



LivaNova  
Epilepsy



VNS Therapy™

# LA DOSE GIUSTA AL MOMENTO GIUSTO.

Adeguare la pratica clinica  
per aumentare le possibilità  
di ottenere una risposta  
terapeutica nei pazienti



Obiettivo  
del dosaggio



Come funziona  
la VNS Therapy™



Parametri chiave da  
considerare nel dosaggio



Impostazione  
del volume giusto



Condivisione del messaggio  
terapeutico corretto



Profilo di sicurezza  
della VNS Therapy™



Riepilogo

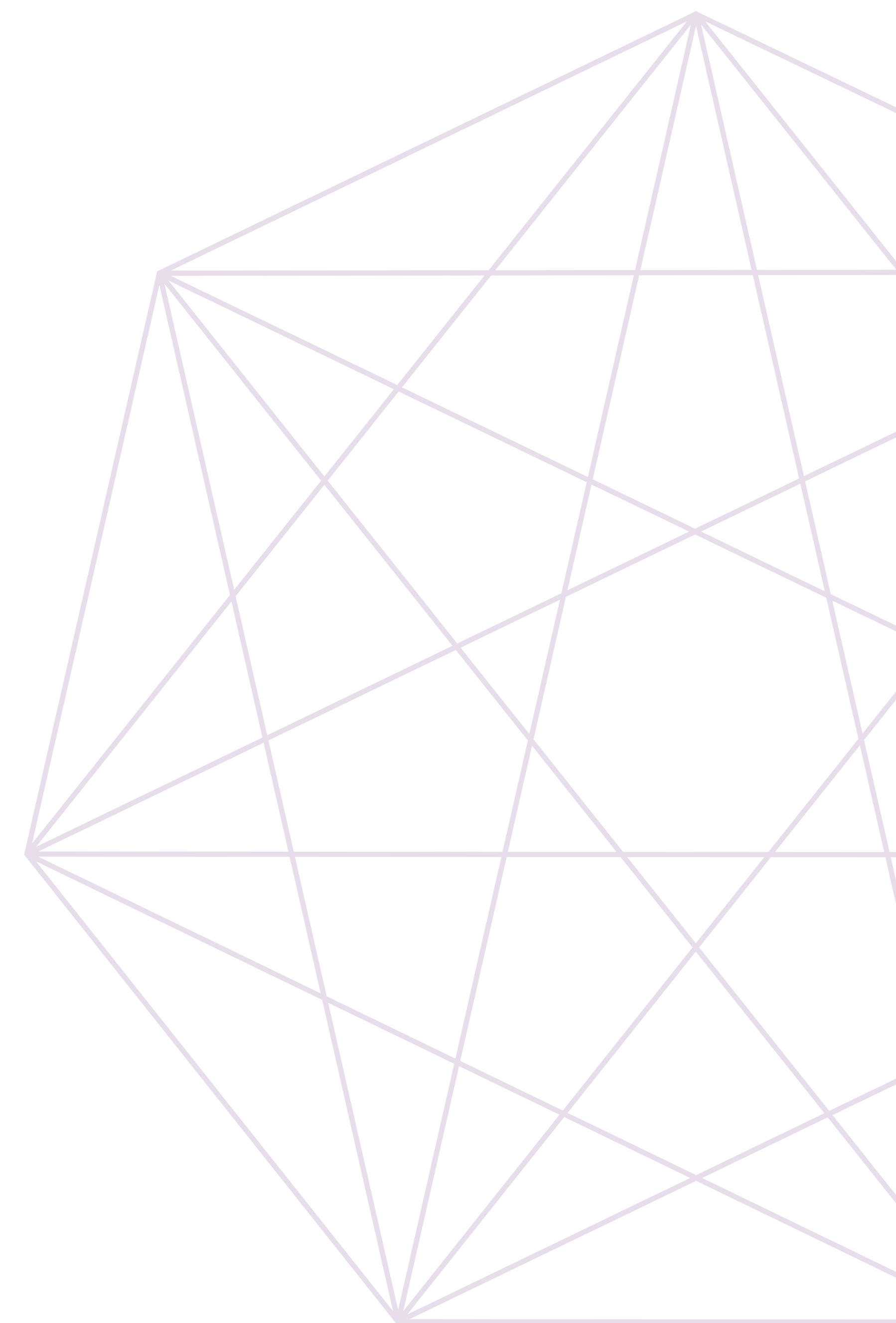


Informazioni  
sulla sicurezza

# Circa il 50%

## dei pazienti con VNS Therapy™ impiega più di **1 anno per raggiungere il dosaggio target**<sup>1</sup>

Sebbene la VNS Therapy abbia contribuito efficacemente alla gestione dell'epilessia farmaco-resistente (DRE) per oltre 25 anni, la sorveglianza post-marketing della pratica di dosaggio ha rivelato che circa il 50% dei pazienti in VNS Therapy impiega più di 1 anno per raggiungere il dosaggio target. Tuttavia, ottenere una risposta terapeutica è fondamentale per migliorare gli esiti clinici dei pazienti.<sup>1,2</sup>



## Bibliografia

1. Tzadok, M., Verner, R., Kann, L., Tungala, D., Gordon, C., El Tahry, R., & Fahoum, F. (2022). Rapid Titration of VNS Therapy Reduces Time-To-Response in Epilepsy. *Epilepsy and Behavior*.
2. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. *Brain Stimul*. 2022;(15):814-821.

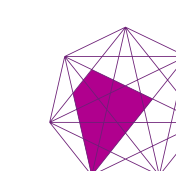


# L'obiettivo del dosaggio<sup>1</sup>

**Generare un potenziale  
d'azione sul nervo  
vago attivando  
una stimolazione elettrica**

**Regolare i parametri  
di stimolazione fino a ottenere  
una dose terapeutica  
e massimizzare l'effetto  
terapeutico**

**Ridurre al minimo  
gli effetti collaterali**



LivaNova  
Epilepsy



VNS Therapy™



Obiettivo  
del dosaggio



Come funziona  
la VNS Therapy™



Parametri chiave da  
considerare nel dosaggio



Impostazione  
del volume giusto



Condivisione del messaggio  
terapeutico corretto



Profilo di sicurezza  
della VNS Therapy™



Riepilogo



Informazioni  
sulla sicurezza

## Bibliografia

1. VNS Therapy™ System Epilepsy Physician's Manual (OUS), LivaNova USA, Inc.



# Come funziona la VNS Therapy™

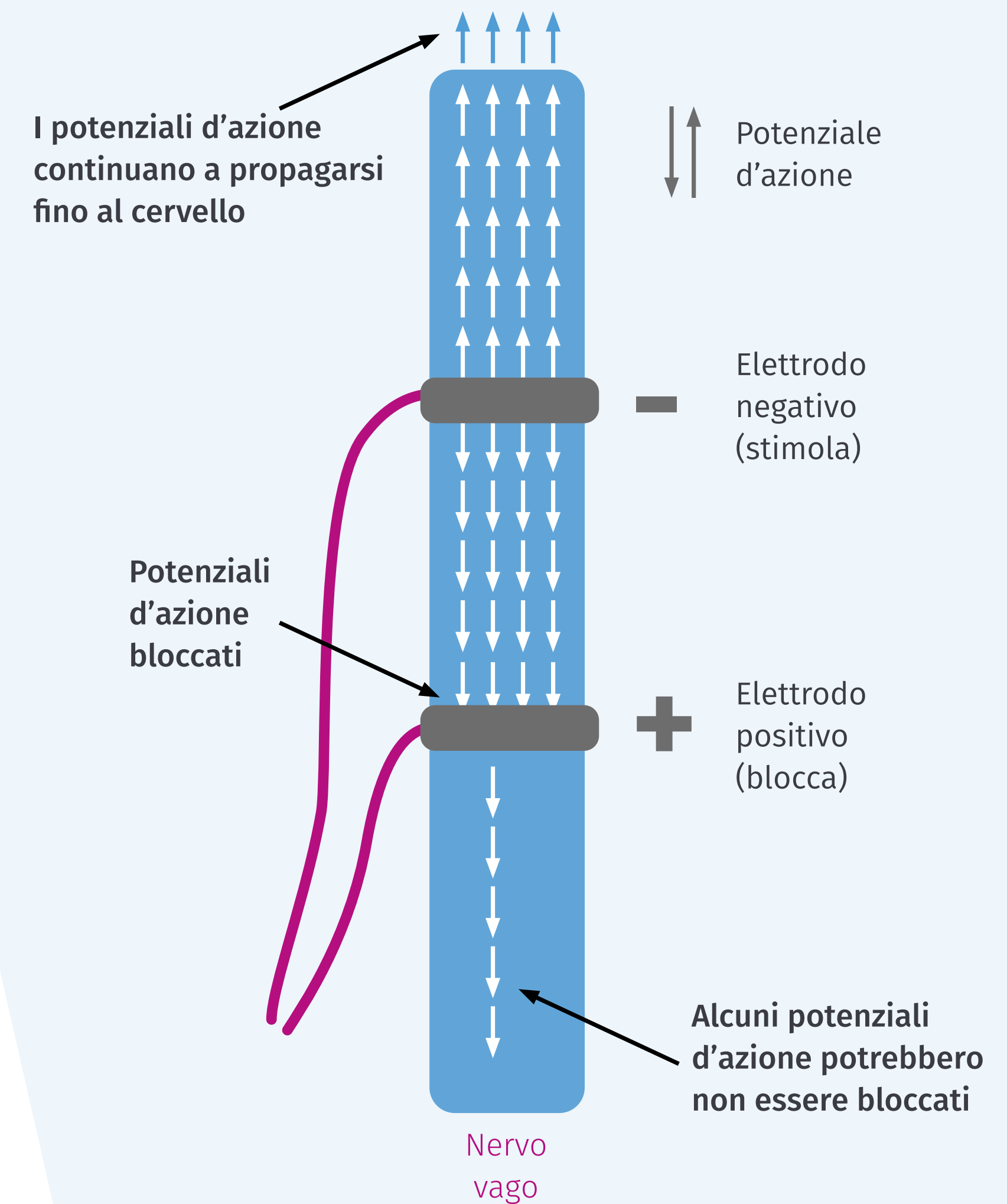
## Propagazione del potenziale d'azione<sup>1</sup>



L'elettrodo negativo **genera potenziali d'azione** che **si muovono primariamente in senso afferente** attraverso le fibre sensoriali.<sup>1</sup>



I potenziali d'azione che si muovono in senso afferente **vengono in larga misura bloccati** da un elettrodo positivo. Quelli che invece non sono bloccati possono provocare effetti collaterali.<sup>1</sup>





### Bibliografia

1. Ahmed, U., Chang, YC., Cracchiolo, M. et al. Anodal block permits directional vagus nerve stimulation. Sci Rep 10, 9221 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66332-y>





