
Milano, 28 Ottobre 2024

Titolo dello studio:

Impatto delle variabili multi-parametriche respiratorie e nutrizionali nel paziente affetto da Malattia del Motoneurone e Malattie Neuro-muscolari

Disegno dello studio: studio prospettico osservazionale / non interventistico

Versione numero: 01

Data: 29/10/2024

Promoter: IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

Address: U.O. di Neurologia III, IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta – Milano – via Celoria, 11 – 22070 - Milano

Principal Investigator: Dr Nilo Riva, MD, PhD



Table of Contents

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE	3
2. Obiettivi dello studio:.....	3
3. Disegno dello studio	4
3.1 Descrizione del protocollo:	4
3.2 Durata del Progetto:	4
4. Selezione dei pazienti:	4
4.1 Numero di pazienti da arruolare:	4
4.2 Criteri di Inclusione:.....	4
4.3 Criteri di Esclusione:	4
5.Trattamento:	5
5.1 Terapia farmacologica:	5
5.2 Profilo e terapia nutrizionale:	5
5.3 Terapia respiratoria:	5
6 Visite e valutazioni:.....	6
6.1 Valutazioni neurologiche:	6
6.2 Valutazioni nutrizionali:.....	6
6.3 Valutazioni pneumologiche:.....	6
6.4 Follow-up:	7
7 Sicurezza:.....	7
8 Analisi statistica:.....	7
9. Considerazioni etiche e normative:	7
9.1 Consenso informato:	8
9.2 Responsabilità dello sperimentatore:	8
10. Gestione dati.....	8
11. Privacy e consenso informato	8
12. Bibliografia.....	9



1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

Introduzione e Razionale

L'insufficienza respiratoria di tipo restrittivo è una delle complicanze principali per i pazienti affetti da malattie del motoneurone, Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) ¹ e dei pazienti affetti da malattia neuro-muscolare. La malattia determina una grave debolezza, fino alla paralisi, di tutti i muscoli respiratori, provocando una graduale riduzione delle pressioni, dei flussi e dei volumi polmonari mobilizzabili da parte dei pazienti. Recenti acquisizioni hanno dimostrato come l'utilizzo della ventilazione meccanica non invasiva (NIMV) nella SLA influisca positivamente sia sulla sopravvivenza dei pazienti, rallentando il declino della funzionalità respiratoria, sia sulla qualità di vita ²⁻⁶ e del sonno ^{7,8}.

In questo contesto, è importante rilevare come recenti studi abbiano messo in evidenza come i parametri nutrizionali siano un importante fattore addizionale del determinare l'outcome finale del paziente, anche in termini di sopravvivenza. In particolare, il BMI, la perdita di peso ed il profilo metabolico lipidico e proteico sono fattori predittivi in grado di influenzare la sopravvivenza dei pazienti, anche in modo indipendente dalle comuni variabili associate alla sopravvivenza del paziente

Pertanto, il presente studio ha lo scopo di evidenziare il ruolo prognostico dei parametri respiratori e nutrizionali nei pazienti affetti da Malattie del Motoneuroni e patologia neuro-muscolare

2. Obiettivi dello studio:

Valutazione del ruolo prognostico dei parametri

- i) Respiratori
- ii) Nutrizionali

Nei pazienti affetti da Malattie del Motoneuroni e patologia neuro-muscolare

Tutti i pazienti verranno seguiti secondo le norme di buona pratica clinica, per ciascuno di essi verrà ottimizzato l'inquadramento respiratorio e nutrizionale, mettendo in atto i migliori interventi di supporto in ambito neurologico, di fisiopatologia respiratoria (Ventilazione Meccanica non Invasiva – NIMV, assistenza alla tosse) e nutrizionale (supplementazione per os, consulenza ORL / logopedica / modificazioni della consistenza della dieta / ottimale timing di intervento di posizionamento di PEG)

3. Disegno dello studio

3.1 Descrizione del protocollo: Studio prospettico monocentrico, osservazionale

Verranno selezionati in modo consecutivo tutti i pazienti affetti da Malattia dei Motoneuroni, che verranno seguiti secondo buona pratica clinica, per tutti gli aspetti concernenti il decorso di malattia, incluse problematiche di tipo respiratorio e nutrizionale

3.2 Durata del Progetto: 36 mesi

4. Selezione dei pazienti:

4.1 Numero di pazienti da arruolare: saranno reclutati un totale ≥ 200 pazienti consecutivi affetti da Malattia dei Motoneuroni, ricoverati presso l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano affetti da Malattia del Motoneurone ed altra patologia di tipo neuromuscolare. L'indicazione alla NIMV, la cui indicazione verrà posta in accordo con le più recenti linee guida internazionali ed in accordo con i principi di buona pratica clinica.⁹ La durata del reclutamento sarà di 3 anni.

