

I reali vantaggi e i limiti costituiti dalla compatibilità MRI per i dispositivi impiantabili

Introduzione

Il Dolore Cronico

L'Associazione internazionale per lo studio del dolore (IASP – International Association for the Study of Pain) ha definito il dolore come "*un'esperienza sensoriale o emotiva spiacevole che deriva da un danno reale o potenziale a un tessuto...*". Il dolore viene definito “cronico” qualora si protragga oltre il normale decorso di una malattia acuta o al di là del tempo di guarigione previsto (convenzionalmente 3 mesi) [1]. Il Dolore Cronico può essere continuo o intermittente [2], e se non scompare malgrado trattamenti adeguati viene detto “non trattabile”.

La *Pain in Europe Survey* [3], indagine sul Dolore Cronico condotta in 15 paesi Europei ed Israele che ha coinvolto 4.839 soggetti, riporta che in Europa 1 paziente su 5 soffre di Dolore Cronico, mentre in Italia ne soffre 1 su 4 (di cui la metà lo classifica come severo), con 15 milioni di pazienti che, ogni giorno, devono affrontare gli effetti devastanti del dolore. La metà delle famiglie italiane ha almeno un componente affetto da Dolore Cronico, in confronto a una prevalenza pan-europea del 19%. Il 56% dei soggetti colpiti sono donne, di cui il 62% con un'età pari o inferiore ai 50 anni. La durata media del dolore è di 7,7 anni (in confronto ai 7 anni dell'Europa) e il 46% dei pazienti sopporta il dolore da più di 10 anni. Il 43% dei pazienti italiani con dolore afferma di avere una sofferenza grave rispetto al 34% dei pazienti in Europa.

Lo IASP classifica le diverse tipologie di Dolore Cronico sulla base dell'eziologia, distinguendo in particolare tra dolore da ischemia critica degli arti e dolore neuropatico. Il dolore ischemico cronico si verifica in presenza di un insufficiente flusso sanguigno per le necessità metaboliche di un organo e include l'ischemia critica degli arti e l'angina pectoris. Il dolore neuropatico è dovuto a una lesione primaria o a una disfunzione del sistema nervoso centrale o periferico. Alcuni studi hanno evidenziato che il dolore neuropatico è più severo rispetto ad altre forme di Dolore Cronico. I meccanismi coinvolti nel dolore neuropatico sono complessi e interessano sia la fisiopatologia centrale che quella periferica. Il dolore

CAPITOLO ITALIANO

neuropatico cronico include la sindrome da fallimento chirurgico al rachide (FBSS – Failed Back Surgery Syndrome), la sindrome da dolore regionale complesso (CRPS – Complex Regional Pain Syndrome), il dolore da arto fantasma, dolore di tipo centrale (es. dolore post-stroke), neuropatia diabetica e neuralgia post-herpetica [4].

Epidemiologia del Dolore Cronico

Studi condotti sulla popolazione generale stimano una prevalenza del dolore neuropatico compresa tra lo 0,9 e l'8% [5-8]. Per quanto riguarda i sotto-gruppi di dolore neuropatico, secondo alcuni studi di popolazione, la prevalenza stimata della CRPS è compresa tra 5,46 e 26,6 casi ogni 100.000, mentre quella della FBSS è compresa tra 778 e 7.600 casi ogni 100.000 [6,9].

Per quanto attiene l'incidenza, è stato stimato che ogni anno in Europa vengono diagnosticati 30-40 mila nuovi casi di FBSS [10]. In Italia si stima che vi siano circa 370.000 soggetti affetti da FBSS e che ogni anno si presentino 20.000 nuovi casi [11].

Per la CRPS di tipo 1, le cifre provenienti dalla Svezia indicano un'incidenza nei pazienti ospedalizzati di 40-80 casi all'anno [12]. Uno studio olandese ha invece rilevato un tasso di incidenza della CRPS di 26,2 casi/100.000 persone all'anno [13].

Con riferimento a diversi studi [14-16]. La durata media del dolore in pazienti con diagnosi di dolore neuropatico è compresa tra 1,2 e 6,4 anni.

Il Dolore Cronico si caratterizza per la eventuale presenza di differenti gradi di disabilità ed è spesso accompagnato da problemi psicologici (in particolare depressione e ansia) e da disturbi del sonno [17-19]. Tali comorbidità rivestono un ruolo di primo piano: se è noto che il dolore cronico è difficile da trattare, è forse meno noto che una parte delle difficoltà è legata proprio alle comorbidità, che possono causare il fallimento delle terapie.

Il Dolore Cronico è causa importante di sofferenze fisiche ed emotive, di spaccature sociali e familiari, di disabilità e di assenteismo dal lavoro [4]. Le statistiche dimostrano l'impatto negativo del Dolore Cronico, evidenziano le dimensioni del problema (compresi i relativi costi economici per la società), e identificano la grave riduzione della qualità della vita dei milioni di persone affette da queste patologie.

CAPITOLO ITALIANO

Impatto sociale del Dolore Cronico

Il Dolore Cronico ha conseguenze dirette sia sulla vita del paziente che sulla società. I pazienti sono costretti a una immobilità forzata con conseguenze negative su muscoli e articolazioni, si ammalano più facilmente a causa della depressione del sistema immunitario, soffrono di inappetenza. La continua sofferenza porta alla dipendenza dai farmaci (tra cui oppioidi) e a un uso eccessivo e inappropriato dei servizi sanitari. Tutto questo si traduce in isolamento sociale, depressione/frustrazione e scarse performance lavorative (o inabilità al lavoro).

Numerosi studi hanno mostrato che la depressione è molto diffusa tra i soggetti affetti da dolore cronico con percentuali che variano tra il 30% e il 72%, molto più alte in confronto al 5%-8% rilevato nel resto della popolazione [20]. Il dolore si accompagna spesso anche ad ansia: ad esempio, Von Korff et al [21] hanno individuato nei soggetti con dolore livelli di ansietà maggiori rispetto a quelli riscontrati in soggetti che ne sono privi. Infine, sono sempre più numerosi i contributi scientifici che sottolineano il legame tra dolore e maggiori tassi di tentativi di suicidio [22-24].