# Come funziona la VNS Therapy™

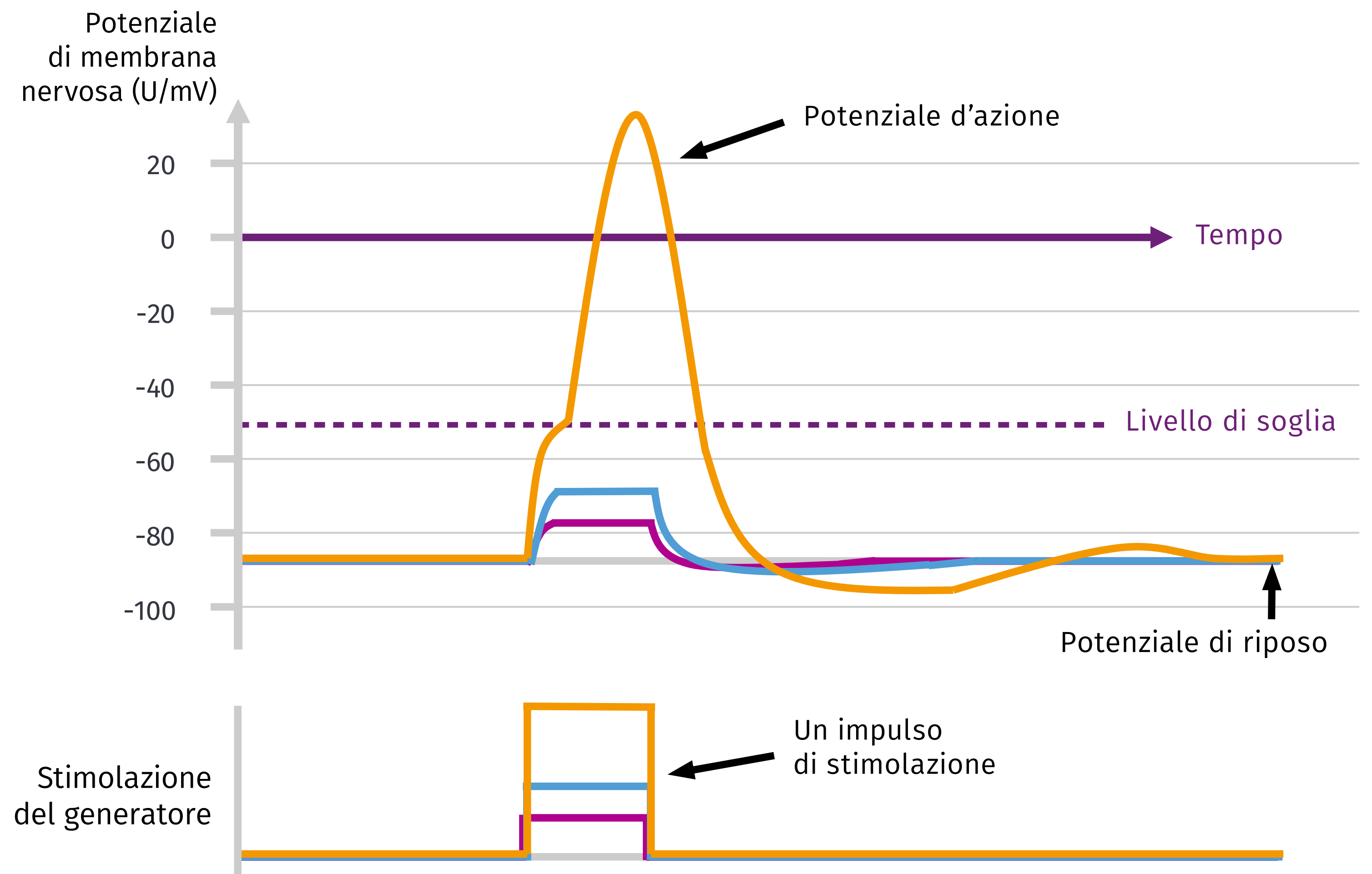
## Attivazione del potenziale d'azione<sup>1</sup>

La stimolazione deve essere sufficientemente elevata da consentire al potenziale di membrana di raggiungere il livello di soglia

Stimolazione insufficiente per raggiungere il livello di soglia

Stimolazione insufficiente per raggiungere il livello di soglia

Quando il livello di soglia viene raggiunto, si genera il potenziale d'azione





## Bibliografia

1. Barker R, Cicchetti F, Neal MJ. Resting membrane and action potential. In: Neuroscience at a glance. 4th ed. Wiley-Blackwell. 2012



# Come funziona la VNS Therapy™

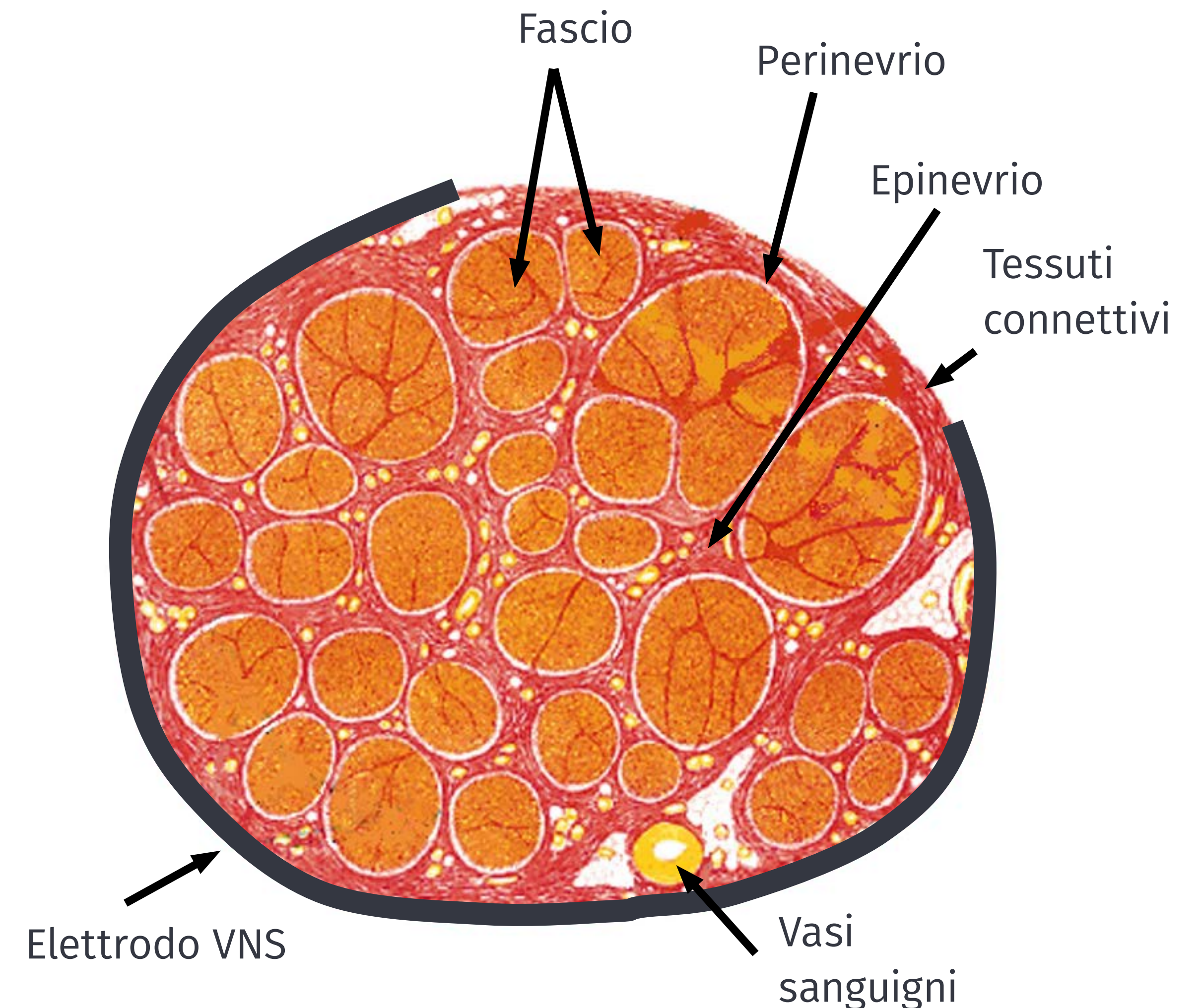
3 di 6 &gt;

## Risposta alla stimolazione<sup>1</sup>

La posizione, la composizione dei fasci (fibre A, B, C) e i fasci chiave necessari per una stimolazione efficace **variano da paziente a paziente.**

L'**elettrodo** per VNS Therapy™ non circonda completamente il nervo (max. 270 gradi).

Se le **fibre interessate** si trovano in una regione scoperta, potrebbe essere necessaria **una carica maggiore** per l'attivazione.



Raffigurazione di un nervo periferico con fasci di fibre e tessuti connettivi



## Bibliografia

1. Helmers SL, et al. Acta Neurologica Scand. 2012;126(5):336-43.



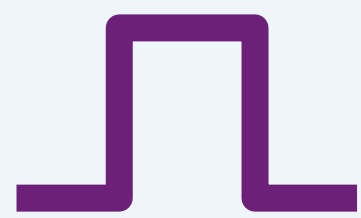
# Come funziona la VNS Therapy™

4 di 6 &gt;

## Risposta alla stimolazione<sup>1</sup>

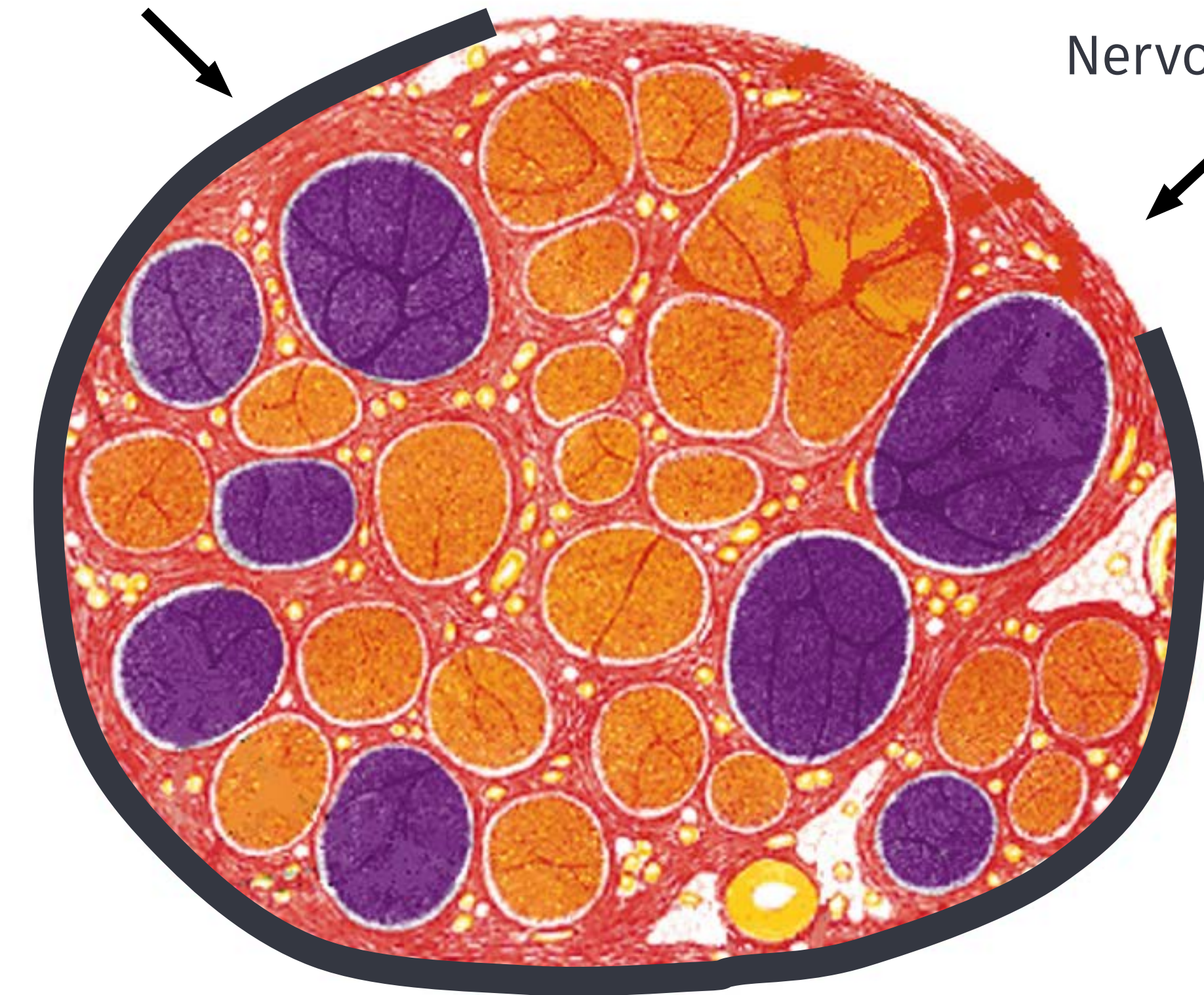
### Schema illustrativo della VNS Therapy™

Stimolo



Elettrodo per VNS

Nervo vago



Aumentando la corrente di stimolazione, sempre più fibre nervose in un nervo misto si attivano e creano potenziali d'azione.

