedaliero per unità posologica	consumo	costo anestesia
Ultiva 2 mg 5 fiale	14,0600	3 fiale a)	42,17
Diprivan 3 fiale	4,3500	3 fiale a)	13,06
Sevorane 1 flacone 250 ml	125,6000	1 flacone in circuito aperto b)	125,60
Protossido d'azoto 60% c)	0,0139	216	3,01
Ossigeno 40% c)	0,0090	144	1,30

a) per un bambino il consumo è stato ridotto a 2 fiale

b) un flacone in circa 3 ore di intervento

c) miscela di protossido 60% e 40% ossigeno con flusso di respiratore normale che eroga 5-7 litri/minuto in paziente di 50-70kg. Per un bambino, il peso è stato ridotto a 2,5 litri/minuto per un peso 20 kg

Tabella 29: tariffe ambulatoriali nazionali e regionali

Tariffe ambulatoriali - esami diagnostici pre-chirurgici							
	codice	Italia	Lazio	Lombardia	Emilia R	MIN	MAX
Routine ematochimici	totale	98	162	122	109	98	162
RM dell'encefalo	88911	222	222	236	222	222	236
RM neuronavigazione	88911	222	222	236	222	222	236
EEG standard	8914	23,24	23,24	24	23,25	23,24	24
Rx torace	8744	15,49	15,49	17	15,5	15,49	17
Valutazione neuropsicologica, neurologica	8913	20,66	20,66	23	23	21	23
valutazione neuropsicologica	a)	88,12	88,12	114	90,5	88	115
Valutazione psichiatrica	9419	19,37	12,91	18	18	12,91	18
SPECT	92115	238,81	238,81	342	430	238,81	430
fRM	88911	222,08	222,08	236	222,08	222,08	236
angiografia	88421	283,28	283,28	338	283,3	283,28	338
TC dell'encefalo, senza e con contrasto	87031	133,76	133,76	160	133,73	133,75	160
a) la valutazione neuropsicologica include la visita specialistica (cod.8913), i test neuropsicologici (cod.94021+94022) e gli altri test funzionali neurologici non invasivi (cod. 89155)							
Routine ematochimici							
	ITALIA	Lombardia	Lazio	Emilia R.			
dosaggio farmaci AntiEpilettici (cod 90203)	7,23	15,09	9,09	9,1			
Glucosio	1,29	8,95	1,7	1,3			
Urea	1,24	9,5	1,25	1,25			
Creatinemia	1,24	8,95	2,56	1,25			
Acido urico	1,24	1,7	1,7	1,25			
Bilirubina totale e frazionata	1,55	1,7	3,4	1,55			
AST	1,14	1,7	2,88	1,15			

ALT	1,14	1,7	2,88	1,15
GammaGT	1,24	1,85	2,56	1,25
Fosfatasi alcalina	1,76	1,7	2,56	1,75
Fosfatasi acida	1,39	1,7	2,56	1,4
CPK	1,96	1,7	1,96	1,95
LDH	1,24	1,7	2,56	1,25
Colinesterasi	1,55	2,3	1,56	1,55
Colesterolo HDL	1,86	2,3	1,86	1,85
Colesterolo LDL	0,67	1,7	0,67	0,65
Colesterolo totale	1,14	1,7	2,26	1,115
Trigliceridi	1,29	2,3	5,17	1,3
Ca	1,24	1,15	2,76	1,25
Cl	1,24	1,7	2,78	1,25
K	1,24	1,7	2,72	1,25
Na	1,24	1,7	2,78	1,25
P	1,24	1,7	0,98	1
Mg	1,7	1,7	1,07	1,7
Fe	1,55	1,7	2,56	1,55
Transferrina	3,98	1,15	5,16	5,15
Ferritina	9,09	2,3	19,4	9,1
Emocromo	3,2	1,7	3,31	3,2
Tempo di Protrombina (PT)	2,58	5,8	2,87	2,6
Tempo di Tromboplastina parziale (PTT)	2,79	10,45	2,53	2,55
Proteine totali	1,24	4,05	9,81	9,8
Elettroforesi proteica	4,65	2,6	5,96	4,65
Urine es.ch/fis/microbiologico	2,07	2,9	1,14	2,05
prelievo	2,58	1,7	0,52	2,58
totale	98	4,75	162	109

Tabella 30: valori medi dei costi pieni unitari (fonte Controlli di Gestione dei Centri)

costi unitari	Valore medio sui 5 centri
giornata di degenza neurologia	332
giornata di degenza neurochirurgia	445
giornata di degenza rianimazione	1.841
posto letto per procedura registrazione - costo giornaliero	153
sala operatoria neurochirurgia - costo orario	676
neurologo, chirurgo - costo orario	52
anestesista - costo orario	52
infermiere professionale - costo orario	19
infermiere sala operatoria - costo orario	23
personale ausiliario - costo orario	16
personale di laboratorio - costo orario	14

Tabella 31: principali caratteristiche del consumo di risorse di procedura video-EEG e video-EEG invasiva

Materiali - elettrodi	video-EEG			video-EEG invasiva		
	media	MIN (N°)	MAX (N°)	media	MIN (N°)	MAX (N°)
elettrodi a coppetta: N° (% pz)	26 (100%)	-	30	4 (50%)	0	4
elettrodi a bottone: N° (% pz)	20 (67%)	10	23	10 (50%)	0	10
elettrodi ponte Ag-Ag-agCl: N° (%pz)	28 (17%)	0	28	-	-	-
elettrodi a tampone: N° (% pz)	21 (5%)	0	21	-	-	-
elettrodi intracerebrali platino irido: N° (% pz)	-	-	-	14 (50%)	-	-
elettrodi subdurali a griglia in platino 64 contatti	-	-	-	1 (50%)	-	-
elettrodi subdurali lobo temporale in platino 35 contatti	-	-	-	1 (50%)	-	-
elettrodi subdurali a piattina stretta 6 contatti	-	-	-	2 (50%)	-	-
elettrodi subdurali interemisferici 12 contatti	-	-	-	1 (50%)	-	-
elettrodi ad ago: N° (% pz)	-	-	-	2 (10%)	-	-
elettrodi coccodrillo: N° (% pz)	-	-	-	20 (10%)	-	-
elettrodo terra: N° (% pz)	-	-	-	1 (10%)	-	-

Tabella 32: consumo di risorse sanitarie nella fase diagnostica non invasiva ed invasiva

