

PROTOCOL DE TRATAMENT CU STIMULATORUL DE NERV VAG LA PACIENTII CU EPILEPSIE REZISTENTA LA TRATAMENTUL ANTIEPILEPTIC MEDICAMENTOS

Data elaborarii: 10.07.2018

Elaborat de medicii Boardului Societatii Romane impotriva Epilepsiei, cu ajutorul SRNP, SNR, ASNER, folosind protocoalele internationale existente (NICE, AAN, UpToDate, etc).

EPILEPSIE REZISTENTA LA TRATAMENTUL ANTIEPILEPTIC MEDICAMENTOS

Epilepsia rezistentă la tratamentul medicamentos (aproximativ 20% din pacientii cu epilepsie) este definită ca fiind persistenta crizelor dupa administrarea a doua medicamente antiepileptice recomandate conform ghidurilor de tratament, administrate in doza terapeutica (in monoterapie sau în combinație) (2). Pentru acesti pacienti, se cauta terapii alternative, fie curative chirurgicale (pentru cazurile de epilepsie focala de cauza structurala), fie paleative chirurgicale (calosotomie, sectiuni transpiale, implantare de stimulator de nerv vag (VNS) etc) sau non-chirurgicale (dieta cetogenica etc).

Stimulatorul de nerv vag este un tratament neuromodulator **de asociere** pentru tratamentul epilepsiei in cazul pacientilor rezistenti la tratamentul antiepileptic medicamentos, tratament cronic intermitent, ce utilizeaza un generator de puls programabil.

In 1997, Administrația Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente a aprobat pentru prima data VNS-ul in Statele Unite ale Americii ca si terapie antiepileptica de asociere, la copiii mai mari de 12 ani cu crize epileptice focale necontrolate medicamentos (3).

Eficacitatea VNS-ului a fost dovedita initial prin 2 studii clinice dublu-orb de scurta durata, urmate de alte doua studii prospective pe durata mai lunga. Studiile au dovedit ca este o metoda sigura eficienta, demonstrand scaderea frecventei crizelor > 50% dupa 12 luni la 36,8% din pacienti si dupa 48 luni la 42,7% din pacienti (4,5,6,7).

Saisprezece studii clasa III au identificat eficacitatea VNS-ului pentru crizele epileptice refractare la copii. Pe baza analizei datelor publicate în 14 studii clasa III s-a demonstrat eficienta dispozitivului cu scaderea frecventei crizelor cu mai mult de 50%, la copii cu o varsta minima de implantare de 2 ani. Scaderea frecventei crizelor a fost in procent de 62% in primul an (NICE). Rata de control complet al crizelor a fost de 7% (8,9). Controlul crizelor se instaleaza progresiv in 1-5 ani de la implantare (3).

Ca si efecte adverse au fost descrise: voce ragusita, discomfort local, tuse in timpul perioadei de functionare a aparatului, paretezii, cefalee, majoritatea efectelor adverse fiind ameliorate in timp intr-o perioada de 3 ani (7). Au fost raportate si efecte adverse importante de tipul infectiei (ce a necesitat scoaterea aparatului) la 3-6% din pacienti si tulburari de respiratie la 19% din pacienti.

PROTOCOLUL PRACTIC DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI PRIN STIMULARE VAGALA

CRITERII DE INCLUDERE:

- a) Pacienți cu vârstă peste 3 ani;
- b) Pacienți evaluați în departamentul de neurologie pediatrică/neurologie adulți din cadrul centrelor în care se derulează " Subprogramul de diagnostic și tratament al epilepsiei rezistente la tratamentul medicamentos" al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate;
- c) Pacienți cu diagnostic de epilepsie rezistentă la tratamentul antiepileptic medicamentos care nu au indicație pentru tratamentul chirurgical curativ al epilepsiei. Este recomandată evaluarea prechirurgicală la pacienți cu epilepsie focală refractară la tratamentul medicamentos. Pacienții cu epilepsii focale refractare, eligibili pentru chirurgia epilepsiei în urma unei selecții corecte, au șanse mult mai mari să rămână fără crize în urma chirurgiei decât cu orice alt tratament.
- d) Pacienți complianți care au înregistrat frecvența crizelor cel puțin 3 luni înainte de implantare folosind fișa de monitorizare (Anexa 1)

CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICATII:

- a) Diagnosticul de epilepsie focală de cauză structurală cu indicație de terapie chirurgicală curativă de tip lezionectomie, lobectomie sau intervenției de deconexiune parțială sau completă emisferică (hemisferotomie) stabilit după evaluarea în departamentul de neurologie pediatrică/neurologie adulți din cadrul centrelor în care se derulează " Subprogramul de diagnostic și tratament al epilepsiei rezistente la tratamentul medicamentos" al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate;
- b) Bolile cardiace de conducere sunt considerate contraindicații pentru tratamentul prin stimulare vagală (VNS), deoarece conducerea prin nervul vag, în special pe dreapta, poate agrava anomaliile de conducere
- c) Apneea de somn este o contraindicație relativă pentru VNS, pe baza observației că numărul de episoade de apnee sau hiperpnee poate crește cu creșterea intensității stimulării la pacienții cu apnee de somn preexistentă
- d) Există rapoarte că valvele programabile pentru shunt pot fi afectate prin folosirea magnetului VNS și acesta trebuie evitat (10).