Raffigurazione



## Bibliografia

1. Helmers SL, et al. Acta Neurologica Scand. 2012;126(5):336-43.



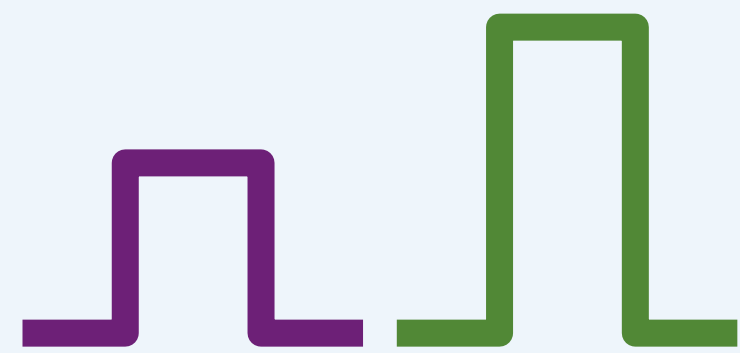
# Come funziona la VNS Therapy™

5 di 6 &gt;

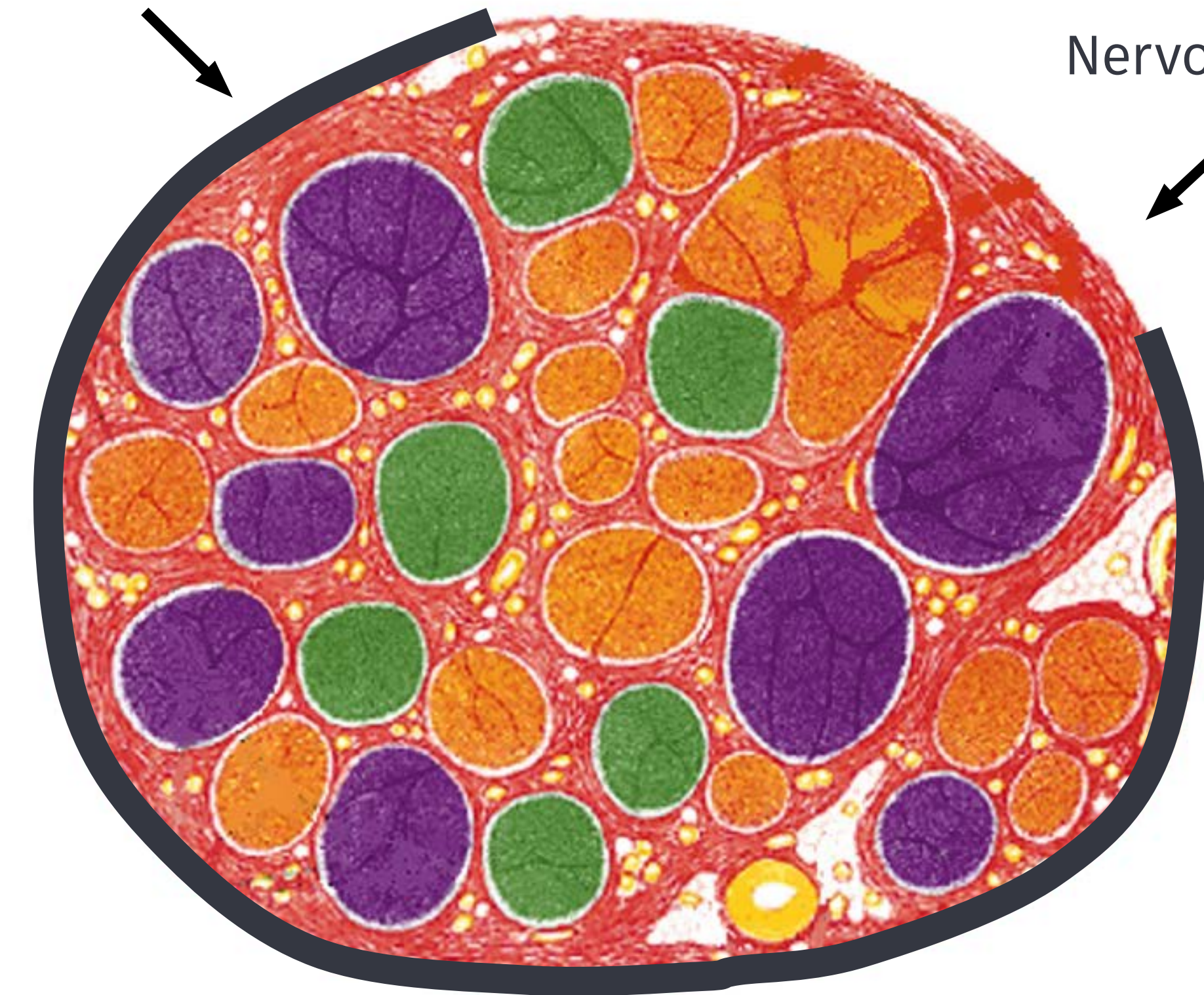
## Risposta alla stimolazione<sup>1</sup>

### Schema illustrativo della VNS Therapy™

Stimolo



Elettrodo per VNS



Nervo vago

Aumentando la corrente di stimolazione, sempre più fibre nervose in un nervo misto si attivano e creano potenziali d'azione.

Raffigurazione



## Bibliografia

1. Helmers SL, et al. Acta Neurologica Scand. 2012;126(5):336-43.



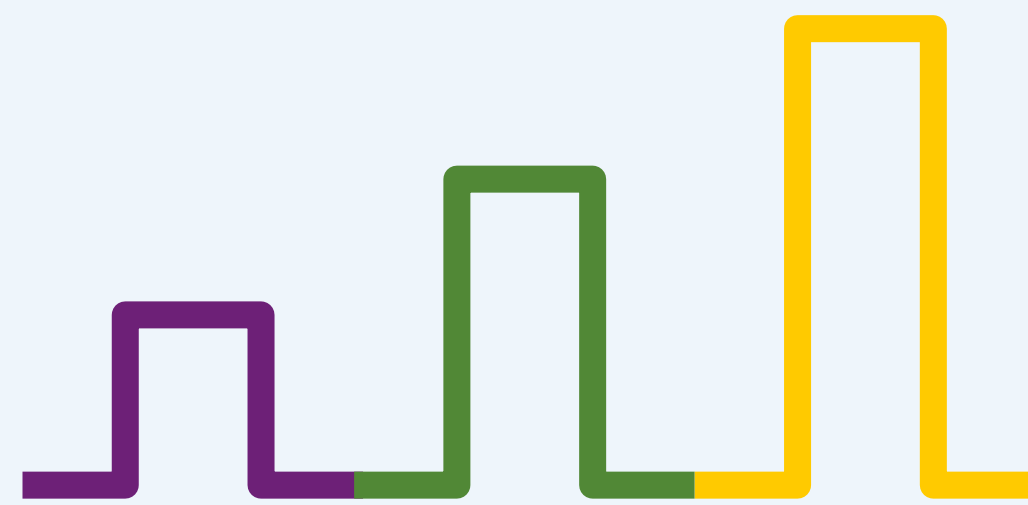
# Come funziona la VNS Therapy™

6 di 6

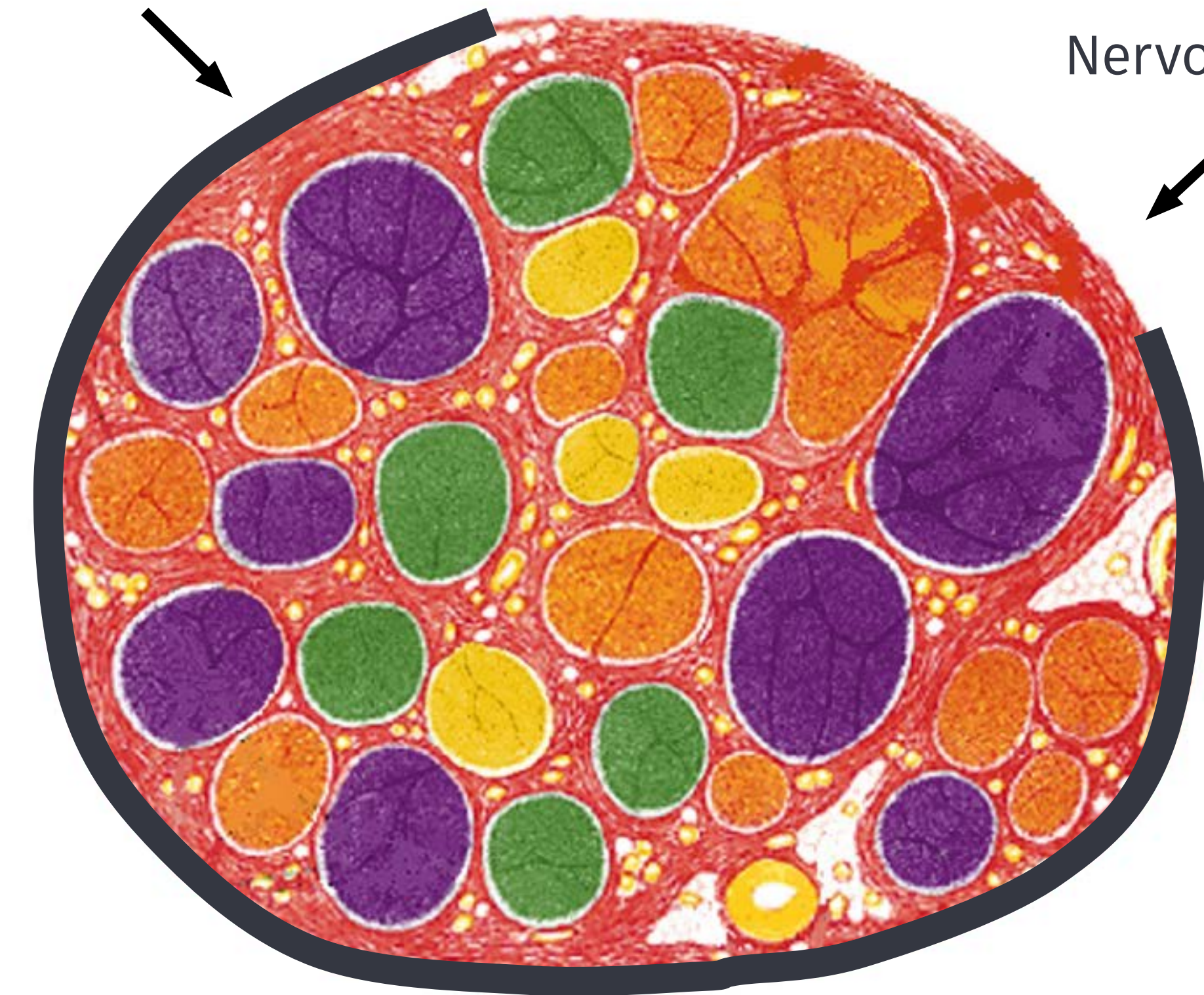
## Risposta alla stimolazione<sup>1</sup>

### Schema illustrativo della VNS Therapy™

Stimolo



Elettrodo per VNS



Nervo vago

Aumentando la corrente di stimolazione, sempre più fibre nervose in un nervo misto si attivano e creano potenziali d'azione.

