

## ***Scheda di presentazione del progetto P15-02***

### **"Alterazioni ECG in corso di trattamento endovenoso ad elevato dosaggio con metilprednisolone in pazienti con sclerosi multipla"**

<i>Indice generale</i>	<i>pag.</i>
1. Struttura proponente .....	2
2. Responsabile del progetto .....	2
3. Titolo del progetto .....	2
4. Descrizione del progetto .....	2
4.1 Background .....	2
4.2 Razionale dello studio.....	4
4.3 Obiettivi dello studio.....	4
4.4 Disegno dello studio.....	4
4.4.1 Popolazione in studio.....	4
4.4.2 Farmaco utilizzato.....	4
4.5 Analisi statistiche.....	5
4.6 Aspetti etici e regolatori.....	5
4.7 Raccolta ed archiviazione dei dati.....	6
5. Aspetti organizzativi.....	6
5.1 Fasi e tempi di realizzazione stimati.....	6
5.2 Articolazioni organizzative interessate .....	6
5.3 Collaborazioni con altre Strutture Aziendali o altri soggetti esterni.....	3
6. Risorse da destinare al Progetto .....	6
6.1 Professionali .....	6
6.2 Strumentazione .....	6
6.3 Finanziamento richiesto .....	6
6.4 Contropartita per lo sponsor .....	7

## **1. Struttura proponente**

USSD Neuroimmunologia per il trattamento della Sclerosi Multipla

## **2. Responsabile del progetto**

*Dr.ssa Maria Rosa Rottoli*

Specialista neurologo responsabile del " Centro per la diagnosi e il trattamento della sclerosi multipla"

Tel. 035 269411 // Passante: 21578

Mail: [mrrot@hotmail.com](mailto:mrrot@hotmail.com)

[Mrottoli@ospedaliriuniti.bergamo.it](mailto:Mrottoli@ospedaliriuniti.bergamo.it)

## **3. Titolo del Progetto**

**Alterazioni ECG in corso di trattamento endovenoso ad elevato dosaggio con metilprednisolone in pazienti con sclerosi multipla**

## **4. Descrizione del Progetto**

### **4.1 BACKGROUND**

La sclerosi multipla (SM) è una patologia progressiva, infiammatoria, demielinizzante degenerativa del sistema nervoso centrale caratterizzata da una variabilità di decorsi clinici. Nell'80% dei pazienti si presenta a andamento Recidivante Remittente. I pazienti presentano cioè sintomi neurologici episodici e avranno delle ricadute separate da periodi di remissione totale o parziale. Una ricaduta clinica può essere definita come la comparsa di un episodio neurologico che dura più di 24 ore. Le esacerbazioni sono solitamente trattate in modo efficace con un breve ciclo di Metiprednisolone somministrato per via endovenosa, 1 grammo al giorno per 3-5 giorni, con o senza successivo decalage con prednisone orale. Il rischio di effetti collaterali da steroide vanno considerati al momento di decidere se trattare o meno la ricaduta, in quanto ciascun individuo presenta una tolleranza variabile. Gli effetti collaterali a breve termine includono incremento ponderale da ritenzione idrica, ipertensione arteriosa, iperglicemia, affaticamento, discomfort gastrico, gusto metallico, sbalzi dell'umore, insonnia e psicosi. Una piccola percentuale di pazienti presenta disturbi cardiovascolari durante la somministrazione di steroidi ad elevato dosaggio. Le complicanze cardiologiche includono aritmie come bradicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare e

tachicardia ventricolare, è stato inoltre riportato anche l'infarto miocardico. Alcune di queste aritmie possono essere gravi conducendo allo shock e alla morte improvvisa. Recenti studi hanno dimostrato che un significativo coinvolgimento del sistema nervoso autonomo nei pazienti con SM può interessare la funzione cardiovascolare. Test del sistema nervoso sia simpatico che parasimpatico sono stati riscontrati anomali in questi pazienti. Un recente studio che ha coinvolto 52 pazienti consecutivi affetti da sclerosi multipla ha utilizzato l'ECG Holter monitorando 4 ore prima, durante il trattamento e 18 ore dopo l'infusione di metilprednisolone 1 grammo endovena. Fino al 41.9% dei pazienti hanno sviluppato bradicardia sinusale dopo l'infusione del bolo. Blocchi di conduzione sono stati osservati in 12 pazienti. Fibrillazione atriale e tachicardia ventricolare sono stati osservati rispettivamente in 3 e 1 paziente. Le aritmie più severe sono state correlate al tabagismo e sono state osservate durante le 12 ore dopo l'infusione. La bradicardia sinusale e la fibrillazione atriale sono state riscontrate più comunemente in pazienti con storia di disfunzione urinaria.