In una cross-sectional survey di tipo osservazionale, McDermott et al. hanno valutato l'associazione tra severità del dolore neuropatico e qualità della vita, rilevando una relazione statisticamente significativa tra la gravità del dolore e bassi livelli di quest'ultima [25]. Lo studio ha coinvolto 602 pazienti affetti da dolore neuropatico di 6 Paesi europei (Francia, Germania, Italia, Olanda, Spagna, Regno Unito). La qualità della vita è stata misurata mediante l'EQ-5D, un questionario che valuta mobilità, cura personale, attività abituali, dolore/fastidio, ansia/depressione, riassumendoli in un unico indice da 0 (morte) a 1 (perfetta salute). La severità del dolore è stata valutata in una scala da 0 a 10 (BPI - Brief Pain Inventory pain severity score); i punteggi da 0 a 3 identificano dolore blando, quelli da 4 a 6 dolore moderato, e quelli da 7 a 10 dolore severo. I punteggi EQ-5D sono risultati pari a 0,67 per il dolore blando, di 0,46 per il dolore moderato e di 0,16 per il dolore severo. Questi punteggi sono più bassi di quelli registrati ad esempio in seguito ad attacco cardiaco (0,76) o stroke moderato (0,68), ed evidenziano quindi il pesantissimo impatto del dolore cronico neuropatico sulla qualità di vita del paziente.

Analizzando la qualità della vita correlata allo stato di salute (HR-QoL) è emersa una sostanziale compromissione per i pazienti affetti da dolore neuropatico. Nella review sistematica di Doth *et al* del 2010 [26] si riporta per una popolazione affetta da dolore neuropatico misto un'utilità media correlata alla salute di 0,43 (Figura 1). Tale valore deve essere rapportato ai punteggi di utilità media normalmente registrati nella popolazione generale, compresi tra 0,87 [27] e 0,91 (Figura 1) [28].

CAPITOLO ITALIANO

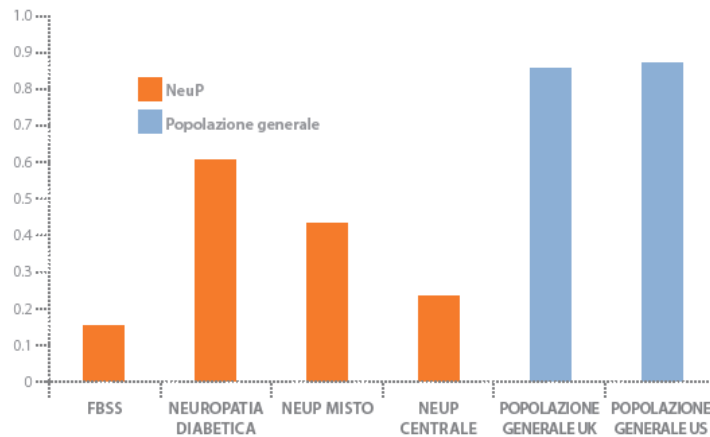


Figura 1 - Qualità della vita, confronto tra popolazione generale e pazienti con dolore cronico

Chi soffre di Dolore Cronico presenta anche tassi elevati di comorbidità, quali ansia, depressione e indebolimento del sistema immunitario [29, 30]. Negli studi clinici, le percentuali di sindrome depressiva maggiore in corso in pazienti con Dolore Cronico possono essere comprese tra il 30% e il 72% [31-33] valori significativamente superiori al 5-8% osservato nella popolazione generale [34]. Alcuni dati in letteratura suggeriscono che il dolore può causare depressione (piuttosto che la depressione causare dolore) in alcuni pazienti con dolore neuropatico [35].

Impatto economico del Dolore Cronico

Oltre che un risvolto psicologico e sociale, il Dolore Cronico ha un notevole impatto anche di tipo economico sia in termini di consumo di risorse sanitarie che di perdita di produttività da parte dei pazienti che ne sono affetti.

Nell'indagine *Pain In Europe* Breivik et al. [3] hanno evidenziato che il 60% dei pazienti si è rivolto a un medico a causa del dolore da 2 a 9 volte nel corso degli ultimi 6 mesi antecedenti l'intervista, mentre l'11% si è fatto visitare dal proprio medico per almeno 10 volte. Il 54% dei pazienti ha inoltre consultato da 2 a 6 medici in relazione al dolore. Nella stessa indagine si è stimato che il 19% degli intervistati ha perso il lavoro (Italia: 17%), il 16% ha cambiato mansione (Italia: 28%) e il 13% ha cambiato completamente

CAPITOLO ITALIANO

lavoro a causa del dolore cronico (Italia: 20%). Lo stesso studio ha stimato una media di tre settimane di assenteismo all'anno dovute a dolore cronico (Italia: 7,6 giorni di assenza in 6 mesi).

Un ulteriore esempio è fornito da una indagine condotta in Germania tra pazienti in visita dal medico a causa di dolore neuropatico: il 20% dei pazienti ha dichiarato di assentarsi dal lavoro in media 3,2 giorni al mese [36].

Una indagine australiana condotta per valutare il ricorso al Servizio Sanitario da parte dei pazienti affetti da Dolore Cronico, ha evidenziato una forte associazione tra disabilità legata al dolore e un maggiore ricorso ai servizi sanitari [37]. Su 17.543 persone intervistate, il 19,1% ha dichiarato di soffrire di dolore cronico e il 12,6% ha riportato un dolore tale da interferire con le attività quotidiane. Nei 12 mesi precedenti l'intervista, il numero medio di ricoveri per i soggetti affetti da dolore è risultato di 0,46 contro lo 0,18 dei soggetti sani, mentre il numero di visite dal medico è risultato di 10,72 rispetto a 4,81.

Uno studio condotto in Olanda ha posto i problemi muscoloscheletrici al quinto posto tra le patologie maggiormente costose dal punto di vista dell'assistenza ospedaliera e al primo dal punto di vista dell'assenteismo dal lavoro e della disabilità (1,7% del PIL) [38].