	DIAGNOSTICA NON INVASIVA	DIAGNOSTICA INVASIVA
Esami diagnostici e test standard pre-chirurgici	% pazienti (media)	% pazienti (media)
Test ematochimici	100	100
video-EEG	100	
video-EEG invasiva	-	35
RM neuronavigazione	-	53
RM	100	
ECG standard	100	100
Rx torace	54	100
Valutazione neuropsicologica	83	-
Valutazione psichiatrica	67	-
Visita anestesiologicala	-	100
PET	1	-
SPECT	21	-
fRM	19	-
test di Wada	0	-
angiografia: % pz	17	-
% di pazienti con un secondo ricovero	19	-
	DIAGNOSTICA NON INVASIVA	DIAGNOSTICA INVASIVA
FASE DEGENZA	giornate/paziente	giornate/paziente
neurologia/neurochirurgia	12	15
Farmaci impiegati nel corso della degenza	% pazienti (media)	% pazienti (media)
farmaci antiepilettici	100	50
idratanti	17	100
ansiolitici	8	-
antidolorifici	8	15
antiemetici	2	50
antidepressivi	5	-
Tempo dedicato al paziente durante la degenza	min/die/pz	min/die/pz
medico	45	45
infermiere	38	38
ausiliario	20	20

altro (cardiologo, radiologo ecc)	3	-
Medicazione compressiva inguinale	% pazienti (media)	% pazienti (media)
garze (3 garze/pz)	33	-
Perfusione (durata 4-6 ore)		
1 deflussore ago cannula + 1 sacca fisiologica 500 cc	33	-

Materiale di consumo	video-EEG	video-EEG invasiva
	% media pazienti	% media pazienti
TEN 20 conductive (EEG paste)	67	100
collodion puro 5%	78	100
Acetone Puro Titolo 99.5%	33	-
pasta abrasiva alla pomice	33	5
Pasta per EEG (CERA CARTA)	17	-
Gel conduttore al Litio 1%	13	-
Gel per preparazione cute	17	-
gel elettroconduttore "Neurgel"	17	-
Blu-Ray TDK/Fujifilm BD-R 25 GB	79	-
Video-tape S-VHS SE180 Professional	4	-
Pile Stilo (2 per pz ogni 24 ore - per saturimetro)	50	-
DVD	-	100
cassette 400 gb	-	50
guanti in vinile	50	-
guanti in nitrile	33	-
ago smusso	17	-
cavo di collegamento	33	-
cotone idrofilo non sterile	5	-

garza non sterilecm 10X10 dealfa	17	-
Rete Tubolare Elastica non sterile - calibro 7	33	-
Tamponcini cotonati monouso in legno non sterili	20	-
Cerotto autoadesivo (Mefix 10cm x 10 m)	17	-
Compresa anti-aderente con bordo adesivo (Soffix med 15x10 cm)	17	-
Compresa anti-aderente con bordo adesivo (Soffix med 5x7 cm)	17	-
cerotto in seta acetato 9.14m x 5 cm	17	-
cerotto in seta ipoallergenico 9.14m x 2.5 cm	17	-
Garza idrofila tagliata in compresse monouso 1 Kg; 10x10 cm	17	-
Nastro chirurgico Micropore (3M) 2,5 cm x 9,1 m	17	-
Nastro chirurgico Micropore (3M) 5 cm x 9,1 m	17	-
Siringa con ago 10 ml	17	-
Siringa 20 ml	17	-
Cerotto Elastico cm 5 x 10 Mefix	33	-

INTERVENTO DI IMPIANTO DI ELETTRODI - Materiale di consumo

% media pazienti

disinfettanti per uso cutaneo: Neomedil 0,25% + 70%	100
disinfettanti per uso cutaneo : Povidern 10%	50
disinfettanti per uso cutaneo : Braumol 7,5%	50
Pennarelli dermatografici	100
Bisturi sterili monouso lama n. 11	100
Bisturi elettrico monouso con comando manuale	100
piastra per bisturi elettrico	100
Surgipro 2-0	60
Surgipro 3-0	40
garze sterili senza filo radiopaco	10
garze sterili con filo radiopaco	90
Kit di teleria in TNT di diverse misure	100

Tabella 33: consumo di risorse sanitarie nella fase di intervento di chirurgia resettiva dell'epilessia e di impianto di VNS

	chirurgia	VNS
FASE DEGENZA		
Farmaci impiegati	% pazienti (media)	% pazienti (media)
ceftazidime	100	33
antidolorifici	68	-
idratanti	50	-
antiemetici	25	-
eparine basso peso molecolare	25	-
cortisonici	30	-
farmaci anticon epilessia	50	33
Tempo dedicato	min/die/pz	min/die/pz
medico	259	45
infermiere	180	180
ausiliario	15	10
altro (radiologo)	4	-
Medicazione: cappellino cranio	% pazienti (media)	% pazienti (media)
fasce+garze sterili	50	10
Perfusione (durata 4-6 ore)		
8 deflussore ago cannula + 8 sacca fisiologica 500 cc	75	-
FASE RIANIMAZIONE	Neurochirurgia	VNS
Farmaci impiegati	% pazienti (media)	% pazienti (media)
ceftazidime	100	-
clindamicina	30	-
desametazone	100	-
fenitoina	100	-
Tempo dedicato al paziente	min/die/pz	min/die/pz
medico	180	-

	chirurgia	VNS
Materiale di consumo	% media pazienti	% media pazienti
Standard Sovereign	50	50
Courette Aesculap	100	-
disinfettanti per uso cutaneo: Neomedil 0,25%	17	-
disinfettanti per uso cutaneo: Neomedil 70%	50	-
disinfettanti per uso cutaneo : Povidern 10%+Braumol 7,5%	67	-
Bisturi sterili monouso lama n. 11	33	-
Bisturi sterili monouso lama n. 15	33	-
Bisturi sterili monouso lama n. 23	33	-
Bisturi elettrico monouso con comando manuale	33	-
Piastra per bisturi elettrico	33	-
Suture		
seta 3/0 Ethicon	33	-
riassorbibile 2/0 Vicryl	33	100
riassorbibile 3/0 Vicryl	-	100
riassorbibile 4/0 Vicryl	-	100
ETHILON 2/0	33	50
Safil 2-0	23	-
cute riassorbibile	33	100
piani profondi: dura	33	-
piani profondi: muscoli e sottocute	33	-
Surgipro 2-0	23	-
Surgipro 3-0	10	-
Surgilon 3-0	27	-
Surgilon 4-0	33	-
TI-cron 3-0	7	-
Duragen Plus	40	-
Cera da osso sterile Braun	33	-
Tabotamp (5 x 35 cm , 5 x 7,5 cm)	20	-
Colla di fibrina Tissucol 2 ml	17	-
spugna emostatica assorbibile Cutanplast 70x50x10mm	17	-

