- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.236 Fri, 11 Jul 2025, 12:20:35

Michelina Barbieri,[1,3] Raimondo Cocozza,[2] Carmela Falzarano,[2] Filomena Calvano,[2] Lugi Di Lorenzo[2]
[1]UOC Farmacia, Presidio Sant'Alfonso Maria dei Liguori, A.O. San Pio, Benevento
[2]UO Riabilitazione, Analisi e trattamento Disordini Movimento, Presidio Sant'Alfonso Maria dei Liguori, A.O. San Pio, Benevento
[3]Coordinatore ASC SIFO Geriatria

Tossina botulinica e spasticità nell'adulto over 65: indicazioni AIFA, File F e percorsi in Regione Campana

La spasticità è una condizione comune in tante patologie neuro cerebro muscolo vascolari e può essere associata a dolore e contrattura articolare, con conseguente scarsa qualità della vita e aumento del carico del caregiver. Si presenta in forme variabili a seconda della dimensione, della localizzazione e della durata della lesione, e può portare ad una serie di effetti nocivi quali dolore, deformità e mal funzionamento delle zone colpite. Ad oggi la prevalenza della spasticità non è ben definita, ma si calcola la possano presentare circa un terzo dei pazienti a seguito di eventi ischemici cerebrali, il 60% dei pazienti affetti da sclerosi multipla, e il 75% dei pazienti con disabilità fisica severa a seguito di lesioni traumatiche encefaliche e/o midollari.[1] Se si considera il solo ictus (classificato come la seconda causa di morte nel mondo con un tasso di mortalità annuale di circa 5,5 milioni) si riscontra una elevata mortalità e morbilità che si traduce anche in una disabilità cronica fino al 50% dei sopravvissuti.[2] La spasticità è comune dopo l'ictus, con una prevalenza che varia dal 30% all'80% dei sopravvissuti all'ictus. L'incidenza della spasticità tra i pazienti paretici è stata del 27% a 1 mese, del 28% a 3 mesi, del 23% e del 43% a 6 mesi e del 34% a 18 mesi dopo l'ictus. La spasticità si sviluppa da pochi giorni a poche settimane dopo l'evento ischemico cerebrale e si caratterizza per un aumento del tono muscolare ed un aumento velocità- dipendente dei riflessi di stiramento tonici, che si associano poi con un'affaticabilità muscolare.[3] La combinazione di ipertonia e paralisi, caratteristiche proprio della sindrome del motoneurone superiore, predispongono al successivo sviluppo di ulteriori disordini e disabilità. La definizione tecnica di spasticità è: "un aumento velocità-dipendente al movimento passivo di un arto in pazienti affetti da sindrome del primo motoneurone".[4,5] La gestione del problema è complessa e due sono le componenti chiamate in causa per spiegare la manifestazione clinica della spasticità: la componente neurogenica (contrazione muscolare iperattiva) e la componente biomeccanica (irrigidimento e brevità dei muscoli stessi e di altri tessuti molli appartenenti al compartimento colpito). Lo scopo primario del trattamento delle spasticità muscolari è quello di conservare la lunghezza e la corretta posizione degli arti al fine di prevenire un conseguente accorciamento dei tessuti molli circostanti. La spasticità è anche uno dei fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo del dolore post-ictus[5] e può interferire con il posizionamento, la mobilità, il comfort e l'igiene. La destrezza ridotta si osserva in individui con spasticità e movimento muscolare volontario alterato. I due pilastri della gestione non farmacologica della spasticità sono la rimozione degli stimoli nocivi che possono guidare l'ipertonicità e l'applicazione di modalità fisiche. Il trattamento farmacologico comprende invece innanzitutto formulazioni orali quali Baclofene, Tizanidina, Benzodiazapine, Dantrolene sodico, Gabapentin e cananbinoidi.[6-8] Per la spasticità focali da alcuni decenni

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.236 Fri, 11 Jul 2025, 12:20:35