Una idea del maggior peso assistenziale dei pazienti affetti da dolore neuropatico è invece offerta da uno studio americano basato sull'analisi di un database di richieste di rimborso alle assicurazioni sanitarie per l'anno solare 2000 [39]. Dall'analisi è emerso che gli importi dovuti a pazienti con dolore neuropatico erano pari a circa tre volte gli importi dovuti a pazienti (analoghi per età e sesso) senza tali problematiche. Sono state analizzate 55.686 richieste di rimborso, che per il 62,3% dei casi si riferivano a dolore neuropatico a schiena e collo.

La Neurostimolazione Midollare per il trattamento del Dolore Cronico

Il dolore cronico influenza molteplici aspetti della vita delle persone che ne sono affette e, per questo motivo, la gestione del paziente richiede un approccio multidisciplinare che comprende terapie sia di tipo non interventistico (terapie farmacologiche, psicologiche e riabilitative) che di tipo interventistico. L'obiettivo terapeutico è quello di minimizzare il dolore e cercare di ristabilire per quanto possibile la qualità di vita e la normale capacità funzionale dei pazienti [40].

CAPITOLO ITALIANO

La prima linea di trattamento del dolore cronico è la terapia farmacologica, che prevede in primo luogo l'utilizzo di analgesici, ma può includere anche la somministrazione di altri farmaci come anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs) e anticonvulsivanti [4]. Nei pazienti affetti da ischemia critica degli arti la rivascolarizzazione rappresenta la terapia di elezione ma in alcuni casi può non avere successo (ad esempio nei pazienti che non potrebbero tollerare i rischi di un intervento chirurgico o che hanno subito precedenti interventi analoghi). Inoltre la terapia farmacologica mediante vasodilatatori, anticoagulanti e analgesici potrebbe non essere sempre ben tollerata e in molti casi comporta effetti collaterali rilevanti che ne impediscono la prosecuzione e l'ottenimento di risultati efficaci sul lungo periodo [41]

Quando i trattamenti di prima linea risultano insufficienti o inefficaci, si può fare ricorso a trattamenti interventistici tra i quali la Neurostimolazione Midollare [4]. L'autorevole *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) suggerisce un algoritmo terapeutico per il trattamento del Dolore Cronico neuropatico che riconosce il ruolo centrale della Neurostimolazione Midollare quando i trattamenti farmacologici risultano insufficienti (Figura 2) [42]

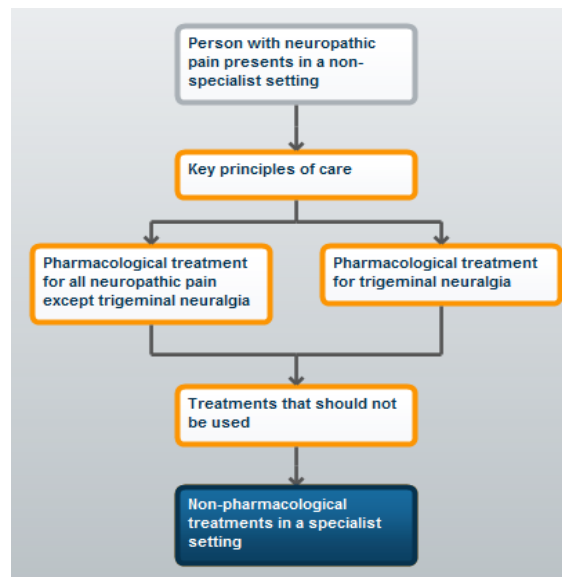


Figura 2 – Algoritmo terapeutico del dolore cronico neuropatico (NICE)

CAPITOLO ITALIANO

Secondo l'International Neuromodulation Society (INS), nel mondo ogni anno circa 14.000 nuovi pazienti ricevono un impianto di SCS [43]

Aspetti tecnici

La Neurostimolazione Midollare (Spinal Cord Stimulation, SCS) è una tecnica miniminvasiva e reversibile che permette di modificare la percezione del dolore Neuropatico e ischemico mediante la stimolazione delle colonne dorsali del midollo spinale [44].

I benefici attesi dalla SCS includono la riduzione del dolore, il miglioramento della qualità della vita e la possibile riduzione dell'uso di farmaci. La riduzione del dolore può migliorare anche la qualità del sonno e facilitare il recupero funzionale [4]. La SCS è una procedura minimamente invasiva che prevede l'impianto chirurgico o percutaneo di uno o più elettrocatteteri collegati a un generatore (neurostimolatore) impiantato sotto la cute. Attraverso gli elettrocatteteri, il generatore trasmette al midollo spinale una stimolazione a bassa tensione con l'obiettivo di ridurre la sensazione dolorosa, sostituendola con una parestesia (sensazione simile a un "formicolio").

La procedura di impianto avviene generalmente in due fasi:

1. test
2. impianto definitivo

In situazioni particolari può essere previsto l'impianto contemporaneo di elettrocatteteri e neurostimolatore totalmente impiantabile (ad es. pazienti con rischio elevato di infezioni).

Nella fase di test i pazienti vengono sottoposti all'impianto di uno o più elettrocatteteri posizionati a livello midollare e collegati ad un neurostimolatore esterno provvisorio. Il sistema così realizzato è in grado di riprodurre con precisione gli effetti della stimolazione ottenibile con un impianto definitivo, in modo da valutare la reale efficacia della terapia nel corso delle normali attività quotidiane. Al termine della fase test, in base ai risultati ottenuti, si deciderà se procedere o meno all'impianto del neurostimolatore totalmente impiantabile. L'impianto definitivo prevede l'alloggiamento del neurostimolatore in una tasca sottocutanea creata generalmente a livello addominale. Il generatore sarà collegato agli elettrocatteteri (impiantati già nella fase di test) eventualmente attraverso una estensione anch'essa tunnelizzata sottocute.

La programmazione del generatore verrà effettuata mediante un sistema telemetrico esterno in grado di dialogare con il generatore stesso.

CAPITOLO ITALIANO

Nel caso in cui il paziente non abbia risposto in maniera soddisfacente alla fase test, gli elettrocateretri epidurale verranno rimossi.

