

PROTOCOLLO DI STUDIO

Titolo:

STUDIO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE SUI PREDITTORI DELLA QUALITÀ DELLA VITA NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E NEI LORO FAMILIARI

Promotore:

Fondazione LIMPE per il Parkinson ONLUS

Centro Coordinatore:

IRCCS Ospedale S. Camillo
Venezia

Responsabile:

Angelo Antonini

Premesse

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa ad andamento progressivo, caratterizzata da sintomi motori (la lentezza nell'esecuzione dei movimenti volontari, la rigidità e il tremore) e non motori (il dolore, i disturbi del sonno, i disturbi del tono dell'umore). Sia i sintomi motori che quelli non motori determinano una progressiva perdita di autonomia del paziente e influiscono negativamente sulla qualità di vita dei pazienti. Nel caso dei *caregiver* (le persone che assistono giornalmente il paziente) prendersi cura di un partner o di un membro della famiglia con una malattia neurologica cronica progressiva ha un impatto negativo sugli aspetti fisici, emotivi e psicosociali della persona e, conseguentemente, anche sulla qualità della vita. Sia i pazienti con malattia di Parkinson che le persone che li assistono hanno pertanto una qualità di vita inferiore rispetto alla popolazione di controllo. Lo stress per i caregiver deriva anche dalla necessità di sostenere il peso economico legato alla patologia, poiché una percentuale elevata dei costi è a carico dalle famiglie stesse.

Per il paziente Parkinson, da un punto di vista emotivo, i momenti più difficili sono la fase di esordio della malattia, quando viene comunicata la diagnosi, e quella più avanzata, quando compaiono le fluttuazioni motorie e i movimenti involontari che causano una grave disabilità e compromettono la qualità della vita del paziente. Un'adeguata gestione delle fluttuazioni motorie e delle discinesie è essenziale per mantenere una soddisfacente qualità della vita, anche nelle fasi avanzate della malattia.

Questo progetto si pone due obiettivi:

- 1) di valutare i fattori della malattia che sono associati allo stress nei pazienti parkinsoniani sia in fase di malattia iniziale che avanzata. Nella malattia di Parkinson i disturbi dell'affettività (ansia e depressione), il dolore e i disturbi della sfera cognitiva e autonoma contribuiscono al deterioramento della qualità di vita, sin dalle prime fasi della malattia.
- 2) di valutare quanto il carico assistenziale influenza la qualità della vita dei *caregiver*. Tali variabili sono stati analizzate in un numero limitato di studi, nonostante la rilevanza del problema e l'impatto sociale.

In questo studio ci prefiggiamo, pertanto, di rilevare, attraverso una valutazione trasversale osservazionale, le caratteristiche motorie e non motorie della malattia in pazienti nelle diverse fasi della malattia inclusa la fase avanzata dove si presentano fluttuazioni della funzione motoria, utilizzando scale di valutazione cliniche dedicate. In entrambe le popolazioni, sarà valutato il carico di lavoro, lo stress e la qualità della vita dei *caregiver*.

La nostra ipotesi è che i disturbi dell'affettività (ansia e depressione), il dolore e i disturbi della sfera cognitiva e autonoma contribuiscono al deterioramento della qualità di vita, sin dalle prime fasi della malattia. Saranno rilevati, attraverso una valutazione trasversale osservazionale, le caratteristiche motorie e non motorie della malattia in pazienti di recente diagnosi e, in una seconda coorte, in fase avanzata, con fluttuazioni della funzione motoria, utilizzando scale di valutazione cliniche dedicate.

Obiettivi dello Studio

Gli obiettivi primari dello studio sono due:

- Determinare quanto la qualità di vita nel paziente (endpoint primario PDQ-39) sia dipendente da variabili che esprimono lo stato motorio e non-motorio del paziente (scale NMSS, CSPCS, BDI, STAI, MoCA, MDS-UPDRS III e IV)
- Determinare quanto la qualità di vita del caregiver (persone che assistono i pazienti) (end-point primario PDQ-39) sia dipendente dal carico assistenziale (Zarit-Burden interview) e da variabili quali la concomitante presenza nel caregiver di disturbi dell'affettività, cognitivi e non-motori (NMSS, CSPCS, BDI, STAI, MoCA).