Aghi %pz	0	
Meninge 6	33	-
Teleria %pz		
Set craniotomia Molnlicke	100	100
Altro %pz		
Drenaggio subgaleale Redon	33	-
Clip da legatura vasi tipo Weck Hemoclip plus	33	-
Clip emostatiche cutanee tipo Raney	33	-
Cappa sterile monouso copri microscopio tipo OPMI drape Zeiss	33	-
Placchette e viti in titanio per fissaggio craniotomia	67	-
Gruppo integrato monouso cavo bipolare e tubi irrigazione per coagulatore Codman Malis	33	-
Kit per aspiratore chirurgico ad ultrasuoni tipo Selector	33	-
Frese per trapano chirurgico perforatore	33	-
Kit sterile di sintesi opercolo osseo tipo Bioplate Neuro Sterile Kit	33	-
Coperta per la gestione della temperatura corporea Bair Hugger tipo corpo intero	33	-
Pennarelli dermografici	3	-

Tabella 34: consumo di risorse sanitarie nella fase di follow-up dopo intervento di chirurgia resettiva dell'epilessia

	media
FASE FOLLOW-UP a 6 mesi	
Tipo di regime: ambulatoriale/altro	
Esami diagnostici e test standard post-operatori	
Visita neurologica % pz (N°)	100 (1)
esami ematochimici % pz (N°)	67(1)
RM % pz (N°)	75 (1)
EEG % pz (N°)	67(1)
valutazione psichiatrica % pz (N°)	38(1)
valutazione neuropsicologica % pz (N°)	67(1)
Tempo dedicato alla visita	
Medico: minuti	71
Infermiere: minuti	11
Tecnico nfp : minuti	15
OTA: minuti	5
FASE FOLLOW-UP a 1 ANNO	
Tipo di regime: ambulatoriale/altro	Ricovero ordinario 7 gg in neurochirurgia; 45 min/die del medico, 38 min/die infermiere, 20 min/die OTA
Tipo di regime: ambulatoriale/altro	1 accesso in DH di neurochirurgia; 60 min del medico, 45 min del tecnico; 30 min infermiere, 20 min/OTA
Tipo di regime: ambulatoriale/altro	ambulatoriale

Esami diagnostici e test standard post-operatori	
Visita neurologica % pz (N°)	100 (1)
esami ematochimici % pz (N°)	100 (1)
RM % pz (N°)	75 (1)
EEG % pz (N°)	100 (1)
valutazione psichiatrica % pz (N°)	50 (1)
valutazione neuropsicologica % pz (N°)	67(1)
Tempo dedicato alla visita	
Medico: minuti	75
Infermiere: minuti	28
Tecnico nfp : minuti	15
OTA: minuti	13
FASE FOLLOW-UP a 2 ANNI	
Tipo di regime: ambulatoriale/altro	ambulatoriale
Esami diagnostici e test standard post-operatori	
Visita neurologica % pz (N°)	100 (1)
esami ematochimici % pz (N°)	67(1)
RM % pz (N°)	39 1)
EEG % pz (N°)	100 (1)
valutazione psichiatrica % pz (N°)	38 1)
valutazione neuropsicologica % pz (N°)	67(1)
Tempo dedicato alla visita	
Medico: minuti	70

Infermiere: minuti	15
Tecnico nfp : minuti	10
OTA: minuti	7
FASE FOLLOW-UP a 3 ANNI	
Tipo di regime: ambulatoriale/altro	ambulatoriale
Esami diagnostici e test standard post-operatori	
Visita neurologica % pz (N°)	100 (1)
esami ematochimici % pz (N°)	50(1)
RM % pz (N°)	40(1)
EEG % pz (N°)	100 (1)
valutazione psichiatrica % pz (N°)	75(1)
valutazione neuropsicologica % pz (N°)	75(1)
Tempo dedicato alla visita	
Medico: minuti	68
Infermiere: minuti	23
Tecnico nfp : minuti	0
OTA: minuti	0
FASE FOLLOW-UP a 4 ANNI	
Tipo di regime: ambulatoriale/altro	ambulatoriale
Esami diagnostici e test standard post-operatori	
Visita neurologica % pz (N°)	100 (1)
esami ematochimici % pz (N°)	50(1)
RM % pz (N°)	40(1)
EEG % pz (N°)	100 (1)
valutazione psichiatrica % pz (N°)	75(1)
valutazione neuropsicologica % pz (N°)	75(1)
Tempo dedicato alla visita	

Medico: minuti	68
Infermiere: minuti	23
Tecnico nfp : minuti	0
OTA: minuti	0
FASE FOLLOW-UP a 5 ANNI	
Tipo di regime: ambulatoriale/altro	ambulatoriale
Esami diagnostici e test standard post-operatori	
Visita neurologica % pz (N°)	100 (1)
esami ematochimici % pz (N°)	50(1)
RM % pz (N°)	23(1)
EEG % pz (N°)	100(1)
valutazione psichiatrica % pz (N°)	75(1)
valutazione neuropsicologica % pz (N°)	75(1)
Tempo dedicato alla visita	
Medico: minuti	38
Infermiere: minuti	23
Tecnico nfp : minuti	0
OTA: minuti	0

Tabella 35: consumo di risorse sanitarie nella fase di follow-up dopo intervento di impianto di VNS

	media
FASE FOLLOW-UP a 6 mesi	
Tipo di regime: ambulatoriale/ altro	ambulatoriale
Esami diagnostici e test standard post-operatori	
Visita neurologica % pz (N°)	100 (4)
esami ematochimici % pz (N°)	75 (1)
RM % pz (N°)	0
EEG % pz (N°)	28 (1)
valutazione neuropsicologica % pz (N°)	13 (1)
Tempo dedicato alla visita	
Medico: minuti	30
Infermiere: minuti	0
Tecnico nfp : minuti	26
FASE FOLLOW-UP a 1 ANNO	
Tipo di regime: ambulatoriale/ altro	ambulatoriale
Esami diagnostici e test standard post-operatori	
Visita neurologica % pz (N°)	100 (6)
esami ematochimici % pz (N°)	40 (1)
RM % pz (N°)	0
EEG % pz (N°)	63 (1)
valutazione neuropsicologica % pz (N°)	35 (1)