CRITERII DE NECONTINUARE A STIMULARII (INCLUSIV NE-SCHIMBAREA BATERIEI DESCARDATE)

- a) Lipsa de complianță (nu înregistrează frecvența crizelor folosind fișa de monitorizare; nu se prezintă la vizitele stabilite prin protocol)
- b) Efectele adverse
- c) Lipsa beneficiului privind ameliorarea crizelor (scăderea cu > de 20% a frecvenței crizelor invalidante) / a calității vieții (îmbunătățirea comportamentului și stării generale)

MEDICI PRESCRIPTORI

- Medici neurologi adulți și medici neurologi pediatri* angajați în departamentul de neurologie sau neurologie pediatrică din Unitățile medicale care derulează subprogramul "Subprogramul de diagnostic și tratament al epilepsiei rezistente la tratamentul medicamentos"

* **criteriile obligatorii de competență ale medicilor** neurologi adulți și neurologi pediatri care fac selecția** pacienților pentru VNS sunt:

- competență în EEG

- competența SEEG – cel puțin 2 cursuri SEEG și cel puțin 3 luni de stagiu într-un centru de chirurgie epilepsiei care efectuează SEEG (pentru a putea exclude o intervenție chirurgicală sau o implantare SEEG)

**** selecția pacienților pentru implantarea VNS presupune:**

1. confirmarea diagnosticului de epilepsie (30% din pacienții cu diagnostic de epilepsie rezistentă nu au epilepsie după evaluarea într-un centru terțiar - S. Benbadis et al.)
2. confirmarea farmacorezistenței (epilepsie rezistentă la tratament medicamentos)
3. excluderea opțiunii chirurgicale rezective directe sau cu explorare intracraniană (SEEG cu termocoagulare)
4. explicarea corectă a opțiunii de neurostimulare (efecte adverse etc, complianța la setări..etc)

A) SPITALUL UNIVERSITAR DE URGENȚĂ BUCUREȘTI – Clinica Neurologie;

B) SPITALUL CLINIC DE PSIHIATRIE "PROF. DR. ALEXANDRU OBREGIA" – Clinica Neurologie Pediatrică

MEDICI CARE IMPLANTEAZA

- Medici neurochirurghi angajați în departamentul de neurochirurgie din Unitățile medicale care derulează subprogramul " Subprogramul de diagnostic și tratament al epilepsiei rezistente la tratamentul medicamentos"

PARAMETRII DE STIMULARE

- **CINE:** Medici cu specialitatea neurologie pediatrică, respectiv neurologie adulți cu training în reglarea aparatului VNS din angajați în departamentul de neurologie sau neurologie pediatrică din Unitățile medicale care derulează subprogramul " Subprogramul de diagnostic și tratament al epilepsiei rezistente la tratamentul medicamentos"

Setări inițiale:

- În mod tipic, parametrii inițiali de stimulare sunt subliniați în Tabelul SETARI

	<u>Setări inițiale</u>	<u>Setări ajustate</u>	<u>de</u>	<u>Comentariu</u>
On time	30 seconds			
Off time	5 minutes	5, 3, 1.8, 1.1 minutes		Scăderea off time, (creșterea duty cycle) poate îmbunătăți eficacitatea, dar poate scădea tolerabilitatea și viața bateriei
Output current	0.25 mA	0.25 mA to 3.5 mA		Creșterea curentului poate îmbunătăți eficacitatea, dar poate scădea tolerabilitatea
Frequency	30 Hz	20 to 30 Hz		Scăderea frecvenței poate îmbunătăți tolerabilitatea fără a altera eficacitatea
Pulse width	500 microseconds	250, 500 microseconds		Scăderea pulse width poate îmbunătăți tolerabilitatea fără a altera eficacitatea
Magnet current	0.5 mA			
Magnet duration	60 seconds			
Magnet pulse width	500 microseconds			

2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.
https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=NEURO%2F59936&topicKey=NEURO%2F2229&search=VNS&rank=1~56&source=see_link

- Pornirea aparatului VNS se va face la maximum 2 săptămâni postoperator
- magnetul se va seta întotdeauna cu 25 mA mai mult;

