

MISTER-P
(Multicenter Italian Study on Tdcs in Epileptic drug-Resistant Patients)

Introduzione

Un terzo dei pazienti affetti da epilessia sviluppa farmacoresistenza e solo metà di questi beneficia di un intervento chirurgico di rimozione del focolaio epilettico. La neuromodulazione rappresenta la sola speranza di migliorare la qualità di vita in questi pazienti (Lee et al. 2012). La *transcranial direct current stimulation* (tDCS) catodica rappresenta una metodica di neuromodulazione non invasiva e a basso costo che permette una riduzione della eccitabilità corticale, che è abnormemente incrementata in epilessia (Liebetanz et al., 2002, Hamer et al., 2005). Esistono diversi studi preliminari di applicazione della Ctdcs in pazienti epilettici con risultati molto variabili riguardo la sua efficacia sul controllo delle crisi o delle anomalie elettroencefalografiche (Assenza et al., 2017). La variabilità inter-studio dei parametri di stimolazione utilizzati (posizione degli elettrodi, intensità di corrente, durata di stimolazione) e della clinica dei pazienti (età, sindrome, localizzazione del focolaio, farmaci antiepilettici in uso) non permette una meta-analisi affidabile di tali dati.

Tra questi, un recente studio pilota italiano (Assenza et al., 2017) ha mostrato come una singola applicazione dell'elettrodo catodico sul focolaio epilettico e l'elettrodo anodico in posizione omologa sull'emisfero controlaterale in pazienti affetti da epilessia temporale mesiale farmacoresistente inducesse una riduzione significativa delle crisi epilettiche (>50% nel 90% dei pazienti trattati) nella settimana successiva al trattamento. Il campione in oggetto al precedente studio pilota non permetteva comunque di trarre delle conclusioni definitive in merito all'efficacia della Ctdcs in epilessia.

Scopo

Si propone la direzione di uno studio multicentrico italiano al fine di confermare la efficacia della tDCS nel controllo delle crisi in pazienti affetti da epilessia farmacoresistente secondo il seguente schema.

Disegno dello studio														
Interventistico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, sham-controllato.														
Obiettivi														
Obiettivo Primario	Valutare l'efficacia della CtDCS in pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente durante e dopo la serie di stimolazioni.													
Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> - età ≥ 18 anni - diagnosi di epilessia con crisi ad esordio focale. - frequenza settimanale delle crisi ≥ 2/settimana come media degli ultimi 3 mesi - possibilità di fornire un diario delle crisi affidabile da parte del paziente o del caregiver. - firma del consenso informato 													
Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> - pazienti affetti da crisi psicogena o malattia psichiatrica maggiore; - sospetto clinico di crisi epilettiche ad esordio multifocale nello stesso paziente - portatori di pacemaker, stimolatore vagale, elementi metallici intracranici; - presenza di lesioni cerebrali evolutive; - donne in possibile stato di gravidanza 													
Endpoint	<p>Primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Numerosità dei pazienti che presentano una riduzione del numero delle crisi di entità significativa stabilita come almeno il 50% rispetto alla frequenza basale (Responders) nel breve periodo (nelle due settimane precedenti l'inizio delle stimolazioni vs le due settimane durante la stimolazione vs le due settimane dopo le stimolazioni) <p>Secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> - numerosità dei responders nel lungo periodo (i 3 mesi precedenti rispetto ai 3 mesi successivi la stimolazione) in pazienti che subiscono ctDCS vs pz che subiscono Sham. - Variazione del numero di anomalie epilettiche immediatamente dopo la serie di stimolazioni con tDCS rispetto a prima delle stimolazioni - variazioni comportamentali (sonnolenza, depressione, qualità di vita) 													
Numerosità del campione	<p>Abbiamo eseguito le seguenti valutazioni di stima campionaria. Se volessimo ripetere esattamente quelle dello studio Assenza et al., Brain Stim 2017 allora dovremmo arruolare solo 16 pazienti (8 per gruppo di stimolazione), mentre considerando una ipotesi meno ottimistica ma più vicina a quelle che sono le stime di risposta alla neuromodulazione clinicamente validata (stimolazione vagale invasiva) in pazienti epilettici farmaco-resistenti allora dobbiamo considerare una percentuale di responders nel gruppo attivo di circa il 50% (Orosz I. et al., 2011) e allora 76 pazienti da arruolare (colonna verde).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">$\alpha=0.05$</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">$\alpha=0.05$</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">$\alpha=0.05$</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">$\alpha=0.05$</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">1-</td> <td style="text-align: center;">1-</td> <td style="text-align: center;">1-</td> <td style="text-align: center;">1-</td> </tr> </table>					$\alpha=0.05$	$\alpha=0.05$	$\alpha=0.05$	$\alpha=0.05$		1-	1-	1-	1-
	$\alpha=0.05$	$\alpha=0.05$	$\alpha=0.05$	$\alpha=0.05$										
	1-	1-	1-	1-										