Tempo dedicato	
Medico: minuti	41
Infermiere: minuti	0
Tecnico nfp : minuti	26
FASE FOLLOW-UP a 2 ANNI	
Tipo di regime: ambulatoriale/ altro	ambulatoriale
Esami diagnostici e test standard post-operatori	
Visita neurologica % pz (N°)	100 (3)
esami ematochimici % pz (N°)	40 (1)
RM % pz (N°)	10 (1)
EEG % pz (N°)	38 (1)
valutazione neuropsicologica % pz (N°)	23 (1)
Tempo dedicato	
Medico: minuti	30
Infermiere: minuti	0
Tecnico nfp : minuti	26
neuropsicologo	45
FASE FOLLOW-UP a 3 ANNI	
Tipo di regime: ambulatoriale/ altro	ambulatoriale
Esami diagnostici e test standard post-operatori	
Visita neurologica % pz (N°)	100 (3)
esami ematochimici % pz (N°)	40 (1)
RM % pz (N°)	10 (1)
EEG % pz (N°)	38 (1)

valutazione neuropsicologica % pz (N°)	23 (1)
Tempo dedicato	
Medico: minuti	30
Infermiere: minuti	0
Tecno nfp : minuti	15
neuropsicologo	45
FASE FOLLOW-UP a 4 ANNI	
Tipo di regime: ambulatoriale/ altro	ambulatoriale
Esami diagnostici e test standard post-operatori	
Visita neurologica % pz (N°)	100 (3)
esami ematochimici % pz (N°)	40 (1)
RM % pz (N°)	10 (1)
EEG % pz (N°)	38 (1)
valutazione neuropsicologica % pz (N°)	23 (1)
Tempo dedicato	
Medico: minuti	30
Infermiere: minuti	0
Tecnico nfp : minuti	15
neuropsicologo	45
FASE FOLLOW-UP a 5 ANNI	
Tipo di regime: Ricovero ordinario . % pz	40 % dei pazienti in Ricovero ordinario 2 gg in neurochirurgia; 45 min/die del medico, 38 min/die infermiere, 20 min/die OTA
Tipo di regime: ambulatoriale/ altro	60% dei pazienti in regime ambulatoriale
Esami diagnostici e test standard post-operatori	

Visita neurologica % pz (N°)	100 (2)
esami ematochimici % pz (N°)	40 (1)
RM % pz (N°)	8(1)
EEG % pz (N°)	30 (1)
valutazione neuropsicologica % pz (N°)	18(1)
Tempo dedicato	
Medico: minuti	30
Infermiere: minuti	0
Tecnico nfp : minuti	15
neuropsicologo	45

APPENDICE 6 – Riepilogo dei costi pieni ospedalieri - dettaglio per Regione

Tabella 36: riepilogo del percorso terapeutico di un paziente adulto affetto da epilessia farmaco-resistente: costo medio per paziente per fase nella prospettiva di un Ospedale della Lombardia

	Neurochirurgia	VNS	Neurochirurgia	VNS
Fase Diagnostica non invasiva (con 2 ricoveri)	6.664	6.664		
Fase Diagnostica non invasiva (con 1 ricovero)			4.585	4.585
Fase Chirurgica				
intervento	8.744	2.252	8.744	2.252
dispositivo	0	21.084	0	21.084
degenza	6.397	2.132	6.397	2.132
rianimazione	1.102	0	1.102	0
totale VNS senza dispositivo		4.384		4.384
totale surgery vs. VNS	16.242	25.468	16.242	25.468
fase diagnostica invasiva	17.732	17.732	17.732	17.732
totale (senza diagnostica invasiva)	22.905	32.132	20.827	30.054
totale con diagnostica invasiva	40.637	49.864	38.559	47.786
Fase Follow-up				
follow-up a 6 mesi	609	341	609	341
follow-up a 1 anno	563	341	563	341
follow-up a 2 anni	487	347	487	347
follow-up a 3 anni	387	347	387	347
follow-up a 4 anni	393	347	393	347
follow-up a 5 anni	305	467	305	467
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+ FUP a 1 anno	24.077	32.814	22.999	30.736
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+FUP a 3 anno	24.951	33.508	22.873	31.430
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+FUP a 5 anno	25.649	34.322	23.571	32.244

Tabella 37: riepilogo del percorso terapeutico di un paziente adulto affetto da epilessia farmacoresistente: costo medio per paziente per fase nella prospettiva di un Ospedale del Lazio

	Neurochirurgia	VNS	Neurochirurgia	VNS
Fase Diagnostica non invasiva (con 2 ricoveri)	8.523	8.523		
Fase Diagnostica non invasiva (con 1 ricovero)			7.411	7.411
Fase Chirurgica				
intervento	9.369	3.141	9.369	3.141
dispositivo	0	21.084	0	21.084
degenza	4.183	1.492	4.183	1.492
rianimazione	1.503	0	1.503	0
totale VNS senza dispositivo		4.633		4.633
totale surgery vs. VNS	15.055	25.717	15.055	25.717
fase diagnostica invasiva	14.161	14.161	14.161	14.161
totale (senza diagnostica invasiva)	23.577	34.239	22.465	33.128
totale con diagnostica invasiva	37.739	48.401	36.627	47.289
Fase Follow-up				
follow-up a 6 mesi	72	93	72	93
follow-up a 1 anno	2.754	290	2.754	290
follow-up a 2 anni	70	290	70	290
follow-up a 3 anni	70	47	70	47
follow-up a 4 anni	70	47	70	47
follow-up a 5 anni	70	283	70	283
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+ FUP a 1 anno	26.404	34.622	25.292	33.511
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+FUP a 3 anno	26.544	34.959	25.432	33.847
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+FUP a 5 anno	26.683	35.288	25.571	34.176

Tabella 38: riepilogo del percorso terapeutico di un paziente adulto affetto da epilessia farmaco-resistente: costo medio per paziente per fase nella prospettiva di un Ospedale dell'Emilia Romagna