Raffigurazione





## Bibliografia

1. Helmers SL, et al. Acta Neurologica Scand. 2012;126(5):336-43.

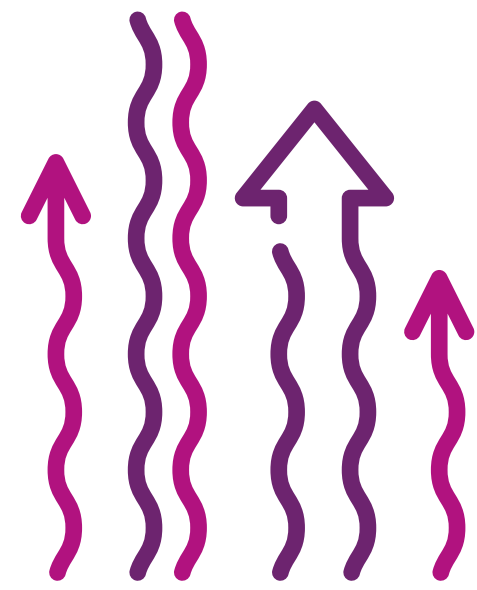


# Parametri chiave da considerare nel dosaggio

1 di 3 &gt;

Dose di VNS Therapy™

Frequenza di dosaggio



Corrente di uscita



Ampiezza dell'impulso



Frequenza del segnale



Ciclo di lavoro

Volume target

Messaggio terapeutico

Insieme, la corrente di uscita, l'ampiezza dell'impulso e la frequenza del segnale possono essere considerate **la dose di VNS Therapy™**. Il ciclo di lavoro può essere considerato come **frequenza di dosaggio**. La corrente di uscita e l'ampiezza dell'impulso comprendono il volume target, mentre la frequenza del segnale e il ciclo di lavoro possono essere considerati il "messaggio" di modulazione neurale per VNS Therapy.<sup>1</sup>

È stato dimostrato che i pazienti sottoposti all'impianto e al dosaggio poco dopo la diagnosi iniziale di DRE beneficiano della VNS Therapy. Tuttavia, i pazienti cronicamente sottodosati attualmente in terapia con VNS Therapy possono comunque trarre beneficio dalla titolazione dell'intervallo target.<sup>1</sup>



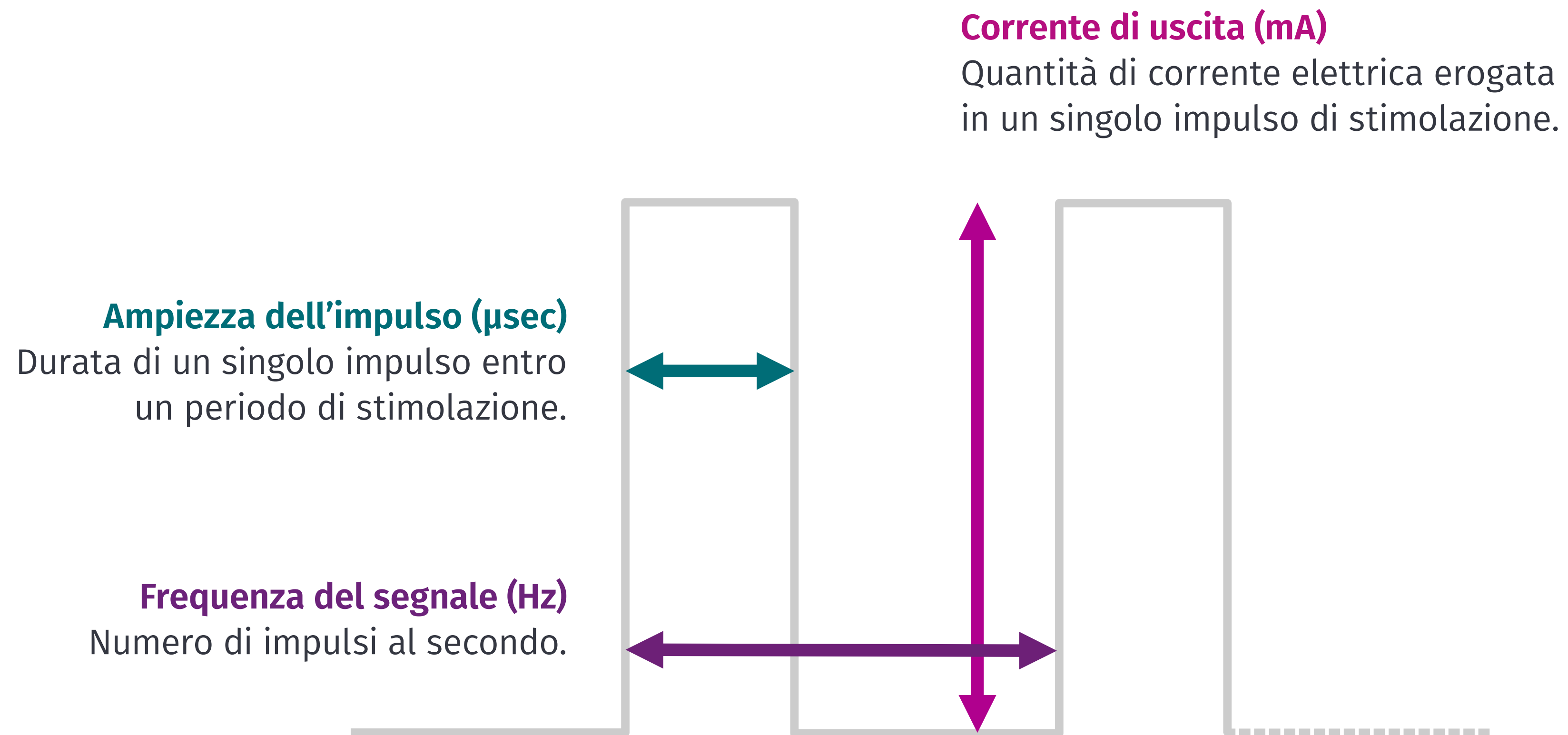
## Bibliografia

1. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.



# Spiegazione dei parametri chiave nel dosaggio<sup>1</sup>

2 di 3 &gt;

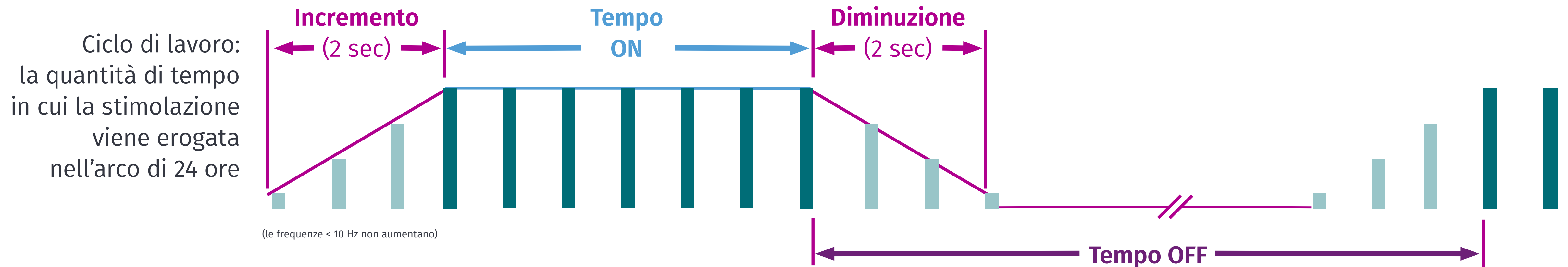


## Bibliografia

1. VNS Therapy™ System Epilepsy Physician's Manual (OUS), LivaNova USA, Inc.



# Spiegazione dei parametri chiave nel dosaggio<sup>1</sup>



## Periodo di incremento/diminuzione

Incremento/diminuzione graduale dell'intensità della corrente di uscita all'inizio/fine degli impulsi di stimolazione

## Tempo ON (sec)

Durata del tempo in cui il generatore eroga gli impulsi alla corrente di uscita programmata

## Tempo OFF (min)

Intervallo tra i tempi ON programmati (inclusi i periodi di incremento/diminuzione)



## Bibliografia

1. VNS Therapy™ System Epilepsy Physician's Manual (OUS), LivaNova USA, Inc.



# Concentrarsi sul raggiungimento dell'intervallo target per il volume di stimolazione

1 di 5 &gt;

Concentrarsi sul raggiungimento dell'intervallo target per il volume di stimolazione



La combinazione di corrente di uscita e ampiezza dell'impulso definisce il “volume” della stimolazione neurale. Insieme alla forma e alle dimensioni fisiche dell'elettrodo per VNS Therapy™, determinano l'intensità dell'elettrostimolazione, agendo congiuntamente per attivare le fibre del nervo vago tramite l'interfaccia elettrodo-tessuto.<sup>1</sup>





## Bibliografia

1. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.