è ormai in uno la Neurolisi. Il fenolo e l'alcol possono ridurre la spasticità mediante neurolisi chimica. Una concentrazione del 3-5% di fenolo può causare la degenerazione assonale e la demielinizzazione delle fibre motorie, e il 35-50% di alcol può causare la demielinizzazione delle piccole fibre. I possibili effetti avversi includono dolore e gonfiore nel sito di iniezione. In un numero molto ristretto di pazienti, se le iniezioni vengono somministrate vicino a rami nervosi ricchi di sensi, possono verificarsi disestesie. La tossina botulinica di tipo A invece agisce sulle giunzioni neuromuscolari, inibendo l'esocitosi dell'acetilcolina dalle terminazioni nervose presinaptiche.[6-8] Rispetto al fenolo e all'alcol, l'iniezione intramuscolare di tossina botulinica di tipo A inibisce la contrazione muscolare selettiva senza debolezza e sedazione generali indesiderate e l'effetto della tossina botulinica il tipo A è reversibile, della durata di 3-4 mesi. Gli effetti avversi della tossina botulinica di tipo A sono dolore locale, febbre e raramente, incontinenza urinaria transitoria o disfagia, a causa della disseminazione in altre parti del corpo. L'iniezione di tossina botulinica di tipo A è il trattamento di prima linea raccomandato per la spasticità regionale che colpisce un arto paretico. Ciò potrebbe indurre debolezza muscolare ed è associato a costi elevati e invasività. Inoltre, la formazione di anticorpi neutralizzanti potrebbe attenuare l'effetto del trattamento. Recenti studi hanno anche evidenziato che la Tossina Botulinica allevierebbe il dolore neuropatico. Infatti un trial randomizzato controllato ha dimostrato che iniezioni sottocutanee ripetute di tossina botulinica A (Botox, Allergan) procura effetti analgesici nei pazienti che soffrono di dolori neuropatici.[9] Esistono quindi diversi approcci per controllare la spasticità, inclusi trattamenti non farmacologici e farmacologici, e sono solitamente combinati nella pratica clinica. L'obiettivo della gestione della spasticità è evitare complicazioni, aumentare le capacità funzionali e migliorare la qualità della vita.

PERCORSI ED EROGABILITÀ DELLA TOSSINA BOTULINICA

La tossina botulinica[10] è uno dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 23 dicembre 1996, n. 648, per le seguenti indicazioni terapeutiche: spasticità, limitatamente alle forme non incluse nelle indicazioni autorizzate; iperidrosi palmare e facciale; distonie focali e segmentarie, limitatamente alle forme non incluse nelle indicazioni autorizzate. La Tossina Botulinica ed i Farmaci classificati in fascia H, sono farmaci che, destinati al solo uso ospedaliero, sono somministrati quotidianamente per trattamenti prolungati in diversi setting. Con Decreto del Ministero della Salute del 22 luglio 1996, furono definite le prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili a carico del SSN e le relative tariffe di rimborso. Tali tariffe, quando espressamente specificato, comprendono anche il rimborso dei farmaci, altrimenti si riferiscono al solo atto medico. Inoltre, con nota ministeriale n. 100/SCPS/21.4075 del 1° aprile 1997, furono elencate le prestazioni ambulatoriali la cui tariffa è inclusiva del costo del farmaco somministrato. Pertanto, si stabilì che fosse soggetta a compensazione interregionale la somministrazione di farmaci in occasione delle terapie ambulatoriali, se non compresi nella tariffa della prestazione. La Tabella 2 elencava i principi attivi non compresi nella tariffa della prestazione e che, ai sensi del Testo Unico della Mobilità sanitaria in ambito ambulatoriale, sono tutt'ora compensabili tramite File F (Determinazione AIFA 9 dicembre 2008. Allegato 4, pubblicata in G.U. n. 1 del 2 gennaio 2009): essi sono i farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio. L'anno

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.236 Fri, 11 Jul 2025, 12:20:35

successivo 2010 l'AIFA, con la determinazione 13.01.2010 pubblicata sul S.O. n.21 alla G.U. n. 25 del 01.02.2010, modificò il regime di fornitura per i medicinali classificati come OSP 1 (cioè i medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambito ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile) e come OSP 2 (cioè i medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili in ambiente ospedaliero, in una struttura ad esso assimilabile o in ambito extra ospedaliero, secondo disposizioni delle Regioni o delle province Autonome).

