

## **TRIAL CLINICO CONTROLLATO SULL'EFFICACIA DELLA TERAPIA CON ACIDO ASCORBICO NELLE PERSONE CON CMT1A (CMT-TRIAAL)**

Centro Promotore e Coordinatore: Istituto Nazionale Neurologico C. Besta, Milano  
Ente Finanziatore: Fondazione Telethon

### **Gentile Signora, Egregio Signore**

In otto Istituti Scientifici e Cliniche Universitarie Italiane è in programma una ricerca medico - scientifica multicentrica che si propone di verificare l'efficacia della terapia con Acido Ascorbico (AA) nel migliorare il decorso della malattia di Charcot -Marie -Tooth tipo 1A (CMT1A).

Il titolo dello studio è TRIAL RANDOMIZZATO CONTROLLATO MULTICENTRICO IN DOPPIO CIECO CON ACIDO ASCORBICO VERSO PLACEBO NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1A (CMT-TRIAAL: CMT - TRial Italiano con Acido Ascorbico Long-term).

Per svolgere tale ricerca abbiamo bisogno della collaborazione e della disponibilità di persone che, come Lei, soddisfano i requisiti scientifici idonei alla valutazione che sarà eseguita. Per questo Le proponiamo di partecipare alla ricerca stessa.

Prima che Lei prenda la decisione di accettare o rifiutare di partecipare, La preghiamo di leggere con attenzione queste pagine. Qualora non avesse ben compreso o avesse bisogno d'ulteriori precisazioni, non esiti a chiedere chiarimenti al neurologo responsabile della ricerca nell'Ospedale di riferimento.

Prima di decidere, qualora lo desiderasse, può chiedere parere sia ai Suoi familiari che al Suo medico di base.

**La malattia di Charcot-Marie-Tooth** (CMT) è la più diffusa malattia neuromuscolare ereditaria; è stimato che da 17 a 41 persone ogni 100.000 abbiano la malattia.

La CMT1A è la forma più diffusa di tutte le CMT (una persona ogni 5.000 ha questa malattia); è una neuropatia di tipo demielinizzante (vi è in altre parole una perdita di mielina, il rivestimento grasso dei nervi che funge da isolante), e dal punto di vista genetico è dovuta ad una duplicazione nella regione 11.2 del cromosoma 17. Tale regione contiene il gene che codifica per la proteina mielinica periferica 22 (PMP22). La PMP22, localizzata nel rivestimento mielinico dei nervi periferici, ha un ruolo fondamentale nella formazione e nel mantenimento della mielina, e probabilmente regola crescita e forma delle cellule. Nella persona con CMT1A, a causa della duplicazione presente nel cromosoma 17, la PMP22 è prodotta in quantità eccessiva e ciò provoca la neuropatia.

**Terapie.** Ad oggi non disponiamo di terapie farmacologiche per nessuna forma di CMT, e gli unici trattamenti possibili sono fisioterapia e correzione chirurgica delle deformazioni ossee e delle retrazioni tendinee.

Recentemente, Passage e coautori (Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Med 10: 396-401; 2004) hanno dimostrato come la terapia cronica con AA, più noto come Vitamina C, sia efficace nel modello animale della CMT1A. Non solo l'AA è stato in grado di migliorare la forza, ma nelle fibre nervose si è osservato un aumento dello spessore del rivestimento mielinico periferico, rispetto agli animali non trattati.

Gli studi in vitro hanno del resto accertato che l'AA favorisce la mielinizzazione.

**Scopo della ricerca** è valutare l'efficacia della terapia cronica con AA nelle persone con diagnosi accertata di CMT1A. L'AA ha un ampio impiego nell'uomo. Trattandosi di una vitamina il profilo di tollerabilità è buono, e gli effetti collaterali sono limitati. Al fine di verificare l'azione terapeutica dell'AA in modo rigoroso è necessario procedere mediante un trial terapeutico

randomizzato controllato in doppio cieco. La durata dello studio è di due anni, ed il numero di persone previste non inferiore a 202.

### **Procedure dello studio**

Nel caso Lei acconsenta a partecipare a questa ricerca, Le sarà chiesto di leggere attentamente e firmare questo modulo di consenso informato.