Setări până la doza eficientă sau maximă

- Cresterile initiale se fac la fiecare 2 saptamani in primele 3 luni; medicul poate hotara sa se opreasca la frecvente mai mici daca pacientul prezinta o imbunatatire semnificativa sau oprirea crizelor; cresterile se fac cu cate 25 mA pana la maximum 2mA;
- Daca pacientul experimenteaza aure, poate folosi magnetul extern pentru a stopa crizele sau le face mai usoare;
- Daca exista lipsa de efect, se incepe scaderea Time off treptat, la fiecare 2 saptamani dar nu mai jos de 1,1 minute deoarece exista riscul descarcarii rapide a bateriei;
- Urmarire pe termen lung – se vor efectua controale la fiecare 6 luni; medicul poate decide cresterea frecventei vizitelor conform starii clinice a pacientului
- Cele mai bune combinatii ale parametrilor sunt prezentate in Tabelul de mai jos

ALTE ASPECTE PRACTICE

EFECTUAREA IRM CEREBRAL

Conform ghidului original al producatorului, IRM cerebral **este sigur** la un camp de forta < 2 Tesla si o rata de absorbtie specifica < 1.3 W/kg, realizat DUPA OPRIREA dispozitivului VNS (11). **Pentru cap si creier, IRM, toate scannerele IRM cu camp magnetic de 3T si 1,5 T sunt sigure cu VNS. Antena pentru cap trebuie sa fie tipul transmisie – receptie.**

Si cand se face IRM la o extremitate (mana, picior) trebuie folosita antena transmisie-receptie.

Aria din corp care nu poate fi verificata este intre C7 si T8, nivelul la care este implantat generatorul VNS in cele mai multe cazuri. Deoarece datele sunt putine, nu se recomanda folosirea IRM in afara acestor indicatii date de producator.

SCHIMBAREA BATERIEI – va fi efectuata numai celor care au avut beneficiu terapeutic – scadere a frecventei crizelor; se face cand generatorul emite avertizare de descarcare iminenta si nu dupa descarcare deoarece unii pacienti pot sa nu isi mai revina.

Este posibil ca spitalele si centrele de imagistica sa fie mult mai conservatoare decat recomandarile firmei producatoare. De aceea este recomandat sa fie efectuat IRM 3T inainte de implantare la pacientii care nu au facut niciodata IRM

Reducerea medicamentelor antiepileptice.

Poate fi un beneficiu primar. In cele mai multe cazuri, pacientii cu VNS continua sa aiba nevoie de tratament medicamentos.

Data elaborarii: 10.07.2018

Membrii colectivului de elaborare:

Elaborat de medicii Boardului Societatii Romane impotriva Epilepsiei, cu ajutorul SRNP, SNR, ASNER, folosind protocoalele internationale existente (NICE, AAN, etc).

- **Oana Tarta Arsene**, As Univ. Dr, Disciplina Neurologie Pediatrica, Departamentul Neurostiinte clinice, UMF “Carol Davila” Bucuresti; medic primar Neurologie Pediatrica, Secretar SRIE
- **Ioana Mindruta**, Medic Primar Neurolog, Vicepresedinte ASNER, chair al Programului National al CNAS de tratament al epilepsiilor rezistente, Chair al Grupului de lucru de Chirurgia Epilepsiei din Romania
- **Dana Craiu**, Prof Univ de Neurologie Pediatrica, Disciplina Neurologie Pediatrica, Departamentul Neurostiinte clinice, UMF “Carol Davila” Bucuresti; Presedinte SRIE; Presedinte Comisia Stiintifica.
-

BIBLIOGRAFIE:

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*; 55 (4): 475-482.
2. Kwan, P. , Arzimanoglou, A. , Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W. , Mathern, G. , Moshé, S. L., Perucca, E. , Wiebe, S. and French, J. (2010), Definition of drug resistant epilepsy: Consensus

proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51: 1069-1077.

3. Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al (2013). Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 81 (16) 1453-1459.
4. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 45: 224-230, 1995;
5. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC et al. (1998). Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 51:48-55.
6. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A et al (2000). Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 41: 1195-1200.
7. Morris GL, Mueller WM (1999). Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 53: 1731-1735.
8. Panebianco M¹, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 3;(4):CD002896. doi: 10.1002/14651858.CD002896.pub2.
9. George L. Morris, David Gloss, Jeffrey Buchhalter, Kenneth J. Mack, Katherine Nickels, Cynthia Harden. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. October 15, 2013; 81 (16) **SPECIAL ARTICLE** (First published August 28, 2013, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a393d1>)
10. Tatum WO 4th, Helmers SL. Vagus nerve stimulation and magnet use: optimizing benefits. *Epilepsy Behav*. 2009;15(3):299.
11. Benbadis SR, Nyhenhuis J, Tatum WO 4th, Murtagh FR, Gieron M, Vale FL. MRI of the brain is safe in patients implanted with the vagus nerve stimulator. *Seizure*. 2001;10(7):512.
12. MRI with the VNS Therapy System, Cyberonics, 2011.