COSA È IL FILE F

Alla fine del 1996 era sorta la necessità di gestire a livello domiciliare farmaci il cui utilizzo era fino ad allora riservato agli ospedali (Alfa Kappa® per l'insufficienza renale cronica, Betaferon® per la Sclerosi Multipla e Crixivan® per l'HIV) per questo motivo venne quindi individuata dalla Regione Lombardia una modalità di rimborso alternativa, denominata File F.[11] Inizialmente utilizzato come strumento di compensazione interregionale dei farmaci somministrati in regime di assistenza diversa dal ricovero (e normato dal Testo Unico per la compensazione della mobilità sanitaria), il File F è diventato presto uno strumento per la rendicontazione di farmaci forniti dalle strutture ospedaliere a pazienti non ricoverati per l'utilizzo ambulatoriale e domiciliare sia intra che extra regione.[11,12] In sostanza il File F sarebbe un documento amministrativo che si presenta nella forma di tracciato informatico, per la rendicontazione di farmaci ad alto costo somministrati in ospedale in regime ambulatoriale o distribuiti per terapie domiciliari.[11,12] Negli anni il File F in tanti SSR è sicuramente diventato anche uno strumento di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva ed è stato esteso a farmaci innovativi anche di altre patologie. Nell'ultimo ventennio in Campania ogni ospedale si è organizzato in modo diverso, a seconda della struttura o delle risorse disponibili facendo emergere per l'erogazione della Tossina Botulinica per la Spasticità, un quadro piuttosto complesso. Il File F è un percorso amministrativo e non contiene dati clinici e se dunque viene messo in relazione con altri dati, per esempio quelli delle prestazioni ambulatoriali, apre sicuramente notevoli possibilità di analisi e controllo. Come già evidenziato, è però un errore considerarlo solo un processo amministrativo, in quanto negli anni il File F è diventato sicuramente uno strumento di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva.[11,12] Infatti, il rimborso di farmaci ad alto costo può essere richiesto solo se rispetta le condizioni di monitoraggio e a fronte di una appropriatezza certa. Anzi, il File F esclude dalla rimborsabilità i farmaci che siano utilizzati al di fuori delle loro condizioni di appropriatezza prescrittiva (scheda tecnica, piano terapeutico, nota AIFA, registro monitoraggio AIFA, Legge 648/96): dunque ammette solo il farmaco "in label" e non quello "off label".[11,12] Considerando l'attuale situazione dei vari SSR si ritiene oramai che un sistema informatico più evoluto come questo vi possa dare dei benefici in termini operativi, permettendo di monitorare in maniera più accurata la spesa dei farmaci dispensati tramite File F, che ricordiamo, rappresentano per un ospedale una voce di costo molto consistente. L'importanza di questo aspetto nel bilancio dell'ospedale ha sicuramente spinto a valutare investimenti adeguati in questo settore. Avendo infatti informatizzato tutto il percorso dalla prescrizione alla fatturazione, si possono effettuare controlli più puntuali su tutto il flusso dei farmaci, anche a livello di inventari di reparto e degli ambulatori: eventuali discrepanze emergono con molta più facilità e possono essere corrette in tempi più brevi. Nella nostra Azienda, sede di un Centro di erogazione multidisciplinare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.236 Fri, 11 Jul 2025, 12:20:35