Il disegno sperimentale di questa ricerca prevede che solo un gruppo di pazienti riceva la terapia con AA mentre l'altro gruppo riceverà una terapia apparentemente identica (compresse identiche, da assumere nello stesso modo) ma prive di effetti farmacologici (*placebo*). Si ricorda che in linea di principio i pazienti che ricevono il placebo non possono essere privati di terapie efficaci se disponibili e non possono essere trattati con placebo se ciò comporta sofferenza, prolungamento della malattia o aumentato rischio. Nel nostro caso non sappiamo se l'AA sia più efficace del placebo nelle persone con CMT1A, ed è per questa ragione che Le è stato chiesto di partecipare a questo studio.

Si tratta di uno studio di tipo *randomizzato*, pertanto l'assegnazione ad uno dei due trattamenti (AA o placebo) avverrà in modo casuale, non influenzabile dalle preferenze del medico, del paziente o da altri fattori. Ogni paziente avrà una probabilità identica di ricevere AA o placebo. Infine, si tratta di uno studio *in doppio cieco*, pertanto né il paziente né il medico ricercatore saranno a conoscenza per tutta la durata dello studio di quale trattamento (AA o placebo) abbia ricevuto il paziente. Solo in caso di reale necessità per il paziente, ed in qualsiasi momento ciò si renda necessario, sarà possibile sapere quale trattamento è stato somministrato.

La randomizzazione, il confronto del trattamento in studio con placebo, e la cecità sono requisiti essenziali affinché i risultati dello studio siano dotati di validità scientifica.

La ricerca durerà due anni. Ogni paziente effettuerà sei visite: una per verificare l'idoneità a partecipare allo studio (visita di screening), una all'inizio dello studio, e le altre dopo 6, 12, 18 e 24 mesi. Tali visite avverranno sia con il suo neurologo curante che con un medico esaminatore, presso questo ospedale.

Durante la visita di screening saranno eseguiti: a) raccolta della storia clinica (anche per verificare che siano soddisfatti i requisiti necessari alla partecipazione allo studio e non vi siano controindicazioni); b) esami del sangue e delle urine per verificare che non vi siano controindicazioni all'assunzione di AA (calcolosi renale, eccesso di ferro nell'organismo; esami previsti = emocromo, glicemia, azotemia, creatininemia, transaminasi, sideremia, transferrinemia, ferritina, uricemia, TSH, FT3, FT4, elettroforesi, vitamina B12, anticorpi anti-HCV, esame urine con analisi del sedimento); c) solo nel caso in cui non sia stata mai effettuata l'analisi genetica per la ricerca della duplicazione associata alla CMT1A, prelievo ematico per effettuare tale analisi.

Durante la prima visita saranno eseguiti: a) aggiornamento delle informazioni cliniche e visita medica; b) prelievo del sangue per dosare l'AA; c) valutazioni mediche cliniche necessarie per compilare le scale previste nello studio; d) esame elettromiografico con determinazione delle velocità di conduzione nervose motorie e sensitive; e) solo per i pazienti consenzienti (con consenso informato a parte) piccola biopsia cutanea a livello di un dito.

Nelle visite successive (previste ogni 6 mesi sino al termine dei due anni di studio) saranno eseguiti: a) aggiornamento delle informazioni cliniche; b) prelievo del sangue per dosare l'AA e, dopo 6-12-24 mesi dall'inizio dello studio, gli esami del sangue di controllo; c) valutazioni mediche cliniche necessarie per compilare le scale previste nello studio; d) esame elettromiografico con determinazione delle velocità di conduzione nervose motorie e sensitive. La biopsia cutanea sarà ripetuta (per i pazienti consenzienti) dopo 24 mesi dall'inizio dello studio.

Durante i due anni della Sua partecipazione allo studio le sarà chiesto di non modificare significativamente la sua dieta, né assumere AA o partecipare a sperimentazioni farmacologiche. Ciò è necessario per meglio verificare l'effetto del programma di trattamento.

### **Indagini clinico-strumentali previste.**

1) Valutazione clinica per misurare:

- a) la funzionalità degli arti superiori e inferiori (overall neuropathy limitations scale ONLS);
- b) il tempo impiegato a camminare per 10 metri (10 metre timed walk test);
- c) il tempo impiegato ad introdurre ed estrarre da appositi buchi 9 piccoli pioli (9-hole-peg test);
- d) la forza prodotta da 4 movimenti misurata mediante un dinamometro. I movimenti sono: chiusura della mano, pinza della mano, flessione dorsale e plantare del piede;
- e) segni e sintomi sensitivi e motori degli arti (CMT Neuropathy Score).

Le verranno inoltre consegnati: un questionario da compilare che riguarda la qualità della sua vita rispetto al suo stato di salute (SF-36); una scheda con una linea graduata ("termometro" o analogo visivo) su cui riportare la gravità dei suoi disturbi sensitivi (dolore, se presente) e di fatica. Il tempo necessario per la compilazione del questionario e della scheda è di circa 10 minuti.