Health Technology Assessment

Haute Autorité de Santé - Evaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire [45]

La CNEDiMTS (Commissione nazionale per la valutazione dei dispositivi medici e delle tecnologie) ritiene che i sistemi di Neurostimolazione Midollare abbiano debbano far parte del pattern terapeutico dei pazienti con dolore cronico nelle seguenti condizioni:

- dolore cronico di origine neuropatica, in seguito al fallimento delle altre terapie, nelle seguenti situazioni:
 - dolore radicolare cronico o diabetico che origina dal tronco, nevralgie, dolore persistente da trauma o chirurgia da almeno 1 anno,
 - CRPS tipo I o II da almeno 6 mesi.
- dolore ischemico cronico, successivo alla malattia di Buerger, dopo il fallimento della prima linea di trattamento.

La CNEDiMTS suggerisce che vengano sottoposti ad impianto definitivo solo i pazienti che, durante il periodo test, abbiano osservato una riduzione del dolore di almeno il 50% (misurato con una scala validata).

National Institute for Clinical Excellence - NICE [46]

La neurostimolazione spinale è raccomandata come opzione terapeutica per gli adulti affetti da dolore neuropatico cronico e che:

- siano refrattari al trattamento medico convenzionale seguito per almeno 6 mesi,
- abbiano effettuato un test per la neuromodulazione cui siano risultati responsivi.

La SCS dovrebbe essere proposta dopo attenta valutazione da parte di un team multidisciplinare con esperienza nella gestione del dolore cronico e dei dispositivi di neurostimolazione

La Neurostimolazione Midollare e la Risonanza Magnetica

La Risonanza Magnetica

Come accennato, il Dolore Cronico è spesso accompagnato da comorbidità che aggravano la condizione clinica dei pazienti e devono essere accuratamente valutate al fine di individuare il miglior trattamento terapeutico [17-19]. Considerando inoltre che le persone vivono più a lungo (si stima che nel 2050 circa il 30% della popolazione europea avrà un'età maggiore o uguale a 65 anni), la prevenzione e il trattamento del dolore cronico può apportare un significativo contributo all'aumento dell'aspettativa di vita in buona salute [47].

La Risonanza Magnetica (RM) è diventata la metodica di imaging diagnostico non-invasiva di prima scelta per la valutazione clinica del sistema nervoso centrale, delle condizioni muscoloscheletriche e di alcuni disturbi cardiovascolari [48]. La RM è particolarmente utile per la visualizzazione dei dettagli anatomici dei tessuti molli anche in presenza di estese componenti ossee, come ad esempio accade nella colonna. Inoltre la RM con gadolinio rappresenta la tecnica di imaging di prima scelta nei pazienti con dolore persistente in seguito ad intervento chirurgico del rachide lombare [49].

La superiorità in termini di risoluzione anatomica e la non invasività di questa tecnica hanno reso la RM l'indagine diagnostica in più rapida espansione dell'ultimo decennio [50].

Dalle statistiche condotte sui paesi membri dell' Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) è emerso che il numero di RM è in costante aumento: nel 2006 in Francia sono state registrati 38 esami di RM ogni 1000 abitanti mentre nel 2012 questo numero è salito ad 82 [51] . La Tabella 1 riporta le informazioni disponibili sul numero di esami di RM effettuati negli **anni ogni 1000** abitanti nei paesi OECD [51].

CAPITOLO ITALIANO

| | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|------------|----------|----------|----------|
| Australia | .. | 18,9 (d) | 19,9 (d) | 21,2 (d) | 23,2 (d) | 24,1 (d) | 26,0 (d) | 27,6 (d) |
| Austria | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Belgium | 46,0 | 48,0 | 52,8 | 65,3 | 70,3 | 77,0 | .. | .. |
| Canada | 33,4 | .. | 40,3 | 42,5 | 46,3 | 49,8 | 53,7 (e) | .. |
| Chile | .. | .. | 6,0 | 7,4 | 8,5 | 11,1 | .. | .. |
| Czech Republic | 21,9 | 24,5 | 27,5 | 32,3 | 33,6 | 39,0 | 43,2 | .. |
| Denmark | 34,7 | 39,2 | 44,8 | 53,5 | 60,8 | 65,4 | 67,0 | 60,6 |
| Estonia | 13,9 (d) | 25,0 (d) | 36,6 (d) | 37,4 (d) | 48,4 (b,d) | 46,0 (d) | 46,8 (d) | .. |
| Finland | .. | .. | .. | .. | 34,7 | 37,1 | 42,1 | .. |
| France | 38,0 | 44,1 | 48,3 | 55,1 | 60,2 | 67,5 | 82,0 | .. |
| Germany | .. | .. | .. | 95,2 (e) | .. | .. | .. | .. |
| Greece | .. | .. | 98,3 | .. | .. | .. | 67,6 | .. |
| Hungary | 28,7 | 28,0 | 30,9 | 31,5 | 31,8 | 32,8 | 34,1 | 34,5 |
| Iceland | 57,2 | 64,7 | 72,7 | 75,7 | 74,2 | 78,8 | 79,3 | .. |
| Ireland | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Israel (1) | .. | 12,1 | 14,2 | 15,6 | 18,1 | 19,7 | 28,0 | .. |
| Italy | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Japan | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Korea | 9,1 | 11,1 | 12,6 | 13,1 | 14,7 | 18,2 | 19,6 | 21,7 |
| Luxembourg | 58,7 | 60,2 | 64,9 | 75,5 | 80,3 | 81,4 | 78,8 (e) | .. |
| Mexico | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Netherlands | .. | .. | 38,6 | 43,6 | 49,1 | 50,0 | .. | .. |
| New Zealand | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Norway | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Poland | .. | .. | .. | .. | 14,5 | 17,7 | 17,9 | .. |
| Portugal | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Slovak Republic | 13,3 | 20,8 | 24,3 | 29,9 | 33,5 | 34,7 | 40,9 | .. |
| Slovenia | 12,9 | 14,0 | 19,1 | 20,7 | 23,9 | 31,5 | 33,2 | .. |
| Spain | .. | .. | .. | .. | 59,6 | 63,0 | 64,5 | .. |
| Sweden | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Switzerland | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Turkey | .. | .. | 48,8 | 67,6 | 79,5 | 97,3 | 114,3 | .. |
| United Kingdom | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| United States | 89,1 | 91,3 | 93,4 | 95,8 | 97,6 | 102,7 | 104,8 | 106,8 |

.. Not available

Note: Definitions, sources and methods: http://stats.oecd.org/DownloadFiles.aspx?HideTopMenu=yes&DatasetCode=HEALTH_STAT&.