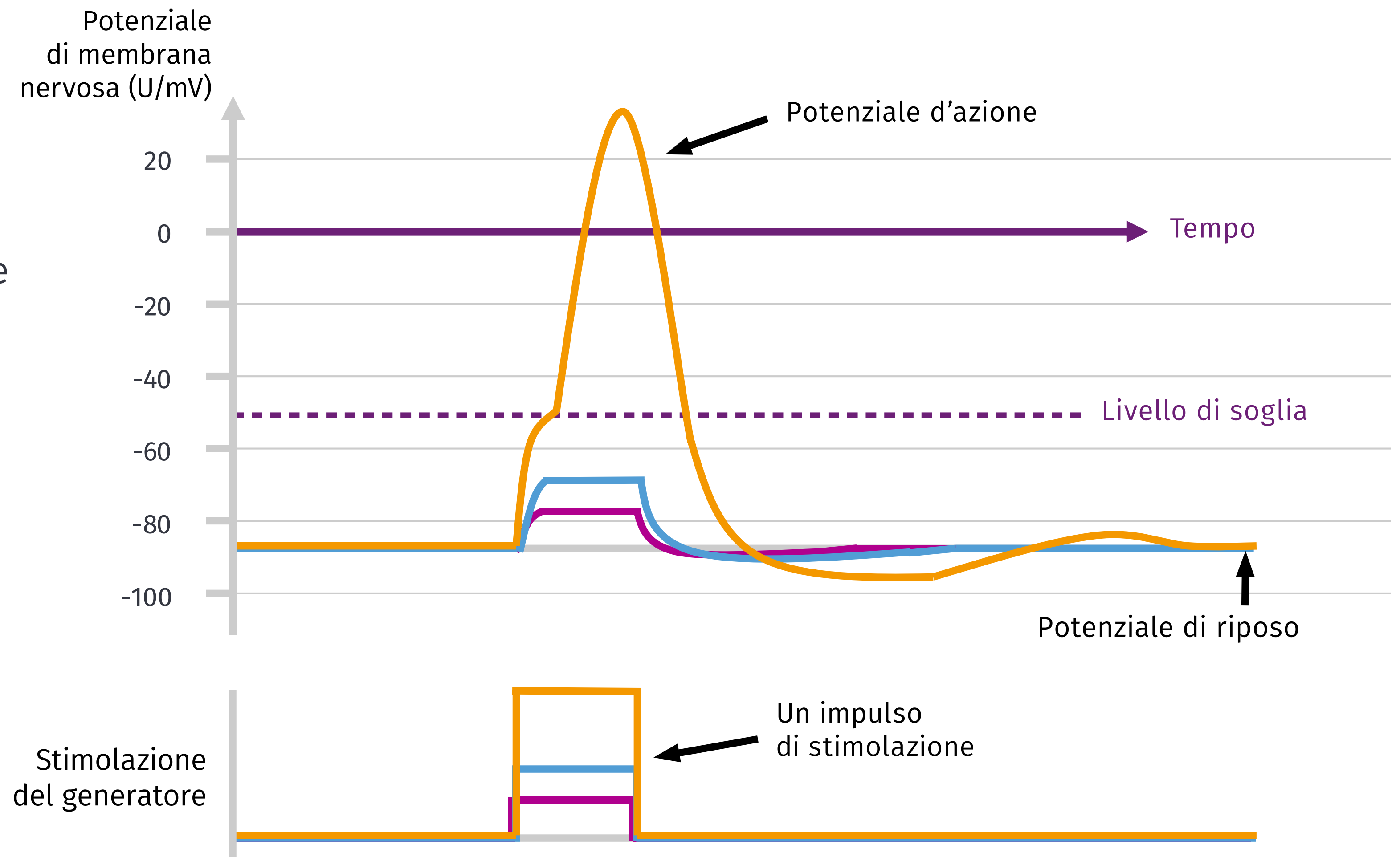


# Concentrarsi sul raggiungimento dell'intervallo target per il volume di stimolazione

2 di 5 &gt;

## Raggiungere il potenziale d'azione è una componente fondamentale

Un potenziale d'azione viene avviato solo quando una densità di carica è sufficientemente forte da depolarizzare il nervo.<sup>1</sup>



## Bibliografia

1. Barker R, Cicchetti F, Neal MJ. Resting membrane and action potential. In: Neuroscience at a glance. 4th ed. Wiley-Blackwell. 2012

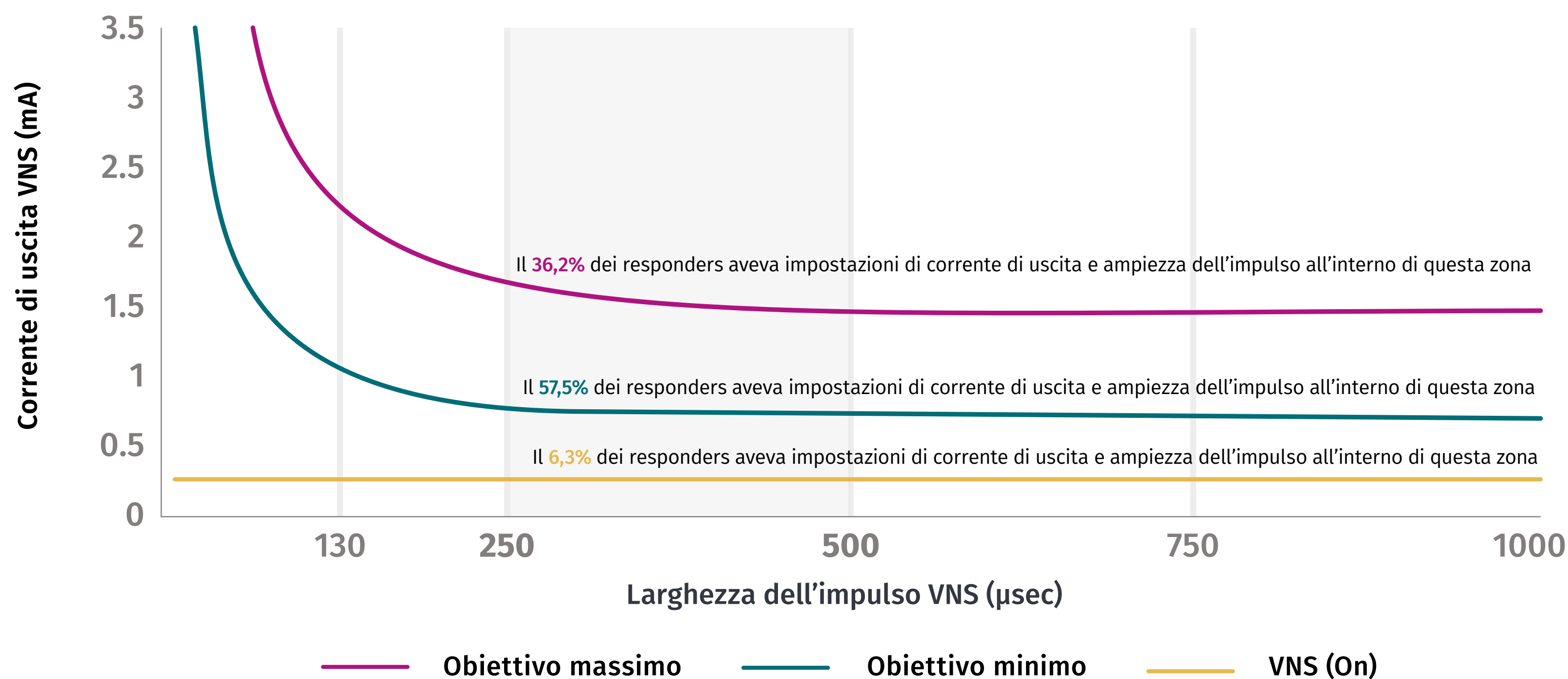


# Concentrarsi sul raggiungimento dell'intervallo target per il volume di stimolazione

3 di 5 &gt;

Soglia di stimolazione del nervo vago Curva forza-durata per i risponderi

## Intervallo corrente di uscita/ampiezza dell'impulso<sup>1</sup>



**Il 57,5%  
dei responders\***

aveva una corrente di uscita e un'ampiezza dell'impulso superiori al minimo e inferiori al target massimo<sup>1</sup>

**Solo il 6,3%  
dei pazienti ha reagito\***

alla corrente di uscita e all'ampiezza dell'impulso al di sotto del target minimo<sup>1</sup>

La riga superiore rappresenta i dati dei pazienti che hanno risposto allo studio di estensione LivaNova E05 e al registro della VNS Therapy. La linea curva al centro si basa sui dati raccolti da Evans et al. Poiché lo studio è stato condotto in fase intraoperatoria, va notato che i risultati potrebbero non rappresentare appieno la stimolazione necessaria per reclutare le fibre man mano che si sviluppa la fibrosi.<sup>1</sup>

\*La risposta è definita come una riduzione della frequenza delle crisi pari o superiore al 50% rispetto al basale.<sup>1</sup>





### Bibliografia

1. Helmers SL, Begnaud J, Cowley A, et al. Application of a computational model of vagus nerve stimulation. Acta Neurol Scand. 2012;126(5):336-43.  
DOI: 10.1111/j.1600-0404.2012.01656.x.





# Concentrarsi sul raggiungimento dell'intervallo target per il volume di stimolazione

4 di 5 &gt;

## Il volume corretto migliora la risposta<sup>1</sup>

Un'analisi retrospettiva dei parametri di VNS Therapy ha rivelato una dose di VNS per l'epilessia associata a una riduzione della frequenza delle crisi che rientra nell'intervallo target indicato nell'etichetta del prodotto. Nei pazienti titolati vicino a questa dose è stata registrata una maggiore riduzione della frequenza delle crisi rispetto a quelli titolati al di sopra o al di sotto di essa.

	N	Tasso di risposta a 12 mesi	Riduzione media delle crisi
Corrente di uscita < 1 mA	44	36%	34,46%
Corrente di uscita 1,5-1,75 mA	392	47%	43,27%
Corrente di uscita >= 2,5 mA	32	41%	32,76%

Esiti clinici delle persone con VNS titolati a impostazioni vicine alla dose selezionata per il modello di 1,625 mA. I pazienti di ciascun gruppo sono stati selezionati per avere la corrente di uscita elencata a qualsiasi ampiezza di impulso a 12 mesi di follow-up. Il tasso di risposta è stato calcolato a 12 mesi dall'impianto.

LE IMPOSTAZIONI DELL'INTERVALLO TARGET FORNISCONO IL MESSAGGIO CORRETTO DEL VOLUME GIUSTO



## Bibliografia

1. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.



# Concentrarsi sul raggiungimento dell'intervallo target per il volume di stimolazione

## Il volume corretto aumenta la risposta<sup>1</sup>

I soggetti che hanno risposto alla VNS, titolati ai parametri VNS appropriati a 12 mesi o prima dall'impianto, hanno avuto una risposta duratura alla terapia al successivo follow-up. I soggetti che hanno mantenuto impostazioni comprese nell'intervallo 1,5 mA - 1,75 mA hanno avuto le maggiori probabilità di risposta prolungata alla VNS.

	N (visite uniche dopo 12 mesi)	Tasso di risposta	Riduzione della frequenza media delle crisi
Corrente di uscita < 1,5 mA	7	71%	100%
Corrente di uscita 1,5-1,75 mA	209	87%	86,13%
Corrente di uscita > 1,75 mA	98	80%	75,72%

Esiti clinici a lungo termine dei rispondenti alla VNS titolati all'intensità target della VNS (1,5 mA - 1,75 mA) entro 12 mesi dall'impianto (n = 184 soggetti). I pazienti inizialmente titolati a questa dose possono aver aumentato o diminuito la dose di VNS alle visite di follow-up dopo 12 mesi.

**LE IMPOSTAZIONI DELL'INTERVALLO TARGET FORNISCONO IL MESSAGGIO CORRETTO DEL VOLUME GIUSTO**





## Bibliografia

1. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.



# Condivisione del messaggio terapeutico corretto

1 di 4 &gt;

## Utilizzare la frequenza del segnale per inviare il messaggio terapeutico corretto

La frequenza del segnale e il ciclo di lavoro possono essere considerati come “messaggio” di modulazione neurale terapeutica per VNS Therapy.<sup>1</sup>

### LE FREQUENZE DI SEGNALAZIONE DI 20 HZ - 30 HZ SONO LE UNICHE OPZIONI CONSIGLIATE

poiché non vi sono prove che frequenze più basse o più alte migliorino l'efficacia e possano portare a una riduzione della tollerabilità.<sup>1</sup>



## Bibliografia

1. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.