	Neurochirurgia	VNS
Fase Diagnostica non invasiva (con 2 ricoveri)	non effettuato	non effettuato
Fase Diagnostica non invasiva (con 1 ricovero)	4.818	4.818
Fase Chirurgica		
intervento	7.905	5.160
dispositivo	0	21.084
degenza	6.931	2.199
rianimazione	1.466	0
totale VNS senza dispositivo		7.360
totale surgery vs. VNS	16.301	28.444
totale (senza diagnostica invasiva)	21.119	33.262
Fase Follow-up		
follow-up a 6 mesi	512	204
follow-up a 1 anno	93	305
follow-up a 2 anni	284	245
follow-up a 3 anni	220	251
follow-up a 4 anni	329	253
follow-up a 5 anni	329	352
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+ FUP a 1 anno	21.724	33.770
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+FUP a 3 anno	22.228	34.266
costo totale diagnostica non invasiva+intervento+FUP a 5 anno	22.886	34.871

- (1) Cicchetti A. Passato, Presente e Futuro dell'Health Technology Assessment. *Care* 2009;2:21-3.
- (2) Goodman C. HTA 101: introduction to health technology assessment. <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/hta101.pdf> 2004
- (3) Fattore G, Cavallo MC, Tarricone R. Lo sviluppo dell'Health Technology Assessment in Italia: contenuti, approcci e riferimenti internazionali. *Rapporto OASI* 2008. 2008. p. 151-78.
- (4) Torbica A, Tarricone R, Calciolari S, Branca V, Gaini M. Analisi dei costi del trattamento dell'aneurisma intracranico in Italia. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2009;11(1):25-37.
- (5) Vonck K, De Herdt V, Boon P. Epilessia e stimolazione del nervo vago. 2010.
- (6) Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005 Apr;12(4):245-53.
- (7) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000 Feb 3;342(5):314-9.
- (8) Morrel MJ. Antiepileptic medications for the treatment of epilepsy. *Semin Neurol* 2002;22(247):258.
- (9) Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003 Jun 10;60(11 Suppl 4):S2-12.
- (10) Cascino GD. When drugs and surgery don't work. *Epilepsia* 2008 Dec;49 Suppl 9:79-84.
- (11) French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 1:3-7.
- (12) Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res* 1999 Apr;34(2-3):109-22.
- (13) Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001 Jun 12;56(11):1445-52.
- (14) Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy: How should it be defined? *CNS Drugs* 1998;10:171-9.
- (15) Kwan P, Brodie MJ. Issue of medical intractability for surgical candidacy. In: Willie E, editor. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 4a ED. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 983-91.
- (16) Arzimanoglou A, Ryvlin P. Towards a clinically meaningful definition of drug-resistance. In: Kahane P BALW NDP, editor. *Progress in Epileptic Disorder (volume 7): Drugresistant epilepsies*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2008. p. 1-6.
- (17) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen HW, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2009 Nov 3.
- (18) Marson AG, Maguire M, Ramaratnam S. Epilepsy. *Clin Evid (Online)* 2009;2009.
- (19) Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology* 1997 Oct;49(4):991-8.

- (20) Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, White JB, Britton JW, Cambier DM, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006 Apr;104(4):513-24.
- (21) Jacoby A, Austin JK. Social stigma for adults and children with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 9:6-9.
- (22) SNLG - Sistema nazionale per le Linee-guida. Diagnosi e trattamento delle epilessie -Regione Toscana. 2009.
- (23) Camfield CS, Camfield PR. Long-term social outcomes for children with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 9:3-5.
- (24) Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P. Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia* 2007 Dec;48(12):2224-33.
- (25) Kotsopoulos IA, Evers SM, Ament AJ, de Krom MC. Estimating the costs of epilepsy: an international comparison of epilepsy cost studies. *Epilepsia* 2001 May;42(5):634-40.
- (26) De ZM, Buteau L, Fagnani F, Jallon P. The contributing factors to medical cost of epilepsy: an estimation based on a French prospective cohort study of patients with newly diagnosed epileptic seizures (the CAROLE study). *Active Coordination of the Longitudinal Observational Network in Epilepsy. Seizure* 2000 Mar;9(2):88-95.
- (27) van HB, Gagnon D, Souetre E, Ried S, Remy C, Baker G, et al. Relationship between seizure frequency and costs and quality of life of outpatients with partial epilepsy in France, Germany, and the United Kingdom. *Epilepsia* 1997 Nov;38(11):1221-6.
- (28) Ekman M, Forsgren L. Economic evidence in epilepsy: a review. *Eur J Health Econ* 2004 Oct;5 Suppl 1:S36-S42.
- (29) Elsharkawy AE, May T, Thorbecke R, Koch-Stoecker S, Villagran A, Urak L, et al. Long-term outcome and determinants of quality of life after temporal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy Res* 2009 Oct;86(2-3):191-9.
- (30) Pena P, Sancho J, Rufo M, Martinez S, Rejas J. Driving cost factors in adult outpatients with refractory epilepsy: a daily clinical practice in clinics of neurology in Spain. *Epilepsy Res* 2009 Feb;83(2-3):133-43.
- (31) Hamer HM, Spottke A, Aletsee C, Knake S, Reis J, Strzelczyk A, et al. Direct and indirect costs of refractory epilepsy in a tertiary epilepsy center in Germany. *Epilepsia* 2006 Dec;47(12):2165-72.
- (32) Tetto A, Manzoni P, Millul A, Beghi E, Garattini L, Tartara A, et al. The costs of epilepsy in Italy: a prospective cost-of-illness study in referral patients with disease of different severity. *Epilepsy Res* 2002 Feb;48(3):207-16.
- (33) Beghi E, Garattini L, Ricci E, Cornago D, Parazzini F. Direct cost of medical management of epilepsy among adults in Italy: a prospective cost-of-illness study (EPICOS). *Epilepsia* 2004 Feb;45(2):171-8.
- (34) Guerrini R, Battini R, Ferrari AR, Veggiotti P, Besana D, Gobbi G, et al. The costs of childhood epilepsy in Italy: comparative findings from three health care settings. *Epilepsia* 2001 May;42(5):641-6.
- (35) Argumosa A, Herranz JL. Childhood epilepsy: a critical review of cost-of-illness studies. *Epileptic Disord* 2004 Mar;6(1):31-40.
- (36) Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand* 2004 Feb;109(2):126-31.
- (37) Tassi L, Meroni A, Deleo F, Villani F, Mai R, Russo GL, et al. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disord* 2009 Dec;11(4):281-92.
- (38) Wolf HK, Campos MG, Zentner J, Hufnagel A, Schramm J, Elger CE, et al. Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993 Sep;52(5):499-506.