della spasticità, benché l'informatizzazione sia realtà dell'ultimo decennio e la presa in carico precoce e strutturata (medicine multidisciplinari, analisi del passo, imaging, trattamenti farmacologici chirurgici e o integrati), essa è ancora in regime di Day hospital o ambulatoriale senza File F, quest'ultima unica strada potenzialmente utile per ridurre i costi legati alla mobilità intra ma soprattutto extraregionale ancora tanto significativa. File F ancora tanto più importante da farsi poiché con il nuovo Accordo regionale sulla mobilità sanitaria 2018 è cambiato il monitoraggio della mobilità e delle sue ricadute economiche, assumendo un ruolo primario nella programmazione sanitaria di ogni Regione. È da sempre apparso chiaro come sia difficile la gestione della compensazione all'interno delle 21 Regioni italiane e Provincie autonome, dove esistono differenti sistemi sanitari e l'accesso a servizi e prestazioni è profondamente diversificato. Per ottenere quindi una procedura il più uniforme possibile, a giugno 2018 le Regioni hanno approvato, ai sensi dell'articolo 4 del Decreto Legislativo 28 agosto 1997, n.281, il nuovo "Accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria triennio 2014-2016, aggiornato all'anno 2017", di cui all'articolo 9, comma 2 dell'Intesa n. 82/CSR del 10 Luglio 2014, concernente il nuovo Patto per la Salute per gli anni 2014-2016. All'interno del documento vengono elencate le prestazioni che rientrano nel meccanismo di compensazione, ovvero: attività di ricovero (flusso A), assegnazione di medico di medicina generale o pediatra di libera scelta (flusso B), specialistica ambulatoriale (flusso C), farmaceutica (flusso D), cure termali (flusso E), somministrazione diretta di farmaci (flusso F) e il trasporto con ambulanza ed elisoccorso (flusso G). Lo scambio dei dati tra le Regioni avviene annualmente e secondo un preciso calendario di scadenze. Attualmente è appunto di rilevante importanza e interesse la compensazione dei farmaci a distribuzione diretta (flusso F) nella quale rientrano i farmaci che sono somministrati in regime ambulatoriale e domiciliare. A questa categoria appartengono, tra gli altri, antitumorali per impiego ambulatoriale/domiciliare (L. 448/98 art. 68 comma 6), i farmaci in erogazione diretta ex L. 405/01, quelli utilizzati in regime di Day Hospital, i farmaci di fascia H impiegati a livello domiciliare e i farmaci innovativi e oncologici innovativi. Al fine del rimborso dei farmaci a distribuzione diretta, deve essere utilizzato l'inserimento nel cosiddetto "File F" per tutti quei farmaci normati dalla L. 405/01; inoltre nel caso di ricovero (ordinario o Day Hospital) il rimborso non può essere richiesto. La novità più importante che vale dal 2018 riguarda i farmaci innovativi normati dalla Legge 232/2016 art. 1 commi 400 e 401, che rientrano in mobilità farmaceutica ma non saranno più in compensazione. Così facendo, viene garantita comunque la tracciabilità del farmaco grazie all'inserimento in mobilità mentre il rimborso tra le Regioni non avviene a livello regionale ma mediante i due Fondi per l'acquisto dei medicinali innovativi e per gli oncologici innovativi.[12]

ATTUALE PERCORSO "TOSSINA E SPASTICITÀ" IN REGIONE CAMPANIA

L'erogazione dei trattamenti con Tossina Botulinica è attualmente regolamentata da quanto disposto dalla Delibera Regionale n.738 del 2006. Nella nostra Azienda, sede di un Centro di erogazione multidisciplinare della spasticità appunto ai sensi della Delibera regionale 738/2006,[13] la presa in carico per la spasticità di ogni tipo è precoce e strutturata (UO multidisciplinari, analisi del passo, imaging, trattamenti farmacologici chirurgici e o integrati) a riprova che i percorsi dedicati siano la strada per limitare le tante secondarietà ancora tuttora presenti e ridurre i costi legati alla mobilità extraregionale ancora tanto significativa. Al momento però l'erogazione è tuttora in regime di Day hospital o ambulatoriale con carico

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.236 Fri, 11 Jul 2025, 12:20:35