## **4.2 RAZIONALE DELLO STUDIO**

Una valutazione completa delle diverse variabili, cliniche e strumentali, che correlano con eventi avversi di tipo cardiologico a breve termine (alterazioni elettrocardiografiche e complicanze sistemiche) del trattamento acuto delle ricadute di sclerosi multipla è fondamentale ai fini di individuare soggetti a rischio cardiovascolare e quindi di meglio valutare eventualità di trattamento (soprattutto in caso di ricadute radiologiche), dosaggio e modalità di somministrazione dello steroide previsto dalle linee guida sulla sclerosi multipla in rapporto al suo dimostrato valore di efficacia.

In particolare al momento attuale non vi sono evidenze consolidate circa l'incidenza e il rischio di sviluppo di anomalie ECG in corso di trattamento steroideo con metilprednisolone. Gli studi già pubblicati utilizzano un periodo di osservazione elettrocardiografico molto limitato e non prevedono il monitoraggio di parametri strumentali e clinici ulteriori (ad eccezione dei dati anamnestici e dei sintomi riferiti dai pazienti in corso di trattamento).

## **4.3 OBIETTIVI DELLO STUDIO**

### **4.3.1 Obiettivo primario**

L'obiettivo primario dello studio è di valutare la comparsa di alterazioni elettrocardiografiche rispetto ad un tracciato registrato prima dell'avvio del trattamento in un gruppo consecutivo di pazienti affetti da sclerosi

multipla che vengono sottoposti a trattamento steroideo ad alte dosi (Metilprednisolone ev) per ricaduta di malattia

#### **4.3.2 Obiettivi secondari**

- Identificazione di fattori di rischio per lo sviluppo di alterazioni elettrocardiografiche sintomatiche ed asintomatiche in seguito a trattamento steroideo con Metilprednisolone;
- Valutazione di altri effetti collaterali in pazienti con sclerosi multipla in corso di trattamento steroideo con Metilprednisolone

#### **4.4 DISEGNO DELLO STUDIO**

Si tratta di uno studio osservazionale interventistico spontaneo monocentrico di fase IV con l'obiettivo di valutare l'incidenza di alterazioni elettrocardiografiche in un gruppo di pazienti consecutivi affetti da sclerosi multipla che vengono sottoposti a trattamento steroideo ad alte dosi con Metilprednisolone endovena. Lo studio coinvolgerà pazienti che verranno trattati farmacologicamente secondo la comune pratica clinica, ma che nel corso dell'osservazione verranno sottoposti ad ulteriori approfondimenti diagnostici di natura non invasiva e che non precludono il normale svolgimento delle prestazioni sanitarie a cui verrebbero sottoposti se non inclusi nello studio. I tracciati ECG registrati mediante holter della durata di 7 giorni verranno analizzati dal collega aritmologo. Si prevede di reclutare 50 soggetti in 12 mesi nell'ambito dell'USSD Neuroimmunologia per la diagnosi ed il trattamento della sclerosi multipla. Ciascun paziente parteciperà allo studio per 7 giorni dal momento del reclutamento.

##### **4.4.1 Popolazione in studio**

La popolazione in studio consisterà in pazienti affetti da sclerosi multipla diagnosticata secondo i criteri di Mc Donald revisionati nel 2010 ed eleggibili a trattamento steroideo con Metilprednisolone per ricaduta di malattia.

##### **4.4.2 Farmaco utilizzato**

Metilprednisolone 1000 mg uso ev in Fisiologica 500cc.

Tutti i soggetti arruolati verranno sottoposti a trattamento con Metilprednisolone 1000 mg ev al giorno da 3 a 5 giorni a discrezione del curante.