		$\beta=80\%$	$\beta=80\%$	$\beta=80\%$	$\beta=80\%$
	Anticipated incidence of responders in Sham group	25%	20%	20%	20%
	Anticipated incidence of responders in ctDCS group	90%	40%	50%	60%
	Sample size (n of patients)	8 X 2	81 X 2	38 X 2	22 X 2
Numero di centri	<p>>8 (circa 10 pazienti per centro), finora abbiamo ricevuto la disponibilità dei seguenti centri:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Campus Biomedico di Roma (Assenza/Di Lazzaro) 2. Ospedale San Raffaele Milano (Leocani) 3. U.O. di Neurologia di Firenze dell'Azienda USL Toscana-Centro (Cincotta) 4. Univ. Sapienza Umberto I di Roma (Mecarelli/Pulitano), 5. Federico II Napoli (Dubbioso, Manganelli, Coppola) 6. Besta Milano (Casazza/Franceschetti/Devigili) <p>Centro coordinatore: Università Campus Biomedico di Roma Sperimentatore Principale: dr. Giovanni Assenza</p>				
Assegnazione al trattamento	Randomizzazione centralizzata 1:1				
Disegno dello studio					
<ul style="list-style-type: none"> ▪ screening dei criteri di inclusione ed esclusione ▪ firma del consenso informato ▪ esecuzione di EEG basale ▪ Assegnazione randomizzata a CtDCS vs sham-tDCS ▪ Sessioni di stimolazione ▪ Follow up clinico ed EEG ▪ Durata dello studio: 14 settimane (per ciascun paziente) 					
Trattamento con tDCS	<p>Una corrente elettrica di 1mA sviluppata da uno stimolatore tDCS viene applicata per 20 minuti/die per 5 giorni consecutivi, poi due giorni di stop e poi altri 5 giorni di stimolazione tramite un paio di elettrodi (7x5cm) posti in base al sistema di posizionamento 10-20 previsto per l'EEG.</p> <p>L'elettrodo catodico viene posto sul focus epilettico identificato dalla concordanza clinico-elettroencefalografica un EEG standard; l'anodo viene posto sulla regione corrispettiva controlaterale.</p> <p>Nella fase di inizio e fine dell'applicazione della corrente il paziente avverte una sensazione di prurito che verrà riprodotta anche nelle sedute di sham-tDCS per garantire che la procedura venga fatta in cieco (accensione per i primi 30" e per gli ultimi 30").</p>				
Valutazione clinica e di EEG	<p>Numero sperimentatori per centro: ≥ 2 (≥ 1 clinico, ≥ 1 stimolatore)</p> <p>Numero di visite ad opera del clinico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Visita preliminare (visita 1, il giorno della stimolazione, raccolta del consenso informato, raccolta del numero di crisi nei 3 mesi precedenti e in particolare delle due settimane precedenti, Elettroencefalogramma con 19 canali con ECG e EOG durata 1 ora). 2. Visita di fine stimolazioni (visita 2, ultimo giorno stimolazione, Elettroencefalogramma con 19 canali con ECG e EOG durata 1 ora) 				

	<p>3. Visita di follow-up a due settimane (visita 3)</p> <p>4. Visita di follow-up a 3 mesi (visita 4)</p> <p>Ogni visita prevede la revisione del diario delle crisi, gli eventuali eventi avversi e le scale comportamentali (v. sotto).</p> <p>Lo sperimentatore clinico effettua la valutazione clinica e dell'EEG in cieco e decide il posizionamento degli elettrodi.</p> <p>Lo sperimentatore stimolatore raccoglie gli eventuali eventi avversi delle stimolazioni ogni giorno di stimolazione</p>
Variabili comportamentali	<p>Ad ogni visita clinica saranno somministrate le seguenti scale cliniche:</p> <p>Sonnolenza: Stanford sleepiness scale e Epworth Sleepiness scale</p> <p>Depressione: Beck depression Inventory scale II</p> <p>Qualità di vita: Qolie-31</p>
Analisi statistica	
<p>SPSS versione 17.</p> <p>Analisi statistica delle variabili in oggetto:</p> <p>Endpoint primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numero di crisi nelle 2 settimane precedenti vs le 2 settimane di stimolazione vs 2 settimane post-stimolazione (modello lineare generalizzato con i fattori TIME (pre-vs durante vs post-) e STIMOLAZIONE (ctdcs vs Sham) <p>Endpoint secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numero di crisi nei 3 mesi precedenti vs crisi nei 3 mesi successivi (modello lineare generalizzato con i fattori TIME (pre-vs post-) e STIMOLAZIONE (Ctdcs vs Sham) • Numero di anomalie EEG pre- vs post- stimolazione (modello lineare generalizzato con i fattori TIME (pre-vs post-) e STIMOLAZIONE (Ctdcs vs Sham) • I punteggi delle scale cliniche ((modello lineare generalizzato con i fattori TIME (visita 1 vs 2- vs 3 vs 4) e STIMOLAZIONE (Ctdcs vs Sham) 	

Referenze

- Assenza G, Campana C, Assenza F, Pellegrino G, Di Pino G, Fabrizio E, Fini R, Tombini M, Di Lazzaro V. Cathodal transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy: A sham controlled study. *Brain Stimul.* 2017 Mar - Apr;10(2):333-335. doi: 10.1016/j.brs.2016.12.005.
- Lee KJ, Shon YM, Cho CB. Long-term outcome of anterior thalamic nucleus stimulation for intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012;90:379–85. doi:10.1159/000339991.
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002;125:2238–47. doi:10.1093/brain/awf238.

- Hamer HM, Reis J, Mueller H-H, Knake S, Overhof M, Oertel WH, et al. Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area--a TMS study. *Brain* 2005;128:811–8. doi:10.1093/brain/awh398.
- Orosz I, McCormick D, Zamponi N, Varadkar S, Feucht M, Parain D, Griens R, Vallée L, Boon P, Rittey C, Jayewardene AK, Bunker M, Arzimanoglou A, Lagae L. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1576-84. doi: 10.1111/epi.12762. Epub 2014 Sep 17.