di spesa del farmaco. Come già riportato però la tossina botulinica rientra nel File F1 poichè rappresenta un farmaco (ex H OSP1) con i requisiti di legge per rientra nel File F e potrebbe quindi essere utilizzato in regime ambulatoriale con ribaltamento dei costi alla ASL di residenza poichè il suo costo non è compreso nella tariffa della prestazione. Alcuni anni fa però la Regione Campania, con Delibera 1034/06, sospese la mobilità sanitaria intraregionale per tutti gli ex H OSP ambulatoriali non compresi nella tariffa di prestazione ad eccezione di alcuni biologici oncologici. Il successivo Decreto n. 15 del 2009 che integrava la lista dei farmaci biologici con File F inserendo alcuni nuovi principi attivi nell'elenco (ranitumumab, nelarabina, temsirolimus, doxorubicina, ecc) nemmeno inserì la tossina botulinica per uso terapeutico nel File F. Ogni anno, in regione Campania forse anche per la mancanza di PDTA specifici, tantissimi pazienti affetti da spasticità non beneficiano del trattamento ed i numeri sono altissimi. Soltanto per lo stroke, circa 3600 nuovi pazienti Campani sviluppano una spasticità post ictus trattabile in maniera integrata con Tossina e Riabilitazione. I pazienti con pregresso ictus cerebrale, TIA, lesioni vascolari cerebrali casualmente documentate (infarti silenti), o portatori di più di 3 fattori di rischio modificabili e ben documentati per ictus, così come classificati nelle linee guida italiane SPREAD 2010 recidivano entro 3 mesi dopo il primo evento in una percentuale del 5%. Gli ultimi recenti Piani Sanitari Regionali Campani, approvati sempre con Decreto del commissario ad Acta, nel ribadire che le attività di riabilitazione rientrano nei LEA (dal DPCM 29/11/2001 fino al DCA 103/2018) hanno evidenziato chiaramente gli obiettivi generali dei percorsi riabilitativi di gestione della disabilità.
Ovvero la necessità di garantire una continuità ospedale-territorio attraverso protocolli standardizzati, la garanzia di equità di accesso su tutto il territorio e la semplificazione dell'accesso alle prestazioni. L'obiettivo è sempre quello di creare strategie a garanzia dell'appropriatezza clinica attraverso l'elaborazione di percorsi assistenziali che limitino l'accesso a prestazioni e servizi impropri.
Da anni tutti gli stakeholders auspicano l'ampliamento della Delibera n. 965 dei centri prescrittori di tossina botulinica nonché una revisione della 738/2006,[13] includendo tutte le strutture congrue attivando una sorta di PAC o approvando e condividendo un PDTA dedicato che faciliterebbe il percorso integrato in rete.
Inoltre si auspica una reale attivazione ed utilizzo del File F per la mobilità intra-regionale per la remunerazione delle fiale di tossina (implementazione della funzione centrale attraverso un PDTA "spasticità" da recepirsi presso tutte le Aziende Sanitarie Regionali dotate di un centro proscrittore. Come si evince sin dalle prime presentazioni oramai vecchie di un decennio (SIFO DAY del 20 Maggio 2013[3]) l'attivazione del File F, in aggiunta all'accorpamento delle prestazioni in un codice unico con un'unica tariffa di rimborsabilità (PAC post ictus della spasticità) avrebbe comportato un ipotetico e potenziale risparmio medio annuo[3] cha andrebbe per il solo Ictus da 1.393 euro a 10.602 euro per ogni paziente che oggi si muove a causa della sospensione della mobilità intraregionale. Calcolando l'impatto di una potenziale ridotta mobilità sanitaria extra regionale su un 25% circa dell'incidenza annua dei pazienti con ictus che sviluppano una spasticità trattabile con tossina, si otterrebbe potenzialmente un risparmio di almeno circa 5 milioni di euro per le sole diagnosi ACV cod ICDH 342 e PCI.

CONCLUSIONI

Come condiviso nelle premesse, la Tossina riduce posture viziate ed il dolore articolare che il più delle volte sono il motivo della richiesta di riabilitazione con una riduzione dei cicli riabilitativi inappropriati "di mantenimento". Con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.236 Fri, 11 Jul 2025, 12:20:35