# Condivisione del messaggio terapeutico corretto

2 di 4 &gt;

## Regolare il ciclo di lavoro per ripetere il messaggio terapeutico il più possibile

Il ciclo di lavoro definisce la cadenza o la ripetizione della dose di VNS Therapy™.<sup>1</sup>



### L'AUMENTO DEL CICLO DI LAVORO PUÒ MIGLIORARE L'EFFICIENZA\*<sup>1</sup>

Fornisce una maggiore ripetizione del messaggio terapeutico e può aumentare la probabilità di risposta. I dati sui cicli di lavoro più elevati sono limitati e i cicli di lavoro più elevati influiscono sulla durata della batteria.<sup>2</sup>

Funzionamento del dispositivo =  $(\text{Tempo ON} + 4 \text{ secondi}) / (\text{Tempo ON} + \text{Tempo OFF})$ , in cui i tempi ON e OFF sono misurati in secondi.

\*Come precauzione di sicurezza, sono altamente sconsigliati i cicli di lavoro utile superiori al 50%, anche a frequenze inferiori.<sup>1</sup>





### Bibliografia

- 1. VNS Therapy™ System Epilepsy Physician’s Manual (OUS), LivaNova USA, Inc.
- 2. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. Brain Stimul. 2022;(15):814-821.





# Condivisione del messaggio terapeutico corretto

3 di 4 &gt;

## Titolazione rapida all'intervallo target

**TITOLAZIONE PIÙ VELOCE ALL'INTERVALLO TARGET =  
PRECEDENTE RISPOSTA TERAPEUTICA**

**I pazienti che sono stati titolati all'intervallo target entro 3 mesi secondo il protocollo raccomandato hanno ottenuto una risposta più rapida.<sup>1,2</sup>**

Considerare la velocità di titolazione, soprattutto alla luce delle evidenze di un'analisi post-hoc a sostegno di una risposta terapeutica più precoce alla VNS Therapy™ quando i pazienti sono stati titolati secondo le raccomandazioni dell'etichetta rispetto a quelli che non lo sono stati, spesso senza un aumento dei tassi di eventi avversi.<sup>3</sup>



## Bibliografia

1. Tzadok, M., Verner, R., Kann, L., Tungala, D., Gordon, C., El Tahry, R., & Fahoum, F. (2022). Rapid Titration of VNS Therapy Reduces Time-To-Response in Epilepsy. *Epilepsy and Behavior*.
2. VNS Therapy™ System Epilepsy Physician's Manual (OUS), LivaNova USA, Inc.
3. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. *Brain Stimul.*2022;(15):814-821.





# Condivisione del messaggio terapeutico corretto

## La programmazione pianificata facilita il raggiungimento della dose target

Titolazione sicura di più fasi senza la necessità di visite ambulatoriali<sup>1</sup>

### PROGRAMMAZIONE PIANIFICATA DELLA VNS Therapy™\*:



**Ridurre il numero di visite del paziente** necessarie per raggiungere l'intervallo di corrente di uscita target



**Pianificare un programma esatto** con fino a 7 incrementi di 0,125 mA o 7 incrementi di 0,25 mA



**Impiegare meno tempo e meno risorse** per la programmazione della VNS Therapy™ per singolo paziente

\*La programmazione pianificata è disponibile solo nei modelli 106, 1000 e 1000D.





## Bibliografia

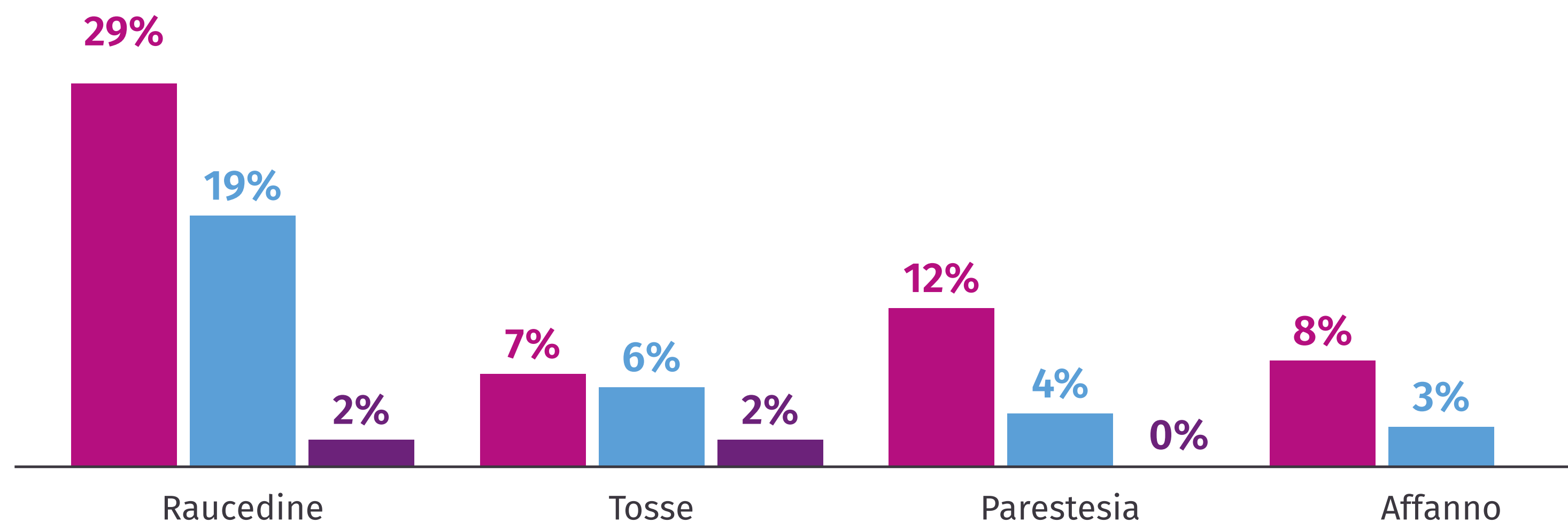
1. VNS Therapy™ System Epilepsy Physician's Manual (OUS), LivaNova USA, Inc.



# Profilo di sicurezza della VNS Therapy

## Profilo degli effetti collaterali non farmacologici:

- La maggior parte degli effetti collaterali si verifica solo durante la stimolazione e in genere si riduce nel tempo<sup>1,2</sup>
- La maggior parte degli effetti collaterali può essere ridotta o eliminata regolando le impostazioni dei parametri<sup>1,3</sup>



**Effetti collaterali più comuni della VNS Therapy**  
(adulti e bambini, (N = 440))<sup>2</sup>

■ 1 anno ■ 2 anni ■ 3 anni

Gli eventi avversi più comuni correlati all'impianto della VNS Therapy sono stati dolore al sito di impianto, reazione al sito di impianto, dolore causato dall'incisione, disfagia, ipoestesia, faringite, alterazione della voce e reazione/infezione presso il sito di incisione.

## Tassi più bassi di eventi avversi

È disponibile un incremento minore della corrente di uscita di 0,125 mA (fino a 2mA) per consentire la tollerabilità del paziente alla stimolazione del dispositivo. Se si riducono le correnti di uscita per limitare gli effetti collaterali, senza però riuscire a raggiungere il livello target (ovvero, un controllo adeguato delle crisi con effetti collaterali minimi), si consiglia di ritentare in un secondo momento ad aumentare la corrente di uscita.<sup>4</sup>



## Bibliografia

1. Ben-Menachem, E.J., (2001) Clin Neurophysiol 18(5):415-8.
2. Morris, G.L., 3rd et al. (1999) Neurology 53(8):1731-5.
3. Heck, C., et al. (2002) Neurology 59(6 Suppl 4):S31-7.
4. VNS Therapy™ System Epilepsy Physician's Manual (OUS), LivaNova USA, Inc.





# Strategie per ridurre gli effetti collaterali<sup>1</sup>

**Ridurre l'ampiezza dell'impulso**  
da 500  $\mu$ sec a 250  $\mu$ sec

**Ridurre il ciclo di lavoro:** 30 sec. ON/  
5 min. OFF vS  
7 sec. ON/1,8 min.

**Ridurre la frequenza del segnale**  
da 30 a 25 Hz o 20 Hz.

Se il paziente non tollera un'ampiezza dell'impulso pari a 250  $\mu$ s, **ridurre la corrente di uscita di 0,25 mA (o 0,125 mA ove possibile)**



## Bibliografia

1. VNS Therapy™ System Epilepsy Physician's Manual (OUS), LivaNova USA, Inc.



# I fattori chiave per migliorare gli esiti clinici del paziente\*

## Raggiungere l'intervallo target per il dosaggio

Considerare la combinazione di dose target per i pazienti affetti da DRE come<sup>1</sup>:

Se 500  $\mu$ sec / 30 Hz  $\rightarrow$  1,5 mA

Se si utilizza un'ampiezza dell'impulso di 500 microsecondi a una frequenza di segnale di 30 hertz, la corrente di uscita deve essere di 1,5 milliampere.

Se 250  $\mu$ sec / 20 Hz  $\rightarrow$  1,75 mA

Se si utilizza un'ampiezza dell'impulso di 250 microsecondi a una frequenza di segnale di 20 hertz, la corrente di uscita deve essere di 1,75 milliampere.

## Utilizzare la titolazione rapida

I pazienti che sono stati titolati al target entro 3 mesi secondo il protocollo raccomandato hanno ottenuto una risposta più rapida.<sup>1,3</sup>

Gli effetti collaterali della VNS Therapy™ nei pazienti affetti da DRE possono essere simili, indipendentemente dalla velocità del programma di titolazione.<sup>3</sup> Regolare le impostazioni secondo necessità per garantire la tollerabilità man mano che i pazienti si abituano alla stimolazione.

\*In base a un'analisi retrospettiva della titolazione e del dosaggio della VNS Therapy™ che ha raccolto i dati dei pazienti da 12 studi clinici. L'analisi include studi controllati randomizzati e studi osservazionali open-label. La risposta clinica è stata definita come una riduzione della frequenza delle crisi dal basale del 50% o superiore.<sup>2</sup>

Tali informazioni non intendono sostituire un'attenta lettura del materiale presentato nei manuali del medico del sistema VNS Therapy e dei relativi componenti, né contengono tutte le informazioni pertinenti all'uso del prodotto, a potenziali problemi di sicurezza o alle prestazioni.



## Bibliografia

1. VNS Therapy™ System Epilepsy Physician's Manual (OUS), LivaNova USA, Inc.
2. Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. *Brain Stimul.* 2022;(15):814-821.
3. Tzadok, M., Verner, R., Kann, L., Tungala, D., Gordon, C., El Tahry, R., & Fahoum, F. (2022). Rapid Titration of VNS Therapy Reduces Time-To-Response in Epilepsy. *Epilepsy and Behavior.*





# Breve riassunto dei dati sulla sicurezza del sistema VNS Therapy™

Indicazioni per l'epilessia, febbraio 2021

## 1. USO PREVISTO/INDICAZIONI

Epilessia (non USA): il sistema VNS Therapy è indicato per essere utilizzato come terapia aggiuntiva nella riduzione della frequenza delle crisi in pazienti il cui disturbo epilettico sia dominato da crisi parziali (con o senza generalizzazione secondaria) o crisi generalizzate refrattarie ai farmaci antiepilettici. AspireSR®, SenTiva® e SenTiva DUO™ sono dotati della modalità di stimolazione automatica, indicata per pazienti che hanno manifestato crisi associate ad aumenti del ritmo cardiaco noti come tachicardia ictale.