4.2 Criteri di Inclusione:

- Diagnosi di SLA secondo i criteri di El Escorial ¹⁰
- Malattie neuro-muscolari ad alto impatto invalidante
- Indicazione clinica secondo all'adattamento alla NIMV, in accordo con le linee guida attuali internazionali per la gestione dei pazienti SLA (buona pratica clinica)⁹
- Valido consenso informato

4.3 Criteri di Esclusione:

- Episodi di pregresso pneumotorace
- Scompenso cardiaco cronico
- Marcato dimagrimento dovuto a patologia non-neurologica concomitante (e.g Neoplasia diffusa)
- Aritmie
- Presenza di deficit cognitivo rilevante del paziente
- Rifiuto da parte del paziente

5.Trattamento:

Nell'ambito di questo protocollo di studio osservazione, tutti i pazienti inclusi verranno trattati secondo i migliori protocolli clinico assistenziali inerenti la buona pratica clinica. In particolare, verranno presi in considerazione i seguenti ambiti di trattamento clinico, monitorati nel percorso multidisciplinare, nei settings neurologico ospedaliero, domiciliare, neuro-riabilitativo, fino alle fare palliative

5.1 Terapia farmacologica:

A tutti i pazienti verrà proposta la migliore terapia farmacologica, in accordo le più attuali linee guida di trattamento per la patologia della quale il paziente è affetto. A tutti i pazienti affetti da SLA verrà proposto, anche secondo tolleranza, terapia farmacologica con Riluzolo

5.2 Profilo e terapia nutrizionale:

Tutti i pazienti inclusi nello studio verranno indirizzati ad un percorso di follow-up neurologico e multi-disciplinare. Per tutti i pazienti verrà effettuata, nel corso di ricovero elettivo, una valutazione Otorinolaringoiatrica (ORL), comprensiva di studio delle deglutizione tramite videofluoroscopia (FESS) per valutazione della dinamica e sicurezza nella dieta. Tutti i pazienti effettueranno, secondo buona pratica clinica, valutazione dei principali parametri ematochimici finalizzati ad una valutazione del profilo nutrizionale, peso corporeo, altezza, BMI, MUST screening instrument. In tutti i pazienti verrà monitorato il peso corporeo, ogni variazione dello stesso rispetto al peso pre-morboso verrà monitorizzata. Nei pazienti con evidenza o rischio di malnutrizione verranno messe in atto le seguenti misure terapeutiche:

- Stadio 1: Modificazioni della consistenza della dieta / supplementazione per os di prodotti nutrizionali ad alto contenuto calorico / proteico / indirizzo a Counselling logopedico / nutrizionale
- Stadio 2: nei pazienti nei quali le misure sopra-descritte dovessero risultare non efficaci, si procederà ad indicazione ad intervento di posizionamento di gastrostomia (PEG)

5.3 Terapia respiratoria:

La funzione respiratoria di tutti i pazienti inclusi nello studio verrà monitorizzata nel tempo, secondo buona pratica clinica. I pazienti verranno sottoposti, in relazione alle specifiche esigenze cliniche ed il setting di osservazione a prove spirometriche, saturimetria notturna, EGA arteriosa, polisonnografia. In relazione all'esito degli stessi esami, i pazienti verranno sottoposti ai seguenti interventi terapeutici:

- Adattamento a presidio per assistenza alla tosse
- Adattamento a Ventilazione Meccanica Non – Invasiva (NIMV)

6 Visite e valutazioni:

Tutti i pazienti verranno seguiti in ambito multi-disciplinare presso l'Istituto Neurologico IRCCS Carlo Besta, da un'equipe altamente specializzata nella gestione dei pazienti SLA e neuro-muscolari

A tutti i pazienti verrà garantita inoltre una ottimale valutazione del profilo neurologico, respiratorio e nutrizionale. In particolare, verranno presi in considerazione i vari ambiti di trattamento clinico sopra-menzionati, monitorati nel percorso multidisciplinare, nei settings neurologico ospedaliero, domiciliare, neuro-riabilitativo, fino alle fasi palliative

6.1 Valutazioni neurologiche:

Scale di valutazione neurologica: Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALS-FRS-R)¹¹; Upper Motor Neuron score (UMN score)¹², Medical Research Council scale (MRC sum score)¹³; Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS score)^{14 15}

6.2 Valutazioni nutrizionali:

Le valutazioni nutrizionali potranno comprendere: Valutazione Otorinolaringoiatrica (ORL), comprensiva di studio della deglutizione tramite videofluoroscopia (FESS) per la valutazione della dinamica e sicurezza nella dieta. Tutti i pazienti effettueranno, secondo buona pratica clinica, la valutazione dei principali parametri ematochimici di routine finalizzati ad una valutazione del profilo nutrizionale. BMI alla diagnosi e follow-up. In tutti i pazienti verrà monitorato il peso corporeo, ogni variazione dello stesso rispetto al peso pre-morbo verrà monitorizzata.

