

PROTOCOLLO DELLO STUDIO

TITOLO DELLO STUDIO

**TRATTAMENTO CON IMMUNOGLOBULINE NELLA
SINDROME POST-POLIO**

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, a due bracci
(trattamento vs placebo)

CRITERI DI INCLUSIONE

1. Diagnosi di sindrome post-polio secondo i criteri di Halstead (Orthopedics 1991; 14: 1209-1217), riconfermati nel 2006 dall'EFNS
 - anamnesi ed esame neurologico
 - studio neurofisiologico
2. Esclusione di altre cause di natura neurologica, internistica ed ortopedica potenzialmente responsabili del nuovo peggioramento clinico
 - studio neurofisiologico
 - esami ematochimici
 - (visita ortopedica)
 - (studio radiologico)

Diagnosi di sindrome post-polio

1. Anamnesi di precedente accertato episodio di paralisi poliomielitica
2. Parziale o completo recupero neurologico e funzionale dopo l'episodio acuto
3. Periodo di almeno 15 anni di stabilità clinica e funzionale
4. Comparsa graduale o repentina di nuovi sintomi:
 - debolezza muscolare in muscoli precedentemente o non precedentemente colpiti
 - stanchezza generalizzata
 - nuova atrofia muscolare
 - dolori muscolari o articolari
 - perdita funzionale
 - intolleranza al freddo

Studio neurofisiologico

ENG e EMG

- Segni di rimaneggiamento neurogeno "antico" come conferma dell'infezione primitiva
- Segni di danno recente a carico della popolazione motoneuronale → riaccensione del processo morboso

PESS

- Mancata compromissione del versante sensitivo: escludere patologie radicolari o tronculari

Eventuali altre indagini

STUDIO RADIOLOGICO: principalmente RMN colonna vertebrale per escludere intrappolamento e compressione radicolare

VALUTAZIONE ORTOPEDICA: per escludere una compromissione osteo-articolare



Esclusione dei pazienti con SINDROME POST-POLIO ma contemporaneamente RADICOLOPATIA in territori di sovrapposizione → **POPOLAZIONE SELEZIONATA**

CRITERI DI ESCLUSIONE

- BMI > 30
- Diabete Mellito
- Malattie cardiache di grado moderato o severo
- Insufficienza renale
- Ipertensione elevata o non controllata dalla terapia
- Anamnesi di tromboembolismo
- Terapia anticoagulante orale
- Precedente trattamento con Ig ev
- Deficit di IgA
- Altre malattia autoimmuni
- Età superiore a 70 anni
- Altre cause di controindicazione alla terapia
- Altre possibili cause che spieghino i sintomi lamentati

TRATTAMENTO

- Immunoglobuline e.v. alla dose di 0,4 g/Kg/die o Placebo (fisiologica) per 5 giorni
- Monitoraggio diretto del paziente da parte di un medico o terapeuta o infermiere che collaborano allo studio

STADIO I

1. Selezione dei pazienti secondo i criteri di inclusione ed esclusione
2. Presentazione del progetto al paziente e consegna del consenso informato
3. Studio neurofisiologico:
 - ENG ai 4 arti
 - EMG
 - muscolo stabile nel tempo
 - muscolo sano (non colpito dall'infezione acuta)
 - muscolo peggiorato (nuova debolezza muscolare dopo un periodo di stabilità clinica di almeno 15 aa)
 - PEM ai 4 arti
 - PESS ai 4 arti
4. Esami ematochimici:
 - Emocromo con formula
 - Dosaggio immunoglobuline (IgA)
 - Funzionalità epatica e renale
 - Sierologia per virus epatite e HIV

STADIO II

Valutazione clinica del paziente:

Forza muscolare

MRC
Dinamometro dinamico

Fatica

Fatigue severity scale (FSS)

Dolore

Visual Analogue Scale (VAS)
101 Point Numerical Rating (101-PNR)

Qualità della vita

SF-36 (36 item Short-Form)

Funzionalità muscolare

Test del cammino in 6 minuti (6 MWT)

STADIO III

RANDOMIZZAZIONE

TRATTAMENTO

25 PAZIENTI

Ig e.v. 0,4 g/Kg/die per 5 gg consecutivi

25 CONTROLLI

PLACEBO (fisiologica)
alle stesse modalità

Infusione:

- velocità iniziale: 0,46-0,92 ml/kg/h → 10-20 gtt/min
- velocità max: 1,85 ml/Kg/h → 40 gtt/min)

STADIO IV

RIVALUTAZIONE CLINICA

Mediante:

- Esame neurologico
- MRC e Dinamometro
- FSS
- VAS e 101-PNR
- SF-36
- 6 MWT

RIVALUTAZIONE NEUROFISIOLOGICA

Mediante:

- EMG nei 3 muscoli
 - Sano
 - Stabile nel tempo
 - Peggiorato

2 mesi

4 mesi



Durata prevista di
partecipazione del
soggetto

6 mesi

Possibilità per il paziente di interrompere trattamento
e/o studio in qualsiasi momento

RANDOMIZZAZIONE

- Studio in doppio cieco
- Codici di randomizzazione, elaborati tramite software statistico STATA 9.2 (*HYPERLINK*) presso la Sezione di Epidemiologia e Statistica Medica dell'Università di Verona, consegnati al Farmacista della ASL di Bussolengo
- Ad ogni paziente viene assegnato un Codice, mantenuto per tutto lo studio
- Farmacia Ospedaliera di Bussolengo allestisce i campioni: sacche identiche etichettate e schermate contenenti Ig Vena e soluzione fisiologica

VARIABILI DI RISPOSTA PRINCIPALI

- **ESITO PRIMARIO:**

Miglioramento nel Punteggio della Componente Fisica dell'SF-36 nei soggetti trattati rispetto ai controlli

- **ESITI SECONDARI:**

- Aumento della forza muscolare (MRC, Dinamometro)
- Riduzione della fatica (FSS)
- Riduzione del dolore (VAS, 101-PNR)
- Miglioramento della funzionalità muscolare (6 MWT)

DIMENSIONE CAMPIONARIA E POTENZA DELLO STUDIO

Supponendo di voler determinare:

- un miglioramento di almeno 4 punti nel punteggio della Componente Fisica della SF-36 (*Gonzales et al. 2004; Kaponides et al. 2006*)
- errore alfa di 0,05
- potenza dell'80%
- rapporto di randomizzazione 1:1

...LA NUMEROSITA' RICHIESTA E' DI 21 SOGGETTI PER BRACCIO

Che sarà portata a **25 SOGGETTI** per tener conto di eventuali drop out

ANALISI FINALE DEI DATI

Si effettuerà un'analisi "*INTENTION TO TREAT*"

Esito primario ed Esiti secondari:

Confronto delle differenze dei punteggi nelle diverse scale tra prima e dopo il trattamento nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli tramite

- T-TEST (se distribuzione gaussiana)
- TEST di MANN-WHITNEY (se distribuzione non gaussiana)

Se necessario controllare per possibili fattori di confondimento (es. gravità della patologia, età):

- ANALISI DELLA COVARIANZA
 - Variabile dipendente: differenza nei valori delle variabili tra prima e dopo trattamento/placebo
 - Variabili indipendenti: gruppo di appartenenza (trattamento/placebo); età; gravità della patologia

Analisi statistica tramite software STATA 9.2

Grazie per l'attenzione

