

Progetto Bando Fondazione LICE

Titolo del progetto

Qualità della vita dopo chirurgia della epilessia in età pediatrica in Italia: strumenti di valutazione e predittori clinici, socio-economici ed ambientali.

Tipo di progetto: Ricerca Clinica

Responsabile scientifico: Carmen Barba, Professore Associato Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Firenze; Responsabile Laboratorio Neurofisiologia Clinica, AOU Meyer IRCCS, Firenze

Affiliazione: Centro eccellenza Neuroscienze, AOU Meyer IRCCS, Firenze

Anagrafica dell'Ente ospitante capofila: Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Viale Pieraccini 24 50139 Firenze - Tel. 055 56621, sitoweb: ww.meyer.it; C.F./P.I. 02175680483,

Elenco dei Centri partecipanti: Centro Eccellenza Neuroscienze, AOU Meyer IRCCS, Firenze; Centro Eccellenza Neurochirurgia, AOU Meyer IRCCS, Firenze; Psicometria, Dipartimento NEUROFARBA, Università degli studi di Firenze, Firenze; Statistica Medica, Dipartimento di Statistica, Informatica, Applicazioni 'G. Parenti' (DISIA), Università degli Studi di Firenze, Firenze

Sinossi

Le misure della qualità della vita (QOL) riguardano tre domini interconnessi della vita umana: aspetti fisici, psicologici e sociali. La qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) è una componente della QOL, in quanto percezione del bambino dello stato di salute generale, considerando quindi l'esperienza soggettiva della malattia. Sia la QOL che la HRQOL sono misure di esito chiave per le malattie neurologiche croniche come l'epilessia, specialmente in età pediatrica. I dati disponibili sulla HRQOL nei bambini italiani con epilessia sono limitati poiché la maggior parte degli studi sono stati condotti in adulti o in popolazioni di lingua inglese. Inoltre, l'HRQOL viene comunemente misurata intervistando solo i genitori o i caregiver, perdendo così la percezione soggettiva dei bambini relativa al peso della malattia. Negli ultimi anni c'è stato un crescente interesse per la valutazione della HRQOL dopo chirurgia dell'epilessia, soprattutto in età pediatrica. Tuttavia, gli studi esistenti utilizzano questionari in lingua inglese e forniscono risultati contrastanti sulla correlazione con la libertà da crisi e le variabili cliniche e non cliniche, come i fattori socio-economici ed ambientali. Lo scopo della presente ricerca è quello di misurare la HRQOL nei bambini sottoposti a trattamento chirurgico per l'epilessia utilizzando uno strumento di valutazione della HRQOL selezionato attraverso un processo rigoroso e quindi adattato alla lingua e cultura italiana. La popolazione in studio sarà rappresentata da 270 bambini (4-17 anni) sottoposti a chirurgia della epilessia o in lista di attesa per questo trattamento presso l'AOU Meyer IRCCS di Firenze e dai loro genitori. La HRQOL sarà misurata a confronto in due gruppi di controllo: a) 90 bambini sottoposti a valutazione prechirurgica e poi non operati o perché esclusi dal trattamento o per rifiuto dei genitori e b) 90 bambini sottoposti a interventi neurochirurgici per ragioni non correlate alla epilessia. Inoltre, sarà studiata la correlazione della HRQOL con variabili clinicamente rilevanti come le caratteristiche generali dell'epilessia, le comorbidità (soprattutto cognitive e psichiatriche), il trattamento farmacologico (sia per l'epilessia che per le comorbidità), l'efficacia della chirurgia, eventuali deficit neurologici pregressi o postoperatori, e variabili socio-economiche e ambientali. I risultati attesi sono relativi a: a) disponibilità di uno strumento per la misura della HRQOL nei bambini italiani con epilessia rigoroso e adattato alla lingua e cultura italiana; b) definizione dell'effetto della chirurgia della epilessia e dei suoi risultati sulla qualità della vita; c) identificazione dei fattori sia individuali che contestuali che possono influenzare positivamente o negativamente la HRQOL nei bambini sottoposti a chirurgia della epilessia. Le informazioni derivate dallo studio potrebbero contribuire a ottimizzare il counseling pre-operatorio e gli interventi per migliorare il funzionamento psicosociale in fase post-chirurgica con lo scopo, sul medio termine, di ridurre le limitazioni delle attività sia in ambito scolastico che ludico-sportivo dei bambini operati. Infine, la partecipazione attiva del gruppo di ricerca alla LICE e ad altre reti di ricerca consolidate contribuirà a diffondere i risultati di questo

studio pilota e porrà le basi per uno studio multicentrico italiano sulla HRQOL in chirurgia della epilessia attraverso l'attrazione di fondi su bandi competitivi.