6.3 Valutazioni di funzionalità respiratoria:

Prima dell'adattamento (T0) alla NIMV e durante il follow-up (T1) il paziente sarà sottoposto a (valutazioni in base a buona pratica clinica:

1. Ossimetria notturna: Indice di Desaturazione di Ossigeno ODI (esprime il numero di episodi per ora in cui la saturazione di ossigeno del sangue scende di almeno il 4% della saturazione basale di quel soggetto), numero di eventi totali di desaturazione, media della durata dell'evento (sec), % SpO2 basale, tempo (min) SpO2 <90%, numero di eventi SpO2 <90%, % SpO2 bassa media)
2. Emogasanalisi basale, pre-adattamento a NIMV (PaO₂, PaCO₂, PH)
3. Spirometria completa
4. Polisonnografia¹
5. ECOgrafia diaframmatica¹

6.4 Follow-up:

Tutti i pazienti eseguiranno un regolare follow-up clinico, secondo le norme di buona pratica clinica. In tutti i casi in cui pazienti ed i familiari risultino idonei in merito a capacità di utilizzo, verrà proposta la possibilità di monitoraggio con ausilio di servizio di telemedicina

A tutti i pazienti verrà accordata disponibilità e recapiti telefonici in caso di qualsivoglia necessità.

Tutti i pazienti verranno seguiti fino a completamento della loro storia clinica.

Outcome esplorativo sarà il valore prognostico dei parametri demografici, nutrizionali e respiratori dei pazienti incusi nello studio. L'eventuale posizionamento di tracheotomia o utilizzo di NIMV > h 20 verrà considerata come analoga all'evento exitus.

7 Sicurezza:

La partecipazione allo studio non prevede rischi aggiuntivi rispetto alle normali pratiche cliniche

8 Analisi statistica:

Tutte le analisi statistiche verranno effettuate utilizzando il software SPSS 17.0 (Technologies, Inc., Chicago, IL, USA). Per tutti i parametri esaminati verranno calcolati media, deviazione standard, mediana, come appropriato. Le differenze tra gruppi verranno valutate tramite o t-test o Mann-Whitney test, come appropriato. Le analisi di sopravvivenza verranno effettuate tramite la valutazione della tecnica di Kaplan-Mayer. Successivamente, le variabili che risulteranno statisticamente significative verranno incluse in uno studio di regressione multi-variato per valutare i fattori associati in modo indipendente alla sopravvivenza dei pazienti (Cox Regression analysis). Per tutte le analisi il livello di significatività è stato posto a $p < 0.05$.

9. Considerazioni etiche e normative:

Questo studio verrà condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice (ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997), alla dichiarazione di Helsinki (1964) ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali vigenti che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

9.1 Consenso informato:

Lo sperimentatore (in accordo con i requisiti normativi applicabili), o la persona designata dallo sperimentatore e sotto la responsabilità di quest'ultimo, informerà pienamente il paziente / soggetto di tutti gli aspetti pertinenti la sperimentazione clinica. Tutti i partecipanti saranno informati nella massima misura possibile sullo studio, con un linguaggio e con termini facili da comprendere. Prima della partecipazione di un paziente / soggetto alla sperimentazione clinica, lui/lei DEVE obbligatoriamente firmare il modulo di consenso informato. Nel modulo consenso informato è specificato (e verrà ribadito oralmente) in maniera chiara al paziente / soggetto che può ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento senza fornire spiegazioni e che questo non subirà alcuna conseguenza sfavorevole e riceverà la terapia standard prevista per la patologia da cui è affetto. I medici continueranno a seguire il paziente con la dovuta attenzione assistenziale.

Il modulo di consenso informato deve essere approvato da un Comitato Etico indipendente. Ogni consenso informato farà parte della documentazione dello sperimentatore e verrà mantenuto con essa. Una copia del modulo di consenso informato firmato e datato sarà fornita al paziente/soggetto.