- (39) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001 Aug 2;345(5):311-8.
- (40) National Institutes of Health Consensus Conference. Surgery of epilepsy. *JAMA* 1990;264:729-33.
- (41) Beghi E, Tonini C. Surgery for epilepsy: assessing evidence from observational studies. *Epilepsy Res* 2006 Aug;70(2-3):97-102.
- (42) Pasquier B, Peoc'H M, Fabre-Bocquentin B, Bensaadi L, Pasquier D, Hoffmann D, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disord* 2002 Jun;4(2):99-119.
- (43) Fauser S, Huppertz HJ, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller DM, et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain* 2006 Jul;129(Pt 7):1907-16.
- (44) Krsek P, Maton B, Korman B, Pacheco-Jacome E, Jayakar P, Dunoyer C, et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* 2008 Jun;63(6):758-69.
- (45) Widdess-Walsh P, Kellinghaus C, Jeha L, Kotagal P, Prayson R, Bingaman W, et al. Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Res* 2005 Oct;67(1-2):25-33.
- (46) Jallon P. Epidemiologie des epilepsies partielles pharmaco-resistant. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:5S22-30.
- (47) McLachlan RS, Rose KJ, Derry PA, Bonnar C, Blume WT, Girvin JP. Health-related quality of life and seizure control in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997 Apr;41(4):482-9.
- (48) Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Engel J, Jr., Visscher BR, Ary CM, et al. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. *Lancet* 1995 Dec 2;346(8988):1445-9.
- (49) Chapell R, Reston J, Snyder D, Treadwell J, Treager S, Turkelson C. Management of treatment-resistant epilepsy. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003 Apr;(77):1-8.
- (50) Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007 Feb;130(Pt 2):334-45.
- (51) Schmidt D, Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: a review of controlled studies. *Epilepsia* 2009 Jun;50(6):1301-9.
- (52) Gilliam F, Kuzniecky R, Meador K, Martin R, Sawrie S, Viikinsalo M, et al. Patient-oriented outcome assessment after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology* 1999 Sep 11;53(4):687-94.
- (53) O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JW. The subjective handicap of epilepsy. A new approach to measuring treatment outcome. *Brain* 1998 Feb;121 (Pt 2):317-43.
- (54) Altshuler L, Rausch R, Delrahim S, Kay J, Crandall P. Temporal lobe epilepsy, temporal lobectomy, and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11(4):436-43.
- (55) Ommaya AK. Behaviour after temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963;26(556).
- (56) Penfield W, STEELMAN H. The treatment of focal epilepsy by cortical excision. *Ann Surg* 1947 Nov;126(5):740-62.
- (57) Penfield W, PAINE K. Results of surgical therapy for focal epileptic seizures. *Can Med Assoc J* 1955 Oct 1;73(7):515-31.
- (58) Markand ON, Salanova V, Whelihan E, Emsley CL. Health-related quality of life outcome in medically refractory epilepsy treated with anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2000 Jun;41(6):749-59.

- (59) Cascino GD. Selection of candidates for surgical treatment of epilepsy. In: Butterworth-Heinemann B, editor. *Neuroimaging in epilepsy: principles and practice*. Cascino GD, Jack CR ed. 1996. p. 209-18.
- (60) Jeong SW, Lee SK, Kim KK, Kim H, Kim JY, Chung CK. Prognostic factors in anterior temporal lobe resections for mesial temporal lobe epilepsy: multivariate analysis. *Epilepsia* 1999 Dec;40(12):1735-9.
- (61) Siegel AM, Cascino GD, Meyer FB, McClelland RL, So EL, Marsh WR, et al. Resective reoperation for failed epilepsy surgery: seizure outcome in 64 patients. *Neurology* 2004 Dec 28;63(12):2298-302.
- (62) Siegel AM, Cascino GD, Meyer FB, Marsh WR, Scheithauer BW, Sharbrough FW. Surgical outcome and predictive factors in adult patients with intractable epilepsy and focal cortical dysplasia. *Acta Neurol Scand* 2006 Feb;113(2):65-71.
- (63) Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling M, et al. Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Health-related quality of life over time since resective epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2007;62(327):334.
- (64) Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Jack CR, Jr., Cascino GD, Sharbrough FW, et al. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology* 1998 Aug;51(2):465-71.
- (65) Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, Cascino GD, Sharbrough FW, Marsh WR, et al. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2000 Jul;41(7):843-9.
- (66) Palmieri A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: results of surgical treatment. *Ann Neurol* 1991 Dec;30(6):750-7.
- (67) Tonini C, Beghi E, Berg AT, Bogliun G, Giordano L, Newton RW, et al. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Res* 2004 Nov;62(1):75-87.
- (68) Cockerell OC. The prognosis of epilepsy. In: Oxford BSL, editor. *The treatment of epilepsy*. Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D ed. 1996. p. 97-113.
- (69) Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1980 Aug;21(4):399-412.
- (70) Zielinski JJ. Epilepsy and mortality rate and cause of death. *Epilepsia* 1974 Jun;15(2):191-201.
- (71) Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 1994 Dec;35(6):1061-4.
- (72) Behrens E, Schramm J, Zentner J, König R. Surgical and neurological complications in a series of 708 epilepsy surgery procedures. *Neurosurgery* 1997 Jul;41(1):1-9.
- (73) Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990-1995: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy Surgery Register. *Neurosurgery* 2001 Jul;49(1):51-6.
- (74) Hamer HM, Morris HH, Mascha EJ, Karafa MT, Bingaman WE, Bej MD, et al. Complications of invasive video-EEG monitoring with subdural grid electrodes. *Neurology* 2002 Jan 8;58(1):97-103.
- (75) Wong CH, Birkett J, Byth K, Dexter M, Somerville E, Gill D, et al. Risk factors for complications during intracranial electrode recording in presurgical evaluation of drug resistant partial epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2009 Jan;151(1):37-50.
- (76) Cossu M, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Francione S, Tassi L, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery* 2005 Oct;57(4):706-18.
- (77) Tanriverdi T, Ajlan A, Poulin N, Olivier A. Morbidity in epilepsy surgery: an experience based on 2449 epilepsy surgery procedures from a single institution. *J Neurosurg* 2009 Jun;110(6):1111-23.