Obiettivo secondario è la valutazione dei cambiamenti della qualità di vita prospettivamente nel corso di 12 mesi e la sua relazione con i cambiamenti nelle scale motorie e non motorie nel paziente e nel carico assistenziale nei caregiver.

Disegno dello Studio

Studio osservazionale di coorte.

T0 – Settembre 2014 - Aprile 2015: elaborazione del progetto, attivazione del progetto con il Comitato Etico del Centro Coordinatore, approvazione dei Comitati Etici dei centri partecipanti

T1 – Maggio 2015 - Luglio 2015: raccolta dati, preparazione del data base e coordinamento dei centri partecipanti, inserimento dati I visita

T2 – Novembre 2015 - Luglio 2016: controllo a 6-12 mesi e inserimento dati II visita

T3 – Agosto 2016 - Novembre 2016: analisi statistica, riunioni scientifiche per presentazione dei risultati, comunicazione dei dati.

Casistica

Saranno complessivamente inclusi nello studio **500** pazienti e **500** familiari e/o caregiver, afferenti a 80 Centri Italiani per la Malattia di Parkinson (identificati dalla Fondazione LIMPE per il Parkinson ONLUS), per ciascun centro parteciperanno 12 pazienti (6 iniziali con meno di 3 anni dall'esordio motorio della malattia e 6 avanzati con fluttuazioni della funzione motoria) e 12 familiari possibilmente abbinati per sesso ed età.

Il campione è stato dimensionato come da studi precedenti a livello nazionale che hanno mostrato significative differenze nella scala di qualità di vita (PDQ-39) di circa il 20% in conseguenza della presenza di specifici disturbi non-motori (vedi bibliografia studio PRIAMO). Inoltre come in altri studi multicentrici osservazionali italiani coordinati dallo stesso sperimentatore si è voluta garantire una adeguata rappresentazione geografica del territorio con presenza di centri sia accademici che ospedalieri. " Con 500 pazienti circa, 10 covariate, errore di primo tipo del 5% e effect size 0.05, la potenza è del 90%. (<http://danielsoper.com/statcalc3/calc.aspx?id=1>)

I pazienti saranno valutati, entro 3 mesi dall'inizio dello studio, secondo i seguenti criteri:

1. Diagnosi di MP secondo i criteri della United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank;
2. Storia di malattia non superiore ai 3 anni per i pazienti iniziali e di almeno 5 anni per quelli fluttuanti;
3. Stadio di malattia ≤ 4 in on terapia secondo la scala Hoehn & Yahr
4. Nessuna restrizione legata alla terapia in atto.

Saranno esclusi i pazienti con: parkinsonismi atipici o secondari, altre patologie neurologiche, evidenti deficit comunicativi e del visus, disfunzioni labirintiche, rilevanti disturbi cardiovascolari o muscolo scheletrici limitanti la deambulazione o l'equilibrio.

Protocollo di valutazione

Per ogni paziente affetto da malattia di Parkinson che parteciperà allo studio saranno raccolti i seguenti dati:

- Anagrafica
- Anamnesi generale medica
- Anamnesi farmacologica
- Scala per i sintomi non-motori: Non-Motor Symptom Scale Score (NMSS)
- Test per depressione e ansia: BDI e state-trait anxiety inventory (STAI)
- Chaudhuri-Schapira Pain Classification Scale (CSPCS)
- Funzioni cognitive: MoCA
- PDQ-39

Per ogni *caregiver*/familiare del paziente parkinsoniano saranno raccolti i seguenti dati:

- Dati anagrafici
- Anamnesi generale medica con particolare riferimento ai disturbi articolari
- Scala per i sintomi non-motori: Non-Motor Symptom Scale Score (NMSS)
- Test depressione e ansia: BDI e state-trait anxiety inventory (STAI)
- Chaudhuri-Schapira Pain Classification Scale (CSPCS)

- Funzioni cognitive: MoCA
- Zarit-Burden Interview
- PDQ-39

Analisi dei dati

Nei pazienti con Parkinson e nei *caregiver* verrà calcolata la media (e la deviazione standard) per ciascuna delle scale specifiche considerate al basale ed alla valutazione T1.

Allo scopo di identificare quali variabili concomitanti influenzano la qualità della vita, saranno utilizzati dei modelli di regressione lineare multipla (modelli lineari normali e/o modelli lineari generalizzati).

Obbiettivi primario:

Per l'obiettivo 1, un modello di regressione lineare multipla valuterà la dipendenza della scala della qualità di vita (PDQ-39) dai valori delle variabili concomitanti NMSS, CSPCS, BDI, STAI, MoCA, così come dallo score della MDS-UPDRS III e IV nella popolazione di pazienti in toto.

Per l'obiettivo 2, riguardante i *caregiver* (persone che assistono i pazienti), attraverso un modello di regressione lineare multipla saranno messe in relazione la scala della qualità di vita (PDQ-39) con la variabile concomitante Zarit-Burden interview, oltre alle scale NMSS, CSPCS, BDI, STAI, MoCA.

Obiettivo secondario: per ciascuna scala sarà calcolata la differenza tra i valori della valutazione ai tempi T0 e T1. A seconda dell'esito del test di normalità di Shapiro-Wilk, sarà utilizzato il test t (o, in alternativa, il test di Wilcoxon) per dati appaiati per confrontare i valori della valutazione ai due tempi. Sarà valutata attraverso un modello di regressione lineare multipla la dipendenza della differenza di cambiamento nella scala PDQ39 dalle differenze nelle altre scale sopra indicate. Tale analisi sarà condotta separatamente nei pazienti e nei *caregiver*.

Bibliografia

Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Barone P; PRIAMO study group. The PRIAMO study: background, methods and recruitment. *Neurol Sci.* 2008 Apr;29(2):61-5.

Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al.; PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease *Mov Disord.* 2009 Aug 15;24(11):1641-9

Antonini A, Barone P, Marconi R, et al. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life. *J Neurol.* 2012 Dec;259(12):2621-31.

Tinazzi M, Abbruzzese G, Antonini A, et al. Reasons driving treatment modification in Parkinson's disease: results from the cross-sectional phase of the REASON study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Dec;19(12):1130-5

Beiske, A. G., et al. "Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics." *Pain* 141.1 (2009): 173-177.

Chaudhuri, K., and Anthony HV Schapira. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology* 8.5 (2009): 464-474.

Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology* 1986;36(11):1528-30.

Antonini A, Albin RL. Dopaminergic treatment and nonmotor features of Parkinson disease: the horse lives. *Neurology* 2013;80:784-5

Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? *Mov Disord* 2011;26:2110-3.

Steiger M, Wong S, Crossley J, Fletcher N, Baker G, Wiesmann U. Are there non-motor symptoms specific to Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:e2

Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord [Internet]*. 2011 Feb 15 [cited 2014];26(3):399-406

Müller B, Assmus J, Herlofson K, Larsen JP, Tysnes O-B. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord [Internet]*. Elsevier Ltd; 2013 Nov [cited 2014];19(11):1027-1032

Peto, V., Jenkinson, C., Fitzpatrick, (1998). PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures, *J Neurol*. 1998 May;245 Suppl 1:S10-4.

Lipnicki DM, Sachdev PS, Crawford J, et al. Risk factors for late-life cognitive decline and variation with age and sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS One [Internet]*. 2013 Jan [cited 2014];8(6):e65841