9.2 Responsabilità dello sperimentatore:

Gli sperimentatori si impegnano a condurre lo studio clinico in conformità con questo protocollo di sperimentazione clinica, ICH / Buona pratica clinica e i requisiti normativi applicabili. Lo sperimentatore è tenuto a garantire la conformità con tutte le procedure richieste dal protocollo della sperimentazione clinica e con tutte le procedure richieste dallo studio. Lo sperimentatore accetta di fornire tutte le informazioni richieste nel Case Report Form (CRF) in maniera precisa e leggibile.

10. Gestione dati

I dati verranno registrati nell'apposito modulo CRF in formato cartaceo. Sarà responsabilità dello sperimentatore mantenere i dati registrati nel modulo CRF in maniera adeguata e precisa. Tutti i CRF saranno completati in ogni parte in modo accurato e leggibile per garantire la corretta lettura dei dati. In caso di correzione, le informazioni da modificare o da correggere saranno trascritte dalla persona autorizzata accanto al valore precedente, siglato e datato.

11. Privacy e consenso informato

Il PI si impegna a trattare i dati personali necessari per l'esecuzione dello studio conformemente a quanto previsto dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali. (D. Lgs 196/2003 e alle Linee Guida emanate dal Garante per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali (Del. 52 del 24/07/2008)

12. Bibliografia

1. Klein LM, Forshew DA. The economic impact of ALS. *Neurology* 1996; **47**(4 Suppl 2): S126-9.
2. Louwse ES, Visser CE, Bossuyt PM, Weverling GJ. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J Neurol Sci* 1997; **152** Suppl 1: S10-7.
3. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003; **61**(2): 171-7.
4. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2006; **5**(2): 140-7.
5. Kleopa KA, Sherman M, Neal B, Romano GJ, Heiman-Patterson T. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci* 1999; **164**(1): 82-8.
6. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005; **25**(6): 1025-31.
7. Boentert M, Brenscheidt I, Glatz C, Young P. Effects of non-invasive ventilation on objective sleep and nocturnal respiration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2015; **262**(9): 2073-82.
8. Vrijsen B, Buyse B, Belge C, et al. Noninvasive ventilation improves sleep in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective polysomnographic study. *J Clin Sleep Med* 2015; **11**(5): 559-66.
9. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: Clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Sc* 2007; **8**(4): 195-213.
10. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron D. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases* 2000; **1**(5): 293-9.
11. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that assesses

12. Turner MR, Cagnin A, Turkheimer FE, et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Dis* 2004; **15**(3): 601-9.
13. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. *J Rehabil Med* 2008; **40**(8): 665-71.
14. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration* 2014; **15**(1-2): 9-14.
15. Poletti B, Solca F, Carelli L, et al. The validation of the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS). *Amyotroph Lat Scl Fr* 2016; **17**(7-8): 489-98.



Fondazione I.R.C.C.S.
Istituto Neurologico Carlo Besta

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Risorse economiche:

Costo totale stimato per lo svolgimento del progetto nei tre anni: 45.000 euro

Piano di spesa indicativo: Data Managing, Materiale educativo, Risorse Informatiche, Software statistico, Formazione, Viaggi per divulgazione scientifica,, Spese di pubblicazione

Si prevede un supporto multi-sponsor; il Progetto prevede inoltre l'impegno a veicolare il nome ed il segno distintivo degli sponsor nelle iniziative ed attività di comunicazione che verranno svolte nel corso degli anni, con particolare riferimento a visibilità nelle comunicazioni online con colleghi/utenti, nel materiale cartaceo di condivisione ed affissione ed a livello dei siti web istituzionali.

Nilo Riva, Md, PhD

3rd Neurology Unit and Motor Neuron Disease Centre

Fondazione IRCCS Carlo Besta Neurological Institute

Via Celoria, 11, 20133 - Milan (Italy)

Phone: + 39 02 2394 2304

Mail: nilo.riva@istituto-besta.it

Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta

Via Celoria 11, 20133 Milano - Tel 02 2394 1

CF 01668320151 - PI 04376340156 - www.istituto-besta.it

Si esprime parere favorevole alla realizzazione del progetto presso la 3rd Neurology Unit and Motor Neuron Disease Centre - Fondazione IRCCS Carlo Besta Neurological Institute

Milano, il 02/12/2024

Il Direttore Dipartimento di Neuroscienze Cliniche



Milano, il 03/12/2024

Il Direttore Sanitario IRCCS Istituto Carlo besta



Milano, il 3.12.2024

Il Direttore Scientifico IRCCS Istituto Carlo Besta