una situazione così multiforme e complessa la persona con spasticità è molto frequentemente esposta a danni terziari estremamente gravi, quali retrazioni, alterazioni metaboliche con osteoporosi ed aumentato rischio di fratture, elevato rischio di trombosi venose ed embolie conseguenti, alterazioni e deformità degli arti con grave spasticità con posture coatte e limitazioni articolari. Questi danni terziari sono spesso la principale causa a lungo termine di complicanze anche gravi e fatali, che da sempre hanno impattato pesantemente sulla aspettativa di vita di chi è affetto da spasticità severa. Essi possono risentire quindi da subito e per il resto della esistenza di gravi ed importanti limitazioni della autonomia, con necessità assistenziali importanti e onerose. Importanti e spesso complesse sono le conseguenze psicologiche, famigliari e sociali di queste situazioni, con ricadute sia economiche che sociali, a cui sono chiamate a rispondere le stesse famiglie delle persone con lesione midollare. La gestione clinica ed assistenziale quindi di una persona con spasticità severa richiede necessariamente elevate competenze specifiche e multidisciplinarietà. La risposta che negli anni si è dimostrata vincente è la modalità di lavoro in team multidisciplinare ed interprofessionale. Il modello clinico-assistenziale che si è affermato universalmente, è quello dell'adozione di un percorso unico (PDTA), cioè di un percorso dedicato e specializzato nella gestione di ogni fase della sua presentazione, con competenze multidisciplinari e multiprofessionali al suo interno quindi PDTA "Spasticità" che lavorerebbe anche sul versante prestazioni ambulatoriali "non appropriate", soprattutto in regime di estensiva, attraverso la definizione di un passaggio delle valutazioni pre-piano terapeutico per tutte le disabilità da spasticità e da disordini del movimento in senso lato. Un PDTA per la spasticità regolerebbe l'erogazione del trattamento con tossina integrandosi perfettamente nel progetto riabilitativo in tanti casi anche in regime "intensivo" riducendo ad esempio anche l'utilizzo di ortesi/tutori palmari come enormemente utilizzato fino agli anni scorsi. Nel tempo si è così assistito al progressivo aumento della aspettativa di cura delle persone con spasticità attraverso altri e diversi approcci, aprendo peraltro altre nuove "frontiere" e sfide quali il miglioramento della qualità di vita. Nell'A.O. San Pio, Benevento, sede di un Centro di erogazione multidisciplinare della spasticità, ciò accade da oltre un ventennio poiché l'Azienda ritenne da subito che la presa in carico precoce e strutturata (medicine multidisciplinari, analisi del passo, imaging, trattamenti farmacologici chirurgici e o integrati) sia la strada per limitare le tante secondarietà ancora tuttora presenti e ridurre i costi legati alla mobilità extraregionale ancora tanto significativa. La certezza è quindi che se qualsiasi SSR adotti un PDTA "spasticità" condiviso da tutte le Aziende Sanitarie Regionali nonché promuova l'attivazione e diffusione del File F, esso potrà sicuramente incentivare l'utilizzo della Tossina Botulinica in tutti i contesti strutturalmente coerenti ed appropriati riducendo spasticità e dolore, contenendo disabilità severa secondaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Eric S. Donkor. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. Stroke Res Treat 2018; 3238165. doi: 10.1155/2018/3238165
2. Chih-LinKuo Gwo-ChiHu Post-stroke Spasticity: A Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments International. Journal of Gerontology 2018;12:280-4.
3. Farmaci innovativi e uso off label: il caso dei biologici. In book: Farmaci innovativi ed uso off Label: il caso dei farmaci biologici. Istruzioni per l'uso (Presentazione n. 3. Proposta PAC per ictus pag 75-76,97-104). Edition: Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie. Chapter: Evoluzione dei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.236 Fri, 11 Jul 2025, 12:20:35

sistemi di rimborso: l'attivazione.3.3. Una proposta di PAC: Regione Campania. Publisher: copyright 2012 by Carocci editore, Roma. Patrocinio di SIFO, Annamaria Nicchia, Assunta Racca, Angela Talamo Editors: Carocci editore.

4. C Shaw L, Christopher I M Price, Frederike M J van Wijck, Phil Shackley, Nick Steen, Michael P Barnes, Gary A Ford, Laura A Graham, Helen Rodgers, BoTULS Investigators Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain 2011 May;42(5):1371-9.: 10.1161/STROKEAHA.110.582197. Epub 2011 Mar 17.
5. Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP (eds) Spasticity: disordered motor control. Year Book Med Pub, Chicago 485-494.
6. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD: Neurology in clinical practise. Butterworth 1989 – vol. 1, 770-71.
7. Inder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Dantrolene sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity. Drugs 1977 Jan;13(1):3-23.
8. Bishop B. Spasticity: its physiology and management. Part IV. Current and projected treatment procedures for spasticity. Phys Ther 1977 Apr;57(4):396-401. Review.
9. Nadine Attal et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial Published: February 29, 2016 DOI:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00017-X
10. AIFA Determinazione 17 luglio 2014. Inserimento del medicinale "tossina botulinica di tipo A" nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per le seguenti indicazioni terapeutiche: spasticità, limitatamente alle forme non incluse nelle indicazioni autorizzate; iperidrosi palmare e facciale; distonie focali e segmentarie, limitatamente alle forme non incluse nelle indicazioni autorizzate.
11. Franzin M. A colloquio con M.F. Responsabile File F H. San Raffaele Milano. Free retreved on line at https://www.impresasanita.it/it/articles/20180115/file_f_da_documento_a_supporto_per_i_processi_di_reparto. IMPRESASANITÀ web journal, Gennaio 2018 (ultimo accesso 16.05.2022).
12. Sofia De Paoli Barbato. File F: tra spesa farmaceutica e innovazione terapeutica 7 Gennaio 2019/professionale Pharmadoc
13. http://www.sito.regione.campania.it/burc/pdf06/burc28or_06/del738_06.pdf (ultimo accesso 16.05.2022)
14. Regione Campania - Giunta Regionale - Seduta del 6 giugno 2006 - Deliberazione N. 738 - Area Generale di Coordinamento N. 20 - Assistenza Sanitaria - P.A. Tossina Botulinica - Definizione di percorsi di trattamento.