2) Esame elettromiografico (tempo previsto circa 15-20 minuti), con misurazione delle conduzioni di 3 nervi motori (due dell'arto superiore e uno dell'arto inferiore) e di un nervo sensitivo della mano. L'esame non prevede l'impiego di aghi ma solo di elettrodi di superficie, è lievemente fastidioso perché richiede la somministrazione di scosse elettriche di piccola intensità per eccitare i nervi e registrarne la risposta.

3) Biopsia di cute (per i pazienti che firmeranno l'apposito consenso informato). Consiste nel prelievo di un piccolo frammento di cute di 2-3 mm di diametro, che viene effettuato previa disinfezione e iniezione nella cute di anestetico locale (lidocaina). Il prelievo di cute avviene a livello della falange distale del dito mignolo o della falange prossimale del dito indice di una mano. La sede del prelievo viene poi compressa per garantire una buona emostasi, medicata con pomata antibiotica, e coperta mediante cerotto protettivo da tenere per alcuni giorni. Le sarà richiesto di mantenere la sede della biopsia asciutta e protetta da cerotto per qualche giorno. Il prelievo lascia una piccola cicatrice che spesso non è più visibile dopo alcune settimane. Le complicanze prevedibili (che non abbiamo mai riscontrato nella nostra esperienza) sono teoricamente costituite da infezioni, difficoltà di cicatrizzazione, sanguinamento protratto. Controindicazioni alla biopsia di cute sono: allergia alla lidocaina, disturbi della coagulazione o infezioni cutanee.

La biopsia serve a misurare la quantità di proteina PMP22 (quella presente in eccesso nella sua neuropatia) nelle piccole fibre nervose sensitive nella cute e verificare se il trattamento modifica tale quantità. Il suo eventuale rifiuto di effettuare la biopsia di cute non pregiudica in alcun modo la sua partecipazione allo studio.

4) Prelievo di circa 10 cc di sangue per effettuare i seguenti esami: a) dosaggio dell'AA; b) emocromo; c) sideremia, transferrinemia, ferritina, uricemia; d) valutazione della capacità anti-ossidante del sangue (per valutare gli effetti terapeutici anti-ossidativi dell'AA); e) raccolta di 50 ml di urine per esame standard ed analisi del sedimento.

### **Terapia prevista.**

Dopo la prima visita inizierà il trattamento con l'AA o con il placebo (**1500 mg al giorno suddivisi in due dosi da 500 e 1000 mg**). In entrambi i casi Lei assumerà tre pastiglie al giorno (una a colazione e due a cena) a stomaco pieno per la durata di due anni.

La dose prevista è quella considerata ottimale per ottenere una eventuale risposta terapeutica ed allo stesso tempo sicura rispetto a possibili effetti avversi. Proprio per questo è importante che, nel caso decida di partecipare a questo studio, si attenga allo schema terapeutico previsto evitando ulteriore assunzione della vitamina C in altra forma.

### **Benefici prevedibili della ricerca.**

L'AA ha determinato un miglioramento della neuropatia nei topi. Questo studio vuole verificare se tale beneficio si evidenzia anche nelle persone con CMT1A. In caso di risultato positivo sarà disponibile una terapia efficace; in ogni caso lo studio servirà a creare una rete nazionale di

centri coordinati per la cura della malattia di CMT e per approfondire le conoscenze sulla storia naturale di questa malattia, oltre che per fornire indicazioni su future sperimentazioni cliniche per la CMT.

### **Rischi prevedibili della ricerca.**

L'AA è una Vitamina, una sostanza normalmente presente nell'organismo, che di per sé non è tossica. Se assunta in quantità elevate viene rapidamente eliminata dall'organismo tramite le urine. L'AA aumenta l'eliminazione urinaria di ossalati di calcio, fatto che può favorire la formazione di calcoli in soggetti predisposti. L'AA aumenta lievemente l'assorbimento di ferro per via alimentare. Per tale ragione il trattamento con le dosi previste di AA è prudenzialmente controindicato in soggetti affetti da calcolosi renale e da condizioni di eccesso di ferro nell'organismo (emocromatosi, emosiderosi, talassemia major). Sono previsti appositi controlli durante lo studio ed il trattamento verrà sospeso in caso di riscontro di effetti collaterali significativi.