- (78) Schramm J, Aliashkevich AF. Surgery for temporal mediobasal tumors: experience based on a series of 235 patients. *Neurosurgery* 2008 Jun;62(6 Suppl 3):1272-82.
- (79) Sindou M, Guenet M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguire F. Temporo-mesial epilepsy surgery: outcome and complications in 100 consecutive adult patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2006 Jan;148(1):39-45.
- (80) Aydemir N, Ozkara C, Canbeyli R, Tekcan A. Changes in quality of life and self-perspective related to surgery in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004 Oct;5(5):735-42.
- (81) Baker GA, Gagnon D, McNulty P. The relationship between seizure frequency, seizure type and quality of life: findings from three European countries. *Epilepsy Res* 1998 May;30(3):231-40.
- (82) Benifla M, Rutka JT, Otsubo H, Lamberti-Pasculli M, Elliott I, Sell E, et al. Long-term seizure and social outcomes following temporal lobe surgery for intractable epilepsy during childhood. *Epilepsy Res* 2008 Dec;82(2-3):133-8.
- (83) Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Stamer K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004 Jan 27;62(2):258-61.
- (84) Cramer JA. Principles of health-related quality of life: assessment in clinical trials. *Epilepsia* 2002 Sep;43(9):1084-95.
- (85) Djibuti M, Shakarishvili R. Influence of clinical, demographic, and socioeconomic variables on quality of life in patients with epilepsy: findings from Georgian study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 May;74(5):570-3.
- (86) Dupont S, Tanguy ML, Clemenceau S, Adam C, Hazemann P, Baulac M. Long-term prognosis and psychosocial outcomes after surgery for MTL. *Epilepsia* 2006 Dec;47(12):2115-24.
- (87) Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Johanson K, Quiske A, Schramm J, et al. [Temporal lobe epilepsy: longitudinal clinical, neuropsychological and psychosocial follow-up of surgically and conservatively managed patients]. *Nervenarzt* 2000 Aug;71(8):629-42.
- (88) Jacoby A, Baker GA. Quality-of-life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 2008 May;12(4):557-71.
- (89) Leone MA, Beghi E, Righini C, Apolone G, Mosconi P. Epilepsy and quality of life in adults: a review of instruments. *Epilepsy Res* 2005 Aug;66(1-3):23-44.
- (90) Soria C, Bulteau C, El SS, Jambaque I, Bobet R, Dellatolas G. [Quality of life in children with epilepsy: a review]. *Arch Pediatr* 2008 Sep;15(9):1474-85.
- (91) Szaflarski M, Meckler JM, Privitera MD, Szaflarski JP. Quality of life in medication-resistant epilepsy: the effects of patient's age, age at seizure onset, and disease duration. *Epilepsy Behav* 2006 May;8(3):547-51.
- (92) Tanriverdi T, Olivier NP, Olivier A. Quality of life after extratemporal epilepsy surgery: a prospective clinical study. *Clin Neurol Neurosurg* 2008 Jan;110(1):30-7.
- (93) Moritake K, Mikuni N, Akiyama Y, Nagai H, Maruyama N, Takada D, et al. Postoperative quality of life outcome and employment in patients undergoing resection of epileptogenic lesions detected by magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009 Jul;49(7):281-6.
- (94) Mihara T, Inoue Y, Watanabe Y, Matsuda K, Tottori T, Hiyoshi T, et al. Improvement of quality-of-life following resective surgery for temporal lobe epilepsy: results of patient and family assessments. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1994 Jun;48(2):221-9.

- (95) Wass CT, Rajala MM, Hughes JM, Sharbrough FW, Offord KP, Rademacher DM, et al. Long-term follow-up of patients treated surgically for medically intractable epilepsy: results in 291 patients treated at Mayo Clinic Rochester between July 1972 and March 1985. *Mayo Clin Proc* 1996 Nov;71(11):1105-13.
- (96) King JT, Jr., Sperling MR, Justice AC, O'Connor MJ. A cost-effectiveness analysis of anterior temporal lobectomy for intractable temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1997 Jul;87(1):20-8.
- (97) Langfitt JT. Cost-effectiveness of anterotemporal lobectomy in medically intractable complex partial epilepsy. *Epilepsia* 1997 Feb;38(2):154-63.
- (98) Wiebe S, Gafni A, Blume WT, et al. An economic evaluation of surgery for temporal lobe epilepsy. *J Epilepsy* 1995;8(227):235.
- (99) Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH. Vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy. *Neurotherapeutics* 2009 Apr;6(2):228-37.
- (100) Boon P, Vonck K, de RJ, Caemaert J. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Seizure* 2001 Sep;10(6):448-55.
- (101) Washington State Health Care Authority. HTA Final Report Vagal Nerve Stimulation for epilepsy. Oregon Health & Science University. http://www.hta.hca.wa.gov/documents/vns_final_report_073109_updated.pdf 2009
- (102) Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, Welge J. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002896.
- (103) A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995 Feb;45(2):224-30.
- (104) Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994 May;35(3):616-26.
- (105) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998 Jul;51(1):48-55.
- (106) Holder LK, Wernicke JF, Tarver WB. Treatment of refractory partial seizures: preliminary results of a controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992 Oct;15(10 Pt 2):1557-71.
- (107) Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery* 2004 Nov;55(5):1086-93.
- (108) McGlone J, Valdivia I, Penner M, Williams J, Sadler RM, Clarke DB. Quality of life and memory after vagus nerve stimulator implantation for epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2008 Jul;35(3):287-96.
- (109) Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006 Jan;47(1):115-22.
- (110) Sherman EM, Connolly MB, Slick DJ, Eyrl KL, Steinbok P, Farrell K. Quality of life and seizure outcome after vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 2008 Sep;23(9):991-8.
- (111) Amar AP, DeGiorgio CM, Tarver WB, Apuzzo ML. Long-term multicenter experience with vagus nerve stimulation for intractable partial seizures: results of the XE5 trial. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;73(1-4):104-8.
- (112) Ben-Menachem E, Hellstrom K, Waldton C, Augustinsson LE. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999 Apr 12;52(6):1265-7.