Parole chiave: chirurgia epilessia, qualità della vita, fattori socio-economici, bambini, ambiente

Razionale

La qualità della vita (QOL) è una realtà multidimensionale che può essere influenzata dai tre domini interconnessi della vita umana: aspetti fisici, psicologici e sociali. La qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) è un componente della QOL. In età pediatrica, è definita come la percezione di un bambino del suo stato di salute generale e, a differenza della QOL, tiene conto dell'esperienza soggettiva della malattia e del suo trattamento.^{1,2} L'HRQOL è riconosciuta come un outcome chiave di qualsiasi malattia cronica³ di cui è fondamentale tenere conto nei piani di trattamento e nelle sperimentazioni cliniche.

Questo si applica particolarmente a disturbi neurologici cronici come l'epilessia^{4,5} con i bambini che rappresentano il 25% dei nuovi casi all'anno.⁶ Rispetto alla popolazione pediatrica generale, i bambini con epilessia sono a più alto rischio di sviluppare problemi cognitivi e comportamentali, soprattutto se le crisi sono resistenti ai farmaci come nel 35% dei soggetti che presentano epilessia nei primi 3 anni di vita.⁷ I bambini con epilessia, in particolare se farmacoresistente, hanno una qualità di vita peggiore rispetto ai loro coetanei, sani o con altre malattie croniche,⁸ a causa del funzionamento psicosociale compromesso, di un rendimento scolastico ridotto, dello stigma sociale e della discriminazione.

La HRQOL è stata misurata nei bambini con epilessia in diversi modi^{9,10} comprese le misure di esito riferite dai pazienti (PROM). Una recente revisione sistematica sugli strumenti HRQOL nei bambini con epilessia¹¹ ha identificato 27 articoli che hanno valutato le proprietà di misurazione di 11 PROM specifici per l'epilessia. La qualità psicometrica di questi strumenti è risultata variabile e, come spesso accade in età pediatrica, alcuni di essi raccolgono informazioni complete solo dai genitori o dai caregiver, mentre altri chiedono anche ai bambini di valutare la propria HRQOL. Questo aspetto merita particolare attenzione quando si misura la HRQOL. Da un lato, l'epilessia può essere associata a problemi cognitivi e comportamentali che influenzano la capacità del paziente di cooperare a qualsiasi compito, come la compilazione di un questionario. D'altra parte, l'HRQOL si riferisce all'esperienza "soggettiva" dei pazienti che viene a mancare quando la valutazione si basa solo sulle risposte dei genitori / caregiver. Un ulteriore problema è rappresentato dal cosiddetto "proxy problem", ovvero un possibile disaccordo tra le risposte ai questionari dei bambini e i dei loro caregiver.⁴ Il problema del proxy è dovuto alla tendenza dei genitori a sottovalutare la percezione dei loro figli, specialmente in domini di vita meno osservabili (ad esempio, il funzionamento emotivo e comportamentale). Pertanto, per valutare l'HRQOL nell'epilessia, alcuni autori hanno ritenuto importante dare ai pazienti pediatrici l'opportunità di valutare il proprio HRQOL insieme ai loro genitori / caregiver. Poiché questo può essere messo in discussione dalla mancanza di cooperazione di un certo numero di bambini con epilessia, altri ricercatori hanno preferito raccogliere informazioni solo dai genitori¹². In linea con questi due approcci e sulla base della revisione sopra menzionata, due scale sembrano avere le migliori proprietà psicometriche: la misura della qualità della vita correlata alla salute per i bambini con epilessia (CHEQoL),¹³ che ha versioni riportate sia dal bambino che dai genitori, e la qualità della vita nell'epilessia infantile (QOLCE),¹² che è un questionario rivolto solo ai genitori. Tuttavia, entrambi sono disponibili solo in inglese, quindi non possono essere utilizzati in madrelingua non inglesi.

Negli ultimi anni c'è stato un crescente interesse per la valutazione della HRQOL dopo chirurgia dell'epilessia in età pediatrica. La chirurgia rappresenta un trattamento efficace della epilessia farmacoresistente nel 51%–76 % dei casi,¹⁴ ma è ampiamente sottoutilizzata per molteplici ragioni in parte legate a mancanza di conoscenza o errata percezione dei risultati chirurgici, delle complicanze o incertezze sull'outcome cognitivo-comportamentale da parte dei genitori ed in parte

ad aspetti psico-sociali o caratteristiche cliniche del paziente o errata comunicazione da parte dei medici.^{15,16} Gli studi di qualità della vita potrebbero implementare il counseling in fase pre-operatoria nel valutare se i risultati attesi dopo l'intervento chirurgico, cioè la libertà dalle crisi, bilancino i rischi di nuovi deficit postoperatori e di possibile peggioramento cognitivo.¹⁷ Tuttavia, gli studi esistenti di HRQOL dopo chirurgia dell'epilessia pediatrica utilizzano questionari in lingua inglese e forniscono risultati contrastanti sulla correlazione con la libertà da crisi e variabili cliniche e non cliniche, come i fattori socio-economici.^{10,18} In particolare, nello studio prospettico condotto da Widjaja e colleghi¹⁸ in Canada si è evidenziata una migliore HRQOL nei soggetti liberi da crisi dopo l'intervento ma solo nella sfera sociale e non in quella del funzionamento cognitivo, emotivo o fisico.