## 2. CONTROINDICAZIONI

Vagotomia: il sistema VNS Therapy non può essere utilizzato in pazienti sottoposti a vagotomia cervicale sinistra o bilaterale. Diatermia: non sottoporre i pazienti che hanno subito l'impianto del sistema VNS Therapy a diatermia a onde corte, a microonde o a ultrasuoni. La diagnostica a ultrasuoni non è controindicata.

## 3. AVVERTENZE – INFORMAZIONI GENERALI

I medici dovranno informare i pazienti di tutti i rischi ed eventi avversi potenziali trattati nei manuali del medico. Questo documento non intende sostituire i manuali completi del medico. Non sono state stabilite sicurezza ed efficacia del Sistema VNS Therapy per usi diversi da quelli descritti nelle sezioni "Uso previsto/indicazioni" dei manuali del medico. La sicurezza e l'efficacia del Sistema VNS Therapy in pazienti affetti da disfunzione predisposta dei sistemi di conduzione cardiaca (via di rientro) non sono state stabilite. Si consigliano elettrocardiogrammi post impianto e monitoraggio Holter, se indicati clinicamente.

I pazienti con determinate aritmie cardiache latenti sono a rischio di bradicardia postoperatoria. È importante seguire le procedure di impianto consigliate e i test intraoperatori relativi ai prodotti descritti nella sezione Procedura di impianto nel manuale del medico. Durante la Diagnostica di sistema intraoperatoria (Test dell'elettrocattetero), si sono verificati episodi poco frequenti di bradicardia e/o asistolia.

In presenza di asistolia, bradicardia grave (frequenza cardiaca < 40 bpm) o cambiamento clinicamente significativo della frequenza cardiaca durante la Diagnostica del Sistema (Test dell'elettrocattetero) o durante l'inizio della stimolazione, i medici dovranno essere pronti a seguire le linee guida conformi alle direttive ACLS (Advanced Cardiac Life Support, supporto vitale cardiaco avanzato). Con la stimolazione attiva possono verificarsi difficoltà di deglutizione (disfagia) e, con l'aumento delle difficoltà di deglutizione, possono verificarsi fenomeni di aspirazione. I pazienti con problemi preesistenti di deglutizione sono a maggiore rischio di aspirazione. Durante il funzionamento del Sistema VNS Therapy si possono verificare episodi di dispnea (respiro corto). I pazienti affetti da insufficienze o malattie polmonari latenti, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva o l'asma, possono essere a maggiore rischio di dispnea.

I pazienti affetti da apnea ostruttiva del sonno (OSA) possono manifestare un aumento degli eventi apneici durante la stimolazione. La riduzione della frequenza dello stimolo o il prolungamento del tempo di disattivazione possono prevenire l'esacerbazione dell'apnea ostruttiva del sonno. La stimolazione del nervo vago può inoltre causare l'apnea del sonno come sintomo d'esordio in pazienti ai quali non è mai stato diagnosticato questo disturbo. Il malfunzionamento del dispositivo può causare una stimolazione dolorosa o una stimolazione a corrente continua. In entrambi i casi si possono verificare lesioni nervose. I pazienti devono apprendere l'uso del magnete per interrompere la stimolazione in caso di malfunzionamento sospetto e contattare successivamente il proprio medico curante per ulteriori valutazioni. I pazienti a cui è stato impiantato il Sistema VNS Therapy o qualunque componente di quest'ultimo devono essere sottoposti a procedure RM solo come descritto nelle istruzioni per l'uso RM con il Sistema VNS Therapy. Se si deve eseguire una scansione con bobina a RF trasmittente di tipo "body coil" in alcuni casi è necessario un intervento per rimuovere il Sistema VNS Therapy. La stimolazione eccessiva durante un ciclo di lavoro in

eccesso (ovvero un ciclo in cui il tempo di attivazione è superiore al tempo di disattivazione) e la stimolazione ad alta frequenza (ovvero una stimolazione a frequenza  $\geq 50$  Hz) ha causato lesioni nervose degenerative in animali da laboratorio. I pazienti che manipolano il generatore o l'elettrocattetero attraverso la pelle (Sindrome di Twiddler) potrebbero danneggiare o scollegare l'elettrocattetero dal generatore e/o causare eventuali lesioni al nervo vago. La Wand, il Programmer e il magnete del paziente non sono dispositivi sicuri per la RM. Questi dispositivi non devono essere introdotti nella sala dello scanner RM in quanto potrebbero essere scagliati nell'ambiente.

Solo per generatori AutoStim: la modalità AutoStim non deve essere utilizzata in pazienti con aritmie cardiache clinicamente significative o in caso di trattamenti che interferiscono con le normali risposte di frequenza cardiaca intrinseca (ad es. dipendenza da pacemaker, defibrillatore impiantabile, farmaci adrenergici beta-bloccanti). Inoltre, i pazienti non devono avere anamnesi di incompetenza cronotropica [comunemente osservata nei pazienti con bradicardia sostenuta (frequenza cardiaca < 50 bpm)].

## 4. AVVERTENZE – EPILESSIA

Il Sistema VNS Therapy deve essere prescritto e monitorato esclusivamente da un medico esperto nella gestione delle crisi e nell'uso del presente dispositivo. Il dispositivo deve essere impiantato esclusivamente da un medico esperto nella chirurgia della guaina carotidea, che abbia ricevuto una formazione specifica per l'impianto del presente dispositivo. Il Sistema VNS Therapy non è terapeutico. I medici devono comunicare ai pazienti che il Sistema VNS Therapy non rappresenta una cura per l'epilessia e che, poiché le crisi possono verificarsi inaspettatamente, è necessario consultare un medico prima di intraprendere senza supervisione attività come la guida, il nuoto, il bagno e sport faticosi che possono mettere in pericolo il paziente o terzi.



LIVANOVA BELGIUM NV  
Ikaroslaan 83  
1930 Zaventem  
Belgio  
Tel.: +32.2.720.95.93  
Fax: +32 2 720 60 53  
[www.VNSTherapy.co.uk](http://www.VNSTherapy.co.uk)

LIVANOVA USA, Inc.  
100 Cyberonics Boulevard  
Houston, Texas 77058, USA  
Tel.: +1 (281) 229-7200 /  
+1 (800) 332-1375  
Fax: +1 (281) 218-9332  
[www.livanova.com](http://www.livanova.com)

©2023 LivaNova USA, Inc., società interamente controllata da LivaNova PLC. Tutti i diritti riservati. Tutti i marchi e i nomi commerciali sono di proprietà di LivaNova o delle sue consociate consolidate e sono protetti dalle leggi sulla proprietà intellettuale vigenti. Solo per ragioni di convenienza i marchi e i nomi commerciali di LivaNova possono apparire senza i simboli ® o TM, ma tali riferimenti non intendono indicare in alcun modo che LivaNova non farà valere, nella misura massima prevista dalla legge applicabile, i diritti di LivaNova su tali marchi e nomi commerciali. Per l'uso o la riproduzione di tali diritti di proprietà intellettuale è necessaria la preventiva autorizzazione di Livanova.

IM-7601512-EPI-B-IT

CE 0344

LivaNova  
Epilepsy

VNS Therapy™

Obiettivo  
del dosaggio

Come funziona  
la VNS Therapy™

Parametri chiave da  
considerare nel dosaggio

Impostazione  
del volume giusto

Condivisione del messaggio  
terapeutico corretto

Profilo di sicurezza  
della VNS Therapy™

Riepilogo

Informazioni  
sulla sicurezza





# Breve riassunto dei dati sulla sicurezza del sistema VNS Therapy™

Indicazioni per l'epilessia, febbraio 2021

Casi di morte improvvisa e inattesa in soggetti epilettici (SUDEP): all'agosto 1996 si sono verificati 10 casi di morte improvvisa e inattesa (sicuri, probabili e possibili) tra i 1.000 pazienti sottoposti all'impianto del dispositivo VNS Therapy e al relativo trattamento. Durante questo periodo, tali pazienti avevano accumulato un'esposizione di 2.017 anni-paziente. Alcuni di questi decessi potrebbero essere stati causati da crisi non osservate, manifestatesi, per esempio, durante la notte. Questo numero rappresenta un'incidenza di 5 morti SUDEP sicure, probabili e possibili per 1.000 anni-paziente. Sebbene questo indice superi quello previsto nella popolazione sana (non epilettica) di età e sesso uguali, esso rientra nell'intervallo stimato per i pazienti epilettici non sottoposti a stimolazione del nervo vago, che va da 1,3 morti SUDEP per la popolazione epilettica generale a 3,5 (sicure e probabili) per una popolazione arruolata in un recente studio clinico relativo a un farmaco antiepilettico (FAE) simile alla coorte del Sistema VNS Therapy, fino a 9,3 per pazienti affetti da epilessia medicalmente non trattabile e candidati a interventi di chirurgia dell'epilessia.

## 5. PRECAUZIONI – INFORMAZIONI GENERALI

I medici devono informare i pazienti di tutti i rischi ed eventi avversi potenziali trattati nei manuali del medico relativi al Sistema VNS Therapy. Il medico prescrivente deve avere maturato l'esperienza necessaria nella diagnosi e nel trattamento della depressione e dell'epilessia e deve essere in grado di programmare e usare il Sistema VNS Therapy. I medici incaricati dell'impianto del Sistema VNS Therapy devono essere esperti nella chirurgia della guaina carotidea e devono aver ricevuto una formazione per le tecniche chirurgiche relative all'impianto del sistema VNS

Therapy. La sicurezza e l'efficacia del Sistema VNS Therapy non sono state accertate per l'uso durante la gravidanza. Il Sistema VNS Therapy deve essere utilizzato in gravidanza solo se realmente necessario. Il Sistema VNS Therapy è indicato esclusivamente per la stimolazione del nervo vago sinistro nella zona del collo entro la guaina carotidea.

Il Sistema VNS Therapy è indicato esclusivamente per la stimolazione del nervo vago sinistro al di sotto della biforcazione tra i rami cardiaci cervicali inferiore e superiore e il nervo vago. È importante attenersi alle procedure di controllo delle infezioni. Le infezioni associate a qualsiasi dispositivo impiantato sono difficili da trattare e potrebbero rendere necessario l'espanto del dispositivo. È necessario somministrare al paziente una terapia antibiotica preoperatoria.

Il chirurgo deve assicurarsi che tutti gli strumenti siano sterili prima dell'intervento. I bambini (< 12 anni) possono avere un rischio maggiore di infezione rispetto ai pazienti adolescenti e adulti (≥ 12). È da sottolineare l'importanza dell'attento monitoraggio delle infezioni del sito chirurgico, nonché di evitarne la manipolazione post-impianto nei bambini.

Il Sistema VNS Therapy può interferire con il funzionamento di altri dispositivi medici impiantati, quali ad esempio pacemaker cardiaci e defibrillatori. Tra i possibili effetti si annoverano problemi di rilevamento e risposte inadeguate del dispositivo. Se per il paziente si rende necessario l'impianto concomitante di pacemaker, defibrillatori o altri tipi di stimolatori impiantabili, può essere indicata la programmazione accurata di ciascun dispositivo per ottimizzare i benefici che il paziente può trarre da ciascuno di essi.

L'inversione della polarità dell'elettrocattetero è stata associata al possibile aumento della bradicardia in studi condotti su animali. È importante che gli elettrodi siano collegati al nervo vago sinistro secondo il corretto orientamento. È inoltre importante controllare che gli elettrocatteteri con doppio spinotto di connessione siano correttamente inseriti (fascia di punti di repere bianca al connettore positivo) nelle prese per elettrocattetero del generatore.