- (113) Chavel SM, Westerveld M, Spencer S. Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003 Jun;4(3):302-9.
- (114) De Herdt V, Boon P, Ceulemans B, Hauman H, Lagae L, Legros B, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a Belgian multicenter study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007 Sep;11(5):261-9.
- (115) DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000 Sep;41(9):1195-200.
- (116) George R, Salinsky M, Kuzniecky R, Rosenfeld W, Bergen D, Tarver WB, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994 May;35(3):637-43.
- (117) Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001 Nov;16(11):843-8.
- (118) Holmes MD, Silbergeld DL, Drouhard D, Wilensky AJ, Ojemann LM. Effect of vagus nerve stimulation on adults with pharmaco-resistant generalized epilepsy syndromes. *Seizure* 2004 Jul;13(5):340-5.
- (119) Hornig GW, Murphy JV, Schallert G, Tilton C. Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: an update. *South Med J* 1997 May;90(5):484-8.
- (120) Hosain S, Nikalov B, Harden C, Li M, Fraser R, Labar D. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2000 Aug;15(8):509-12.
- (121) Huf RL, Mamelak A, Kneedy-Cayem K. Vagus nerve stimulation therapy: 2-year prospective open-label study of 40 subjects with refractory epilepsy and low IQ who are living in long-term care facilities. *Epilepsy Behav* 2005 May;6(3):417-23.
- (122) Kabir SM, Rajaraman C, Rittley C, Zaki HS, Kemeny AA, McMullan J. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: indications, complications and outcome. *Childs Nerv Syst* 2009 Sep;25(9):1097-100.
- (123) Kuba R, Brazdil M, Kalina M, Prochazka T, Hovorka J, Nezadal T, et al. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 2009 May;18(4):269-74.
- (124) Labar D, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group. *Neurology* 1999 Apr 22;52(7):1510-2.
- (125) Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure* 2004 Sep;13(6):392-8.
- (126) Lundgren J, Amark P, Blennow G, Stromblad LG, Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998 Aug;39(8):809-13.
- (127) Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Evers SM, Kessels AG, Renier WO. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol* 2001 Sep;18(5):419-28.
- (128) Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Renier WO, Kessels AG. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005 Jan;14(1):10-8.
- (129) Mikati MA, Ataya NF, El-Ferezli JC, Baghdadi TS, Turkmani AH, Comair YG, et al. Quality of life after vagal nerve stimulator insertion. *Epileptic Disord* 2009 Mar;11(1):67-74.

- (130) Morris GL, III, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999 Nov 10;53(8):1731-5.
- (131) Murphy JV, Hornig G, Schallert G. Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy. Preliminary observations. *Arch Neurol* 1995 Sep;52(9):886-9.
- (132) Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999 May;134(5):563-6.
- (133) Parker AP, Polkey CE, Binnie CD, Madigan C, Ferrie CD, Robinson RO. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999 Apr;103(4 Pt 1):778-82.
- (134) Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31 Suppl 2:S40-S43.
- (135) Rossignol E, Lortie A, Thomas T, Bouthiller A, Scavarda D, Mercier C, et al. Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. *Seizure* 2009 Jan;18(1):34-7.
- (136) Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure* 2006 Oct;15(7):483-90.
- (137) Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, Wernicke JF, Tarver WB. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial. Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Arch Neurol* 1996 Nov;53(11):1176-80.
- (138) Scherrmann J, Hoppe C, Kral T, Schramm J, Elger CE. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol* 2001 Sep;18(5):408-14.
- (139) Sirven JI, Sperling M, Naritoku D, Schachter S, Labar D, Holmes M, et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults. *Neurology* 2000 Mar 14;54(5):1179-82.
- (140) Uthman BM, Wilder BJ, Hammond EJ, Reid SA. Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with complex partial seizures. *Epilepsia* 1990;31 Suppl 2:S44-S50.
- (141) Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, et al. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* 1993 Jul;43(7):1338-45.
- (142) Vonck K, Thadani V, Gilbert K, Dedeurwaerdere S, De GL, De H, V, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a transatlantic experience. *J Clin Neurophysiol* 2004 Jul;21(4):283-9.
- (143) You SJ, Kang HC, Kim HD, Ko TS, Kim DS, Hwang YS, et al. Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy: a Korean multicenter experience. *J Korean Med Sci* 2007 Jun;22(3):442-5.
- (144) Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, Eisenschenk S, Gilmore R, Reid S, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. *Neurology* 2004 Sep 28;63(6):1124-6.
- (145) Spanaki MV, Allen LS, Mueller WM, Morris GL, III. Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy center. *Seizure* 2004 Dec;13(8):587-90.
- (146) Frost M, Gates J, Helmers SL, Wheless JW, Levisohn P, Tardo C, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001 Sep;42(9):1148-52.
- (147) Kirse DJ, Werle AH, Murphy JV, Eyen TP, Bruegger DE, Hornig GW, et al. Vagus nerve stimulator implantation in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Nov;128(11):1263-8.

- (148) Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000 May;41(5):549-53.
- (149) Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. 1998.
- (150) Bryant J, Stein K. Vagus nerve stimulation in epilepsy. 1998.
- (151) Corabian P, Legget P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. 2001.
- (152) Pichon Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, et al. Vagus nerve Stimulation for refractory epilepsy. 2006.
- (153) Medical Services Advisory Committee. Vagus nerve stimulation of Epilepsy. <http://www.health.gov.au/internet/msac/publishingnsf/Content/%20epilepsy%20Summary.pdf> 2008
- (154) NICE. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children. 2004.
- (155) Boon P, Vonck K, Vandekerckhove T, D'Have M, Nieuwenhuis L, Michielsen G, et al. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy; efficacy and cost-benefit analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141(5):447-52.
- (156) Ben-Menachem E, Hellstrom K, Verstappen D. Analysis of direct hospital costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients. *Neurology* 2002 Sep 24;59(6 Suppl 4):S44-S47.
- (157) Boon P, D'Have M, Van WP, Michielsen G, Vonck K, Caemaert J, et al. Direct medical costs of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: a prospective assessment. *Epilepsia* 2002 Jan;43(1):96-102.
- (158) Forbes RB, Macdonald S, Eljamel S, Roberts RC. Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy. *Seizure* 2003 Jul;12(5):249-56.
- (159) Forbes R. Cost-utility of vagus nerve stimulation (VNS) therapy for medically refractory epilepsy--an update. *Seizure* 2008 Jun;17(4):387-8.
- (160) Bernstein AL, Barkan H, Hess T. Vagus nerve stimulation therapy for pharmaco-resistant epilepsy: effect on health care utilization. *Epilepsy Behav* 2007 Feb;10(1):134-7.
- (161) de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008 May;12(4):540-6.
- (162) Platt M, Sperling MR. A comparison of surgical and medical costs for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2002;43 Suppl 4:25-31.
- (163) Chin PS, Berg AT, Spencer SS, Sperling MR, Haut SR, Langfitt JT, et al. Employment outcomes following resective epilepsy surgery. *Epilepsia* 2007 Dec;48(12):2253-7.
- (164) Velis D, Plouin P, Gotman J, da Silva FL. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia* 2007 Feb;48(2):379-84.
- (165) The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995 Feb;45(2):224-30.