Disclaimer: <http://oe.cd/disclaimer>

1. The statistical data for Israel are supplied by and under the responsibility of the relevant Israeli authorities. The use of such data by the OECD is without prejudice to the status of the Golan Heights, East Jerusalem and Israeli settlements in the West Bank under the terms of international law.

b) Break in series

d) Deviation from OECD definition

e) Estimate

Tabella 1 – Esami di RM nei paesi OECD, per 1000 abitanti, per anno

CAPITOLO ITALIANO

In considerazione della condizione patologica da cui sono affetti, delle comorbidity presenti e dello sviluppo del loro quadro clinico, i pazienti affetti da dolore cronico hanno un'elevata possibilità di richiedere esami di RM.

È stato stimato che, nel 2010 circa il 7% della popolazione americana si sia sottoposto ad almeno una RM e che tale percentuale diventi pari 22.1% (più del triplo) nel caso di pazienti indicati alla Neurostimolazione Midollare [52]. Una recente indagine di mercato condotta a livello europeo ha rivelato inoltre che il 70% dei pazienti trattati con Neurostimolazione Midollare potrà richiedere una RM [53].

I rischi associati all'esecuzione dell'esame di RM nei pazienti con SCS

L'esecuzione dell'esame di RM in pazienti portatori di sistemi di Neurostimolazione Midollare comporta dei rischi intrinseci derivanti dall'interazione di uno o più componenti della RM con il sistema impiantato [54-55]. Tali interazioni possono comportare delle lesioni al paziente e danneggiare il dispositivo stesso e, le principali, sono elencate di seguito:

- **Riscaldamento dell'elettrocattetero:** Gli elettrocatteteri/estensioni si comportano come un'antenna e catturano l'energia in radiofrequenza che si concentra sulla punta dell'elettrocattetero. Poiché il riscaldamento è molto rapido e non ci sono termorecettori in corrispondenza del midollo spinale esiste il rischio di danno termico senza che il paziente se ne accorga.
- **Attrazione magnetica** (Forza e torsione sul che agisce sul sistema di neurostimolazione)
- **Interazione con il dispositivo / malfunzionamento:** Le azioni prodotte dal campo magnetico statico, dalle bobine di gradiente e dalle bobine di radiofrequenza possono comportare il danneggiamento del neurostimolatore al punto che non funzioni più, non comunichi più col programmatore, possa avere problemi di carica e debba essere espantato.
- **Stimolazione indesiderata:** con conseguente danno del paziente
- **Vibrazione**
- **Riscaldamento del dispositivo**

CAPITOLO ITALIANO

Nel caso in cui un paziente abbia un sistema di Neurostimolazione Midollare e richieda un esame di RM gli scenari possibili sono:

- **Non eseguire la RM** e utilizzare tecniche diagnostiche alternative (es. TAC) che potrebbero essere sub-ottimali, se paragonate con la RM, in relazione alle necessità del paziente. Inoltre diversamente dalla RM, la TAC espone il paziente a radiazioni ionizzanti comportando un potenziale rischio per la sua salute.
- **Espiantare il sistema di Neurostimolazione Midollare** e sottoporre il paziente a RM. Questo approccio comporta l'interruzione della terapia per il trattamento del Dolore Cronico con la ricomparsa dei sintomi dolorosi. L'espianto del sistema prevede inoltre che il paziente si sottoponga ad un intervento chirurgico per la rimozione dei dispositivi impiantati comportando, oltre che un disagio per il paziente stesso, anche uno spreco di risorse sanitarie.
- **Eseguire comunque la RM assumendosi la responsabilità** di esporre potenziali rischi sia il paziente, che può subire delle lesioni, sia il dispositivo, che potrebbe essere danneggiato in maniera irreversibile e che dovrebbe essere quindi sostituito per non compromettere la continuità terapeutica.

Nella valutazione di questi scenari il medico dovrebbe tenere in considerazione gli aspetti di natura etica ed anche i risvolti penali che potrebbero conseguire da un danno per il paziente.

In aggiunta, proprio per le limitazioni all'accesso agli esami di RM nei pazienti con sistemi di SCS, molti pazienti con Dolore Cronico non vengono indicati alla terapia di Neurostimolazione Midollare se affetti da patologie o comorbidità che avrebbero richiesto il monitoraggio mediante esami di RM.

L'evoluzione Tecnologica

La Neurostimolazione Midollare è una terapia efficace per il trattamento del dolore cronico [56] sebbene la mancanza di compatibilità con la RM dei dispositivi per SCS possa limitare l'indicazione terapeutica (a discapito del trattamento della sintomatologia dolorosa) e rappresenti una problematica concreta per i pazienti già portatori di questi sistemi. Per questo motivo tutte le aziende produttrici di sistemi di Neurostimolazione Midollare forniscono le avvertenze sui potenziali rischi derivanti dall'esposizione del paziente con un sistema SCS alla RM [57].

CAPITOLO ITALIANO

Per colmare questa lacuna, nel corso degli anni sono stati sviluppati e resi disponibili dispositivi per la Neurostimolazione Midollare compatibili con la RM in specifiche condizioni [58] .