Il paziente può fare uso di un tutore per il collo per la prima settimana, in modo da garantire la corretta stabilizzazione dell'elettrocattetero.

Non programmare il Sistema VNS Therapy per un tempo di attivazione o un trattamento di stimolazione periodica per almeno 14 giorni dal primo impianto o dalla sostituzione del dispositivo.

Per i modelli 100, 101, 102 e 102R, non usare frequenze pari a 5 Hz o inferiori per la stimolazione a lungo termine. Il ripristino del generatore di impulsi causa lo spegnimento del dispositivo (corrente di uscita = 0 mA). Nei modelli 100, 101, 102 e 102R il ripristino del generatore di impulsi causa la perdita della cronologia del dispositivo.

I fumatori possono presentare un maggiore rischio di irritazione della laringe. Solo per generatori con modalità AutoStim: nei dispositivi che rilevano variazioni della frequenza cardiaca, l'individuazione di falsi positivi può causare stimolazioni indesiderate. Esempi in cui la frequenza cardiaca potrebbe incrementare includono esercizio e attività fisica, alterazioni autonome normali nella frequenza cardiaca, sia da svegli sia nel sonno, ecc. Solo generatori con AutoStim: per la funzione AutoStim, l'ubicazione fisica del dispositivo influisce in maniera critica sull'abilità dello stesso di rilevare correttamente i battiti cardiaci. Pertanto, prestare la massima attenzione durante il processo di selezione del sito d'impianto indicato nella Procedura di impianto. Notare che la procedura di selezione dell'ubicazione dell'impianto può essere eseguita prima dell'operazione nell'ambito della preparazione chirurgica del paziente.

Solo per il modello 1000/1000-D: poiché la funzione Programmazione pianificata consente al generatore di erogare la terapia aumentandola a intervalli pianificati, potrebbe non essere appropriata per l'uso in pazienti non in grado di comunicare o di utilizzare il magnete del paziente per interrompere la stimolazione non desiderata. Allo stesso modo, prestare attenzione nell'uso di questa funzione in pazienti con anamnesi di apnea ostruttiva del sonno, respiro corto, tosse, difficoltà di deglutizione o aspirazione.

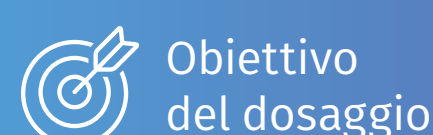


LIVANOVA BELGIUM NV  
Ikaroslaan 83  
1930 Zaventem  
Belgio  
Tel.: +32.2.720.95.93  
Fax: +32 2 720 60 53  
[www.VNSTherapy.co.uk](http://www.VNSTherapy.co.uk)

LIVANOVA USA, Inc.  
100 Cyberonics Boulevard  
Houston, Texas 77058, USA  
Tel.: +1 (281) 229-7200 /  
+1 (800) 332-1375  
Fax: +1 (281) 218-9332  
[www.livanova.com](http://www.livanova.com)

©2023 LivaNova USA, Inc., società interamente controllata da LivaNova PLC. Tutti i diritti riservati. Tutti i marchi e i nomi commerciali sono di proprietà di LivaNova o delle sue consociate consolidate e sono protetti dalle leggi sulla proprietà intellettuale vigenti. Solo per ragioni di convenienza i marchi e i nomi commerciali di LivaNova possono apparire senza i simboli ® o TM, ma tali riferimenti non intendono indicare in alcun modo che LivaNova non farà valere, nella misura massima prevista dalla legge applicabile, i diritti di LivaNova su tali marchi e nomi commerciali. Per l'uso o la riproduzione di tali diritti di proprietà intellettuale è necessaria la preventiva autorizzazione di Livanova.

IM-7601512-EPI-IT



Obiettivo del dosaggio



Come funziona la VNS Therapy™



Parametri chiave da considerare nel dosaggio



Impostazione del volume giusto



Condivisione del messaggio terapeutico corretto



Profilo di sicurezza della VNS Therapy™



Riepilogo



Informazioni sulla sicurezza



# Breve riassunto dei dati sulla sicurezza del sistema VNS Therapy™

Indicazioni per l'epilessia, febbraio 2021

## 6. PERICOLI AMBIENTALI E TERAPEUTICI

I pazienti devono prestare la dovuta attenzione a evitare dispositivi che generano un forte campo elettrico o magnetico. Se il generatore smette di funzionare in presenza di interferenze elettromagnetiche (EMI), allontanandolo dalla sorgente si può ripristinare il funzionamento normale. Il funzionamento del sistema VNS Therapy deve essere sempre controllato eseguendo la diagnostica del dispositivo dopo le procedure descritte nei manuali del medico. Per una chiara acquisizione delle immagini durante le procedure di mammografia potrebbe essere necessario fare assumere alla paziente una posizione particolare a causa dell'ubicazione del generatore nel torace.

Le radiazioni terapeutiche possono danneggiare la circuiteria del generatore. Le fonti di tali radiazioni includono le radiazioni terapeutiche, i macchinari per cobaltoterapia e gli acceleratori lineari. L'effetto delle radiazioni è cumulativo; il dosaggio totale determina l'entità del danno. L'effetto dell'esposizione a tali radiazioni può variare da un disturbo temporaneo a un danno permanente e può essere non immediatamente rilevabile. La defibrillazione esterna può danneggiare il generatore. L'uso di elettrochirurgia [elettrocauterio o dispositivi per ablazione a radiofrequenza (RF)] può danneggiare il generatore. Occorre evitare di eseguire una risonanza magnetica (RM) tramite bobina di trasmissione a radiofrequenza per applicazione corporea nel caso di determinate configurazioni del dispositivo VNS Therapy o in altre condizioni specifiche. Il riscaldamento dell'elettrocattetero causato dalla bobina di trasmissione a radiofrequenza per applicazione corporea durante la RM può causare gravi lesioni. Il campo statico, il gradiente e il campo elettromagnetico a radiofrequenza (RF) associati alle procedure di RM possono modificare le impostazioni del generatore (ad es. ripristinare i parametri predefiniti) o attivare il dispositivo VNS se l'uscita della Modalità Magnete rimane su "ON". Alcune bobine per l'applicazione sulla testa dei sistemi per risonanza magnetica (RM) funzionano solo in modalità ricevente e richiedono l'uso di una

bobina a RF trasmittente di tipo "body coil". Altri sistemi RM fanno uso di una bobina RF ricevente-trasmittente per l'applicazione sulla testa. Le bobine locali o di superficie possono anche essere bobine RF esclusivamente riceventi che richiedono l'uso di una bobina RF trasmittente per applicazione corporea per la RM. L'uso di una bobina RF ricevente non altera la pericolosità delle bobine RF trasmittenti per applicazione corporea.

Evitare di esporre il Sistema VNS Therapy a bobine RF trasmittenti. NON eseguire scansioni RM utilizzando bobine RF trasmittenti nelle zone di esclusione specificate. Consultare le istruzioni per l'uso della RM con il Sistema VNS Therapy per maggiori informazioni o istruzioni su casi speciali, come ad esempio fratture dell'elettrocattetero o Sistemi VNS Therapy parzialmente impiantati.

La litotripsia extracorporea a onda d'urto può danneggiare il generatore. Nel caso in cui sia necessario l'uso di ultrasuonoterapia, evitare di posizionare l'area del corpo nella quale è impiantato il generatore in un bagno d'acqua o dove può essere esposta alla terapia a ultrasuoni. Se fosse impossibile evitare tale posizione, programmare l'uscita del generatore a 0 mA per il trattamento e, dopo la terapia, riprogrammare il generatore secondo i parametri originali.

Se il paziente riceve un trattamento medico per il quale si richiede il passaggio di corrente attraverso il corpo [ad esempio da un'unità per stimolazione elettrica nervosa transcutanea (TENS)], l'uscita del generatore deve essere impostata a 0 mA o il funzionamento del generatore deve essere controllato durante le fasi iniziali del trattamento. L'ultrasuonoterapia di routine può danneggiare il generatore e può essere inavvertitamente concentrata dal dispositivo e, di conseguenza, costituire un pericolo per il paziente. Per informazioni complete relative ad ambienti professionali e domiciliari, telefoni cellulari, altri pericoli ambientali, altri dispositivi e monitor per elettrocardiogramma (ECG), fare riferimento ai manuali del medico.

## 7. EVENTI AVVERSI – EPILESSIA

Gli eventi avversi statisticamente significativi riportati durante gli studi clinici sono elencati di seguito in ordine alfabetico: atassia (perdita della capacità di coordinazione del movimento muscolare); dispepsia (indigestione); dispnea (difficoltà di respirazione, respiro corto); dolore; faringite (infiammazione della gola e della faringe); incremento della tosse; infezione; insonnia (impossibilità di dormire); ipoestesia (riduzione parziale o totale della sensibilità); laringismo (spasmi alla gola e alla laringe); nausea; parestesia (formicolio della pelle); raucedine (alterazione della voce); vomito. Le indagini cliniche sulla modalità AutoStim hanno evidenziato eventi avversi simili. 26-0009-0100/6 (OUS) – 1

\*I dati contenuti in questo breve riassunto per medici sono citazioni parziali di informazioni importanti di prescrizione tratte dai manuali per il medico. (Copie dei manuali del medico e del paziente di VNS Therapy sono disponibili all'indirizzo [www.livanova.com](http://www.livanova.com)). Tali informazioni non intendono sostituire un'attenta lettura del materiale presentato nei manuali del medico del Sistema VNS Therapy e dei relativi componenti, né contengono tutte le informazioni pertinenti all'uso del prodotto, a potenziali problemi di sicurezza o alle prestazioni.



LIVANOVA BELGIUM NV  
Ikaroslaan 83  
1930 Zaventem  
Belgio  
Tel.: +32.2.720.95.93  
Fax: +32 2 720 60 53  
[www.VNSTherapy.co.uk](http://www.VNSTherapy.co.uk)

LIVANOVA USA, Inc.  
100 Cyberonics Boulevard  
Houston, Texas 77058, USA  
Tel.: +1 (281) 229-7200 /  
+1 (800) 332-1375  
Fax: +1 (281) 218-9332  
[www.livanova.com](http://www.livanova.com)

©2023 LivaNova USA, Inc., società interamente controllata da LivaNova PLC. Tutti i diritti riservati. Tutti i marchi e i nomi commerciali sono di proprietà di LivaNova o delle sue consociate consolidate e sono protetti dalle leggi sulla proprietà intellettuale vigenti. Solo per ragioni di convenienza i marchi e i nomi commerciali di LivaNova possono apparire senza i simboli ® o TM, ma tali riferimenti non intendono indicare in alcun modo che LivaNova non farà valere, nella misura massima prevista dalla legge applicabile, i diritti di LivaNova su tali marchi e nomi commerciali. Per l'uso o la riproduzione di tali diritti di proprietà intellettuale è necessaria la preventiva autorizzazione di Livanova.

IM-7601512-EPI-IT

CE 0344

LivaNova  
Epilepsy

VNS Therapy™

Obiettivo  
del dosaggio

Come funziona  
la VNS Therapy™

Parametri chiave da  
considerare nel dosaggio

Impostazione  
del volume giusto

Condivisione del messaggio  
terapeutico corretto

Profilo di sicurezza  
della VNS Therapy™

Riepilogo

Informazioni  
sulla sicurezza