**Donne e gravidanza.** Sebbene l'AA costituisca un trattamento ben tollerato, non sono noti gli effetti sul concepimento di una terapia cronica con AA in gravidanza. Pertanto le donne in età fertile durante il periodo della ricerca dovranno attuare una contraccezione efficace al fine di evitare di iniziare una gravidanza. Le donne in età fertile non in grado attuare una contraccezione efficace non possono pertanto partecipare alla presente ricerca.

Lo studio è completamente gratuito, non prevede nessun esame diverso da quelli sopra illustrati, in particolare non le sarà richiesto di sottoporsi ad alcun ulteriore esame strumentale, né l'assunzione di altri farmaci.

Le ricordiamo che la Sua partecipazione allo studio è volontaria, ed è necessario il Suo consenso scritto, che tuttavia potrà revocare in qualsiasi momento e per qualsiasi motivo.

Tutela della privacy. Ai sensi dell'articolo 10 della Legge n. 675 del 31/12/1996 sulla tutela delle persone rispetto al trattamento dei dati personali, e successive modifiche ed integrazioni (incluso il D.L. 30 giugno 2003 n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali"), i Suoi dati verranno raccolti ed archiviati su schede che rimarranno riservate. I risultati dello studio a cui partecipa potranno essere pubblicati, ma la Sua identità rimarrà sempre segreta. Il rifiuto di partecipare allo studio non comporterà alcuna modifica nell'attitudine del neurologo curante nei Suoi confronti e le garantirà in ogni caso la migliore assistenza possibile. La informiamo inoltre che lo studio è stato approvato dai Comitati Etici di questo Ospedale e di tutti i centri partecipanti alla ricerca.

Coloro che desiderano partecipare alla sperimentazione devono cercare nell'elenco indicato sotto il Centro cui fare riferimento e contattarlo direttamente.

#### **Milano**

Istituto Nazionale Neurologico "C.Besta" Divisione di Biochimica e Genetica  
Via Celoria 11 - 20133 Milano

**01**

Dr. Davide PAREYSON

Tel. 02- 2394 3001 / 2293 / 2257

Fax 02-2364 236

Dr. Ettore Salsano 022394 2285 Email : [dpareys@istituto-besta.it](mailto:dpareys@istituto-besta.it)

#### **Genova**

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica  
Sezione di Neurologia Università di Genova

**02**

Via Antonio De Toni, 5 - 16132 Genova

Prof. Angelo SCHENONE

Dr.ssa Eleonora Narciso

Tel. 010 353 7075

**Verona**

Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione  
Clinica Neurologica Università di Verona  
Policlinico G.B Rossi  
P.le L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona  
Prof. Nicolò RIZZUTO  
Prof. Gian Maria Fabrizi  
Tel. 045 807 4285

**03****Parma**

Dipartimento di Neuroscienze Sezione di Neurologia Università degli Studi di  
Parma  
Via Gramsci, 14 – 43100 Parma  
Prof. Franco GEMIGNANI E\_mail: [franco.gemignani@unipr.it](mailto:franco.gemignani@unipr.it)  
Dott.sa Francesca Brindani Dott.sa Francesca Vitetta  
Tel. 0521-704112; 0521-704118

**04****Roma**

Dipartimento di Neuroscienze - Istituto di Neurologia  
Università Cattolica del Sacro Cuore Roma  
Largo F. Vito, 1 – 00168 Roma  
Dr. Luca PADUA  
Dr.ssa Costanza Pazzaglia  
Tel. 06 3015 6623

**05****Napoli**

Dipartimento di Scienze Neurologiche – Area Funzionale di Neurofisiopatologia  
Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
Via Pansini, 5 – 80131 Napoli  
Prof. Lucio SANTORO  
Dr. Fiorenzo Manganelli  
Tel. 0817463103 - 081 7462 660  
Email: [lusantor@unina.it](mailto:lusantor@unina.it)

**06****Catanzaro**

Clinica Neurologica - Dipartimento di Scienze Mediche Università degli Studi  
"Magna Grecia" di Catanzaro - U.O. Neurologia – Policlinico Mater Domini  
88100 – GERMANETO di CATANZARO (Catanzaro)  
Prof. Aldo QUATTRONE  
Dr.ssa Paola Valentino  
Tel. 0961/3647268

**07****Messina**

U.O. di Neurobiologia Clinica e Malattie Neuromuscolari  
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino"  
Via Consolare Valerio – 98125 Messina  
Prof. Giuseppe VITA  
Tel. 090 2212 793/ 1  
Dr.ssa Anna Mazzeo  
090 2212 791

**08**