In base agli standard ASTM F2503: *Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment* definiti dal *MR Task Group of ASTM International Committee F04 on Medical and Surgical Materials and Devices*, la *Food and Drug Administration (FDA)* riconosce la seguente terminologia [59]:

- **MR safe:** non comportare rischi noti in ogni configurazione di RM. Questo accade per sistemi privi di componenti metalliche e amagnetici, come ad esempio le capsule di Petri.
- **MR conditional:** non comporta rischi noti in una specifica configurazione di RM e in specifiche condizioni del sistema
- **MR Unsafe:** comporta rischi noti in ogni configurazione di RM

I sistemi di Neurostimolazione Midollare ad oggi disponibili si distinguono in:

- Sistemi che non presentano nessuna compatibilità con la MR
- Sistemi compatibili con la RM, alle condizioni approvate, solo cefalica
- Sistemi compatibili con la RM, alle condizioni approvate, in ogni parte del corpo (Full-Body)

Quest'ultima tipologia di devices rappresenta una notevole innovazione rispetto alla tecnologia precedente, considerando che gli esami di RM a cervello, testa e collo costituiscono circa il 31% del totale delle RM eseguite in tutti i distretti corporei [60]

Recentemente l'INS ha costituito il *Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee (NACC)* al fine di fornire delle linee guida sull'appropriato utilizzo delle Tecniche di Neuromodulazione. A questo proposito, in relazione ai sistemi compatibili con la RM Full Body alle condizioni approvate, il NACC fornisce la seguente raccomandazione [57]:

“...all patients, and especially those with multiple medical risk factors that would lead to use of such imaging (e.g., those at increased risk for stroke), should be informed about the MRI compatible alternative SCS system.”

CAPITOLO ITALIANO

“tutti i pazienti, e specialmente quelli con molteplici fattori di rischio che potrebbero richiedere l’uso di questa tecnica diagnostica (ad esempio quelli esposti a rischio di ictus), dovrebbero essere informati riguardo all’esistenza di un sistema SCS alternativo compatibile con la RM”.

Inoltre, in riferimento allo sviluppo futuro di sistemi per la Neuromodulazione, il NACC raccomanda che tutti i dispositivi siano RM compatibili [58].

Tale evoluzione tecnologica sta interessando non solo i sistemi di Neurostimolazione ma anche, da qualche anno, tutto il mercato dei dispositivi medici impiantabili, attivi e non attivi, compresi pacemakers e defibrillatori impiantabili.

Il Quadro Normativo

I sistemi compatibili con la RM condizionata Full Body hanno ricevuto la marcatura CE e l’approvazione FDA nel 2013. D.lgs. 14 dicembre 1992 n. 507 come modificato dal D.lgs. 25 gennaio 2010, n. 37 attuativo della Direttiva 2007/47/CE, **“Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi”** sancisce le condizioni di commercio e impiego dei devices e la conformità ai requisiti essenziali di sicurezza [61]. In particolare nel decreto si legge che:

“I dispositivi impiantabili attivi di cui all’articolo 1, comma 2, lettere c) e d), possono essere messi in commercio o messi in servizio unicamente se rispondono ai requisiti prescritti dal presente decreto, sono correttamente forniti e installati, sono oggetto di una adeguata manutenzione e sono utilizzati in conformità alla loro destinazione.....” (Art. 2, 1.)

“I dispositivi medici impiantabili attivi di cui all’articolo 1, comma 2, lettere c), d) ed e), in appresso denominati: «dispositivi», soddisfano i requisiti essenziali di cui all’allegato I che sono loro applicabili, tenendo conto della destinazione dei dispositivi in questione. Laddove esista un rischio per la salute dei pazienti, degli operatori o dei terzi, i dispositivi che sono anche macchine ai sensi dell’articolo 2, lettera a), della direttiva 2006/42/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 maggio 2006, relativa alle macchine, rispettano altresì i requisiti essenziali in materia di salute e sicurezza stabiliti nell’allegato I di tale direttiva, qualora detti requisiti essenziali in materia di salute e sicurezza siano più specifici dei requisiti essenziali stabiliti nell’allegato I del presente decreto.” (Art. 2, 3.)

“E’ consentita l’immissione in commercio e la messa in servizio, nel territorio italiano, dei dispositivi conformi alle disposizioni del presente decreto e recanti la marcatura CE di cui all’articolo 4, che indica che essi hanno formato oggetto della procedura di valutazione della conformità ai sensi dell’articolo 5” (Art 2, 5.)

“Si presumono conformi ai requisiti essenziali di cui all’articolo 2, comma 3, e all’allegato I i dispositivi fabbricati in conformità alle norme tecniche armonizzate comunitarie e alle norme tecniche nazionali che le recepiscono.” (Art. 3, 1)

CAPITOLO ITALIANO

“I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo da eliminare o ridurre al minimo per quanto possibile:

- *i rischi di lesioni connessi alle loro caratteristiche fisiche, anche dimensionali;*
- *i rischi connessi con l'utilizzazione delle fonti di energia, facendo particolarmente attenzione, in caso di utilizzazione dell'elettricità, all'isolamento, alle correnti di dispersione e al riscaldamento dei dispositivi;*
- *i rischi connessi con condizioni ambientali ragionevolmente prevedibili, in particolare quelli connessi con i campi magnetici, le influenze elettriche esterne, le scariche elettrostatiche, la pressione o le variazioni di pressione, l'accelerazione;*
- *i rischi connessi ad interventi medici, in particolare quelli risultanti dall'impiego dei defibrillatori o delle apparecchiature chirurgiche ad alta frequenza;*
- *rischi connessi alle radiazioni ionizzanti provenienti da sostanze radioattive che fanno parte del dispositivo, nel rispetto dei requisiti di protezione stabiliti dai relativi decreti attuativi;*
- *i rischi che possano verificarsi qualora la manutenzione o la taratura non siano possibili, connessi in particolare con:*
 - *l'eccessivo aumento delle correnti di dispersione;*
 - *l'invecchiamento dei materiali utilizzati;*
 - *un eccessivo aumento del calore prodotto dal dispositivo;*
 - *un deterioramento della precisione di un qualsiasi meccanismo di misurazione o di controllo.”*

(Allegato 1, Requisiti Essenziali di Sicurezza, II. Requisiti relativi alla progettazione e alla costruzione, 8.)

“La dichiarazione di conformità è la procedura mediante la quale il fabbricante che ottemperi agli obblighi di cui al punto 1 garantisce e dichiara che i prodotti in questione soddisfano le pertinenti disposizioni della direttiva.” (Allegato 2, Dichiarazione CE di conformità, 2.)