#### **4.5 ANALISI STATISTICHE**

Le variabili quantitative verranno mostrate in termini di medie, deviazione standard e intervallo di confidenza 95%. La differenza tra gruppi per variabili parametriche verrà analizzata utilizzando t test e per variabili non parametrica con Mann-Whitney test. L'analisi della differenza tra gruppi verrà considerata statisticamente significativa con un p-value <0.05.

Un' analisi descrittiva e la percentuale o la media di parametri quantitativi degli effetti collaterali verrà inoltre eseguita.

#### **4.6 ASPETTI ETICI E REGOLATORI**

##### **4.6.1 Consenso informato**

Il Consenso Informato è formulato secondo i principi previsti dalle linee guida dell'*International Conference of Harmonization* (ICH) sulle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP), secondo la regolamentazione della *Food and Drug Administration* (FDA) e/o delle direttive dell'Unione Europea (UE). Un paziente non potrà partecipare allo studio sino a che, prima di effettuare qualsiasi procedura prevista dallo studio, non avrà ricevuto tutte le informazioni necessarie, non avrà avuto il tempo per valutare la sua partecipazione allo studio e non avrà dato il proprio libero consenso di partecipazione firmando e datando il Consenso Informato, approvato dal nostro Comitato Etico. Una copia in originale del Consenso Informato sarà consegnata al paziente e la seconda sarà conservata dal centro. Il Consenso Informato oltre che dal paziente verrà firmato dallo Sperimentatore.

##### **4.6.2 Comitato Etico**

Lo studio dovrà essere approvato dal Comitato Etico del nostro Istituto. Qualsiasi emendamento del protocollo o conseguenti cambiamenti del Consenso Informato dovranno essere valutati ed approvati dal Comitato Etico e copia dell'approvazione dovrà essere conservata nella documentazione del Centro. Tutti gli Eventi Avversi Seri dovranno essere immediatamente comunicati al Comitato Etico dallo Sperimentatore e come previsto dalle normative locali. Periodici rapporti sull'andamento dello studio dovranno essere sottoposti al Comitato Etico, come richiesto dallo stesso, così come dovrà essere notificata la fine dello studio. Una copia di tutti i rapporti inviati al Comitato Etico dovrà essere conservata nella documentazione del Centro.

#### **4.7 RACCOLTA ED ARCHIVIAZIONE DEI DATI**

Sarà responsabilità dello sperimentatore raccogliere e mantenere, in un sistema di archiviazione adeguato tutta la documentazione dello studio.

### **5. Aspetti organizzativi**

#### **5.1 FASI E TEMPI DI REALIZZAZIONE STIMATI**

12 mesi rinnovabili qualora i risultati fossero significativi

#### **5.2 ARTICOLAZIONI ORGANIZZATIVE INTERESSATE**

N. r.

#### **5.3 COLLABORAZIONE CON ALTRE STRUTTURE AZIENDALI O ALTRI SOGGETTI ESTERNI**

Cardiologia AMBULATORIO Dr Valsecchi MG e Dr Ferrero P

### **6. Risorse da destinare al progetto**

#### **6.1 PROFESSIONALI**

Dirigente medico neurologo, infermieri, medici in formazione operanti presso il Centro Sclerosi Multipla del nostro Ospedale, fuori dall'orario di servizio. La lettura degli holter verrà effettuata da dr M. G. Valsecchi e dr Ferrero con un compenso forfettario da stabilire comprensivo della valutazione di tutti gli esami effettuati durante i 12 mesi di studio

#### **6.2 STRUMENTAZIONE**

Apparecchiatura Holter 7 giorni

#### **6.3 FINANZIAMENTO RICHIESTO**

10.000 Euro

Il costo del farmaco rimane attribuito al Servizio Sanitario Nazionale in quanto utilizzato secondo comune pratica clinica. Il costo dell'apparecchiatura Holter e della lettura dei tracciati sarà interamente coperto da finanziamento esterno. L'attività del personale coinvolto nel Centro Sclerosi Multipla rientra nella normale attività e quindi non richiede costi aggiuntivi.

#### **6.4 CONTROPARTITA PER LO SPONSOR**

Non prevista.

**Qualora i risultati fossero indicativi di comparsa di anomalie aritmiche si prevede l'estensione di questo studio a livello nazionale o quanto meno una sua prosecuzione per un ulteriore anno di valutazione**