Nell'Unione Europea, la marcatura CE implica la presunzione di conformità alle prescrizioni previste dalla Direttiva Europea. In base a questo decreto, i dispositivi Compatibili con la RM in specifiche condizioni marcati CE e soddisfano i Requisiti Essenziali di Sicurezza, pertanto i pazienti a cui è stato impiantato un sistema RM compatibile possono essere sottoposti ad esami di risonanza magnetica se le apparecchiature soddisfano i requisiti previsti nel manuale tecnico del dispositivo. Il D.lgs. 14 dicembre 1992 n. 507, in recepimento della Direttiva Europea, risulta ad oggi la fonte normativa primaria a cui fare riferimento per l'impiego dei dispositivi medici. Tale legge risulta gerarchicamente superiore al DM del 2 agosto 1991 **“Autorizzazione alla installazione ed uso di apparecchiature diagnostiche a risonanza magnetica”**, in base al quale debbono essere escluse da analisi RM persone portatrici di dispositivi quali pacemakers cardiaci e altre protesi dotate di circuiti elettronici [62]. A questo proposito, al fine di rispondere al meglio alle esigenze terapeutiche dei pazienti, è auspicabile comunque un aggiornamento normativo che sia allineato con l'evoluzione tecnologica dei dispositivi medici.

Conclusioni

Il Dolore Cronico è una patologia che impatta profondamente sulla vita dei pazienti e che presenta notevoli ripercussioni da un punto di vista sociale ed economico.

La Neurostimolazione Midollare è una tecnica miniminvasiva, reversibile, efficace nel trattamento Dolore Cronico e che può aiutare a migliorare la qualità di vita dei pazienti e facilitare il recupero funzionale.

Poiché l'esposizione alla RM di un paziente portatore di un sistema SCS comporta dei rischi, in passato si è assistito ad un'incompatibilità del trattamento di Neurostimolazione con questa tipologia di tecnica di imaging, ad oggi considerata la più indicata per la diagnosi di moltissime patologie. La rilevanza di questa problematica è ancora maggiore considerando che i pazienti affetti da Dolore Cronico presentano delle condizioni patologiche che accrescono la possibilità che una valutazione diagnostica mediante RM sia necessaria.

L'evoluzione tecnologica ha permesso di colmare questa lacuna e ad oggi sono disponibili sistemi di Neurostimolazione Midollare che permettono al paziente, in specifiche condizioni, di effettuare la RM in qualsiasi distretto corporeo.

Ai fini dell'ottimizzazione del percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti affetti da Dolore Cronico, Il Capitolo Italiano dell'INS, in accordo alle linee guida internazionali, raccomanda la valutazione dei sistemi compatibili con la RM Full-Body, specialmente nei pazienti il cui quadro clinico faccia prevedere la necessità di esami diagnostici mediante questa tecnica di imaging.

Bibliografia

- [1] Association for the Study of Pain, Classification of chronic pain. Pain 1986; Suppl 3 S1-S226
- [2] Elliott, A. M., Smith, B. H., Penny, K. I., Smith, W. C., and Chambers, W. A. The epidemiology of chronic pain in the community. Lancet 1999; 354 1248-1252.
- [3] Breivik, H., Collet, B., Ventafridda, V., Cohen, R., and Gallacher, D. *Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment*. European Journal of Pain 2006; 10 287-333.
- [4] Simpson EL et al. *Spinal cord stimulation for chronic pain of neurophatic or ischaemic origin*, Marzo 2008 - Technology Assessment Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence
- [5] Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Archives of neurology 2003 Nov;60(11):1524-34.
- [6] Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. Pain practice: the official journal of World Institute of Pain 2006 Mar;6(1):22-6.
- [7] Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. The journal of pain: official journal of the American Pain Society 2006 Apr;7(4):281-9

CAPITOLO ITALIANO

- [8] Thomson S, Jacques L. Demographic characteristics of patients with severe neuropathic pain secondary to failed back surgery syndrome. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain* 2009;9(3):206-15.
- [9] van Eijs F, Stanton-Hicks M, Van Zundert J, Faber CG, Lubenow TR, Mekhail N, et al. Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Practice*. 2011;11(1):70-87.
- [10] Schofferman J, Reynolds J, Herzog R, Covington E, Dreyfuss P, O'Neill C. Failed back surgery: etiology and diagnostic evaluation. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*;3(5):400-3
- [11] Zucco F, Ravasio R, Lavano A, et al. Il costo della sindrome da fallimento chirurgico spinale (Failed Back Surgery Syndrome, FBSS) nei pazienti con indicazione a impianto per neurostimolazione midollare in Italia. *PharmacoEconomics – Italian Research articles* 2011; 13(1): 29-42
- [12] Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R, Gordh T, Harden N, Hendler N, et al. Complex Regional Pain Syndromes: guidelines for therapy. *The Clinical journal of pain*. 1998 Jun;14(2):155-66.
- [13] de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, Dieleman JP, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007 May;129(1-2):12-20.
- [14] Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai K-S, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 2006 Dec;7(12):892-900.
- [15] Galvez R, Marsal C, Vidal J, Ruiz M, Rejas J. Cross-sectional evaluation of patient functioning and health-related quality of life in patients with neuropathic pain under standard care conditions. *European journal of pain (London, England)* 2007 Apr;11(3):244-55
- [16] Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 2005 Jun;6(6):356-63.
- [17] Ashburn, M. A. and Staats, P. S. *Management of chronic pain*. *Lancet* 1999; 353 1865-1869.
- [18] Nicholson B, Verma S. *Comorbidities in chronic neuropathic pain*. *Pain medicine*, Vol 5, S1, 2004: S9-S27
- [19] McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. *Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample*. *Pain* 111 (2004): 77-84
- [20] Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. *Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations*. *Psychosom Med*. 2002;64:773-786.
- [21] Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, et al. *An epidemiologic comparison of pain complaints*. *Pain* 1988, 32: 173- 183
- [22] Stenager EN, Stenager E, Jensen K. *Attempted suicide, depression, and physical disease: a 1-year follow-up study*. *Psychother Psychosom*. 1994;61:53-56.
- [23] Tretharne GJ, Lyons AC, Kitas GD. *Suicide ideation in patients with rheumatoid arthritis. Research may help identify patients at high risk*. *Br Med J*. 2000;320:1290.
- [24] Ratcliffe GE, Enns MW et al 2008. *Chronic Pain Conditions and Suicidal Ideation and Suicide Attempts: An Epidemiologic Perspective* *Clin J Pain*;24:204-210
- [25] McDermott, A., Toelle, T. R., Rowbotham, D. J., Schefer, C. P., and Dukes, E. *The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey*. *European Journal of Pain* 2006; 10 127-135
- [26] Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain* 2010 May;149(2):338-44.
- [27] Luo N, Johnson JA, Shaw JW, Feeny D, Coons SJ. Self-reported health status of the general adult U.S. population as assessed by the EQ-5D and Health Utilities Index. *Medical care* 2005 Nov;43(11):1078-86.
- [28] Johnson JA, Pickard AS. Comparison of the EQ-5D and SF-12 health surveys in a general population survey in Alberta, Canada. *Medical care* 2000 Jan;38(1):115-21

CAPITOLO ITALIANO

- [29] Haythornthwaite JA, Benrud-Larson LM. Psychological aspects of neuropathic pain. *The Clinical journal of pain* 2000 Jun;16(2 Suppl):S101-5.
- [30] McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004 Sep;111(1-2):77-83
- [31] Arnow BA, Blasey CM, Lee J, Fireman B, Hunkeler EM, Dea R, et al. Relationships among depression, chronic pain, chronic disabling pain, and medical costs. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 2009 Mar;60(3):344-50
- [32] Banks S KR. Explaining high rates of depression in chronic pain: a diathesisstress framework. *Psychol Bull.* 1996;119:95-110
- [33] Sullivan MJ, Reesor K, Mikail S, Fisher R. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain* 1992 Jul;50(1):5-13
- [34] Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2003 Jun 18;289(23):3095-105
- [35] Haythornthwaite JA, Benrud-Larson LM. Psychological aspects of neuropathic pain. *The Clinical journal of pain* 2000 Jun;16(2 Suppl):S101-5
- [36] Tolle TR, Stridde E. *Burden of illness survey in patients with painful neuropathic disorder (PND) in Germany.* WIP Congress, 21-24 September 2004, Barcelona. Abstract #8352 PPN6
- [37] Blyth FM, March LM, Brnabic AJM, Cousins MJ. *Chronic pain and frequent use of health care.* *Pain* 111 (2004):51-54
- [38] van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. *A cost-of-illness study of back pain in The Netherlands.* *Pain* 1995; 62(2):233-240.
- [39] Berger A, Dukes EM, Oster G. *Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders.* *The journal of pain*, Vol 5, No 3 (April), 2004:143-149
- [40] Fields HL. *Painful dysfunction of the nervous system; pain.* McGraw Hill, New York, NY, 1987
- [41] Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD004001. DOI: 10.1002/14651858.CD004001.pub3.
- [42] <http://pathways.nice.org.uk/pathways/neuropathic-pain#content=view-node%3Anodes-non-pharmacological-treatments-in-a-specialist-setting>
- [43] <http://www.neuromodulation.com/spinal-cord-stimulation>. Data di consultazione: settembre 2014
- [44] British Pain Society and Society of British Neurological Surgeons. *Spinal cord stimulation for the management of pain: recommendations for best clinical practice.* London: British Pain Society; 2005.
- [45] Haute Autorité de Santé. *Evaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire.* Service d'évaluation des dispositifs. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2014.
- [46] www.nice.org.uk/TA159
- [47] Leadley RM, Armstrong N., Reid KJ, Allen A., Misso KV, Kleijnen J, *Healthy Aging in Relation to Chronic Pain and Quality of Life in Europe,* *Pain Practice*, Volume 14, Issue 6, 2014 547-558
- [48] Kalin R, Stanton MS. Current clinical issues for MRI scanning of pacemaker and defibrillator patients. *PACE* 2005; 28:326-328.
- [49] Van Goethem JWM, Parizel PM, Van den Hauwe L, De Schepper AMA. Imaging findings in patient with failed back surgery syndrome. *J Belge Radiol* 1997; 80:81-86.
- [50] Mitchell JM. Utilization trends for advanced imaging procedures: Evidence from individuals with private insurance coverage in California. *Medical Care* 2008; 46:460-466.
- [51] OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) Health Data 2014
http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/magnetic-resonance-imaging-mri-exams-total_mri-exam-total-table-en

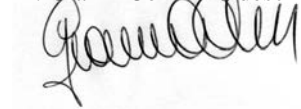
CAPITOLO ITALIANO

- [52] Desai MJ, et al. Disparities in magnetic resonance imaging (MRI) utilization in the United States (US) general population, spinal cord stimulator-indicated and –implanted patients. Presented at INS. Berlin, 2013.
- [53] IMV Medical Information Division, Inc., IMV Benchmark Report MR, 2012.
- [54] De Andres J, Valia JC, Cerda-Olmedo G et al. Magnetic resonance imaging in patients with spinal neurostimulation systems. *Anesthesiology* 2007;106:779–786.
- [55] Shellock FG, Crues JV. MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. *Radiology* 2004;232:635–652.
- [56] Deer et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the neuromodulation appropriateness consensus committee. *Neuromodulation* 2014; 17: 515–550
- [57] Deer et al., The Appropriate Use of Neurostimulation: Avoidance and Treatment of Complications of Neurostimulation Therapies for the Treatment of Chronic Pain. *Neuromodulation* 2014; 17: 571–598
- [58] Deer et al., The Appropriate Use of Neurostimulation: New and Evolving Neurostimulation Therapies and Applicable Treatment for Chronic Pain and Selected Disease States. *Neuromodulation* 2014; 17: 599–615
- [59] Shellock FG, Woods TO, Crues JV. MR labeling information for implants and devices: explanation of terminology. *Radiology* 2009;253:26–30
- [60] Pagina 7, Benchmark Report MRI 2010, IMV Medical Information Division, Inc
- [61] http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1636_listaFile_itemName_2_file.pdf
- [62] <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1991/08/20/091A3652/sg>

CAPITOLO ITALIANO INS

Presidente

Dr. Gianni Colini Baldeschi



CAPITOLO ITALIANO INS

CONSIGLIO DIRETTIVO

Dr. Giandomenico Babbolin

Dr. Alessandro Dario

Dr.ssa Genni Duse

Dr.ssa Maria Lucia

Dr. Sergio Mameli

Dr. Claudio Reverberi