In generale, vi è quindi la necessità di misurare l'interazione di HRQOL con variabili di esito sia cliniche che non cliniche.⁵ Fattori clinici quali la gravità delle sindromi epilettiche, la comorbidità per problemi cognitivi e comportamentali,¹⁰ i disturbi del sonno¹⁹ e le disabilità motorie possono avere un impatto significativo sulle conseguenze dell'epilessia, come pure l'eziologia ed il tipo di trattamento (cioè medico vs chirurgico) con la sua efficacia e gli effetti avversi.²⁰ Tra le variabili non cliniche rivestono particolare rilevanza fattori socio-economici ed ambientali. Le caratteristiche familiari possono essere esplorate da un punto di vista socio-economico (ad esempio, livello di istruzione dei membri della famiglia, reddito familiare, rete sociale) e psicologico (ad esempio, il benessere psicologico è ampiamente riconosciuto come una risorsa nel far fronte alle malattie croniche). Inoltre, gli individui che vivono con l'epilessia e le loro famiglie devono sostenere elevati oneri economici per l'accesso ai sistemi sanitari, soprattutto in alcune nazioni.²¹ La povertà esercita la sua azione a livello ecologico e non solo individuale; le persone che vivono in una area povera hanno esiti di salute peggiori rispetto a quelli che vivono in una area non svantaggiata. Questo è il cosiddetto "effetto contestuale".²² Infine, vi è una crescente evidenza che l'epilessia sia tra le malattie neurologiche influenzate negativamente dai cambiamenti climatici,²³ in particolare in termini di deterioramento del controllo delle crisi e peggioramento delle comorbidità neurologiche, cerebrovascolari o cardiovascolari.

Obiettivi

Obiettivo 1:

Identificare lo strumento migliore per misurare la HRQOL nei bambini sottoposti a chirurgia della epilessia e adattarlo alla lingua e cultura italiana.

Obiettivo 2:

Misurare la HRQOL in pazienti sottoposti a chirurgia della epilessia e valutare i fattori clinici e non clinici che possono influenzarla, a confronto con un gruppo di controllo di soggetti sottoposti a valutazione prechirurgica ma non operati e un gruppo di controllo di soggetti sottoposti ad intervento neurochirurgico a livello encefalico per cause non legate ad epilessia.

Piano sperimentale

Si tratta di uno studio osservazionale monocentrico controllato.

Il progetto durerà 24 mesi. Le attività di ricerca principali sono organizzate in 3 WorkPackage interconnessi (WP1-WP3, allegato 1) e 4 Unità operative.

La UO capofila (UO1) sarà il Centro Eccellenza Neuroscienze dell'AOU Meyer IRCCS (PI, Prof.ssa Carmen Barba) in collaborazione con il Centro Eccellenza Neurochirurgia della stessa AOU (Prof. Flavio Giordano, UO2), il Dipartimento NEUROFARBA, Unità di Psicometria (Prof.ssa Francesca Chiesi UO3) ed il Dipartimento di Statistica, Informatica, Applicazioni 'G. Parenti' (DISIA, dott.ssa Laura Grisotto, UO4) dell'Università degli studi di Firenze.

Lo sviluppo delle attività del progetto è descritto nel GANTT (allegato 2).

Le tappe del progetto sono definite come segue:

M2: approvazione Comitato Etico Pediatrico della Regione Toscana.

M5: Completamento della ricerca bibliografica e della selezione dello strumento di misura qualità della vita.

M9: Adattamento alla lingua e cultura italiana dello strumento selezionato; inizio preparazione del primo manoscritto

M22: Completamento della misura della HRQOL nelle popolazioni in studio e di controllo.

M24: Completamento della analisi statistica. Inizio preparazione del secondo manoscritto e disseminazione attraverso congressi e convegni.

Workpackage 1 (UO1, UO3, UO4)

Questo workpackage affronterà l'obiettivo 1 della presente proposta.

In primo luogo, eseguiremo una ricerca bibliografica su database appropriati utilizzando stringhe di ricerca predefinite. Quindi, attraverso la lista di controllo degli standard basati sul consenso per la selezione degli strumenti di misurazione della salute (COSMIN)²⁴ che fornisce linee guida per condurre revisioni sistematiche sui PROM, aggiorneremo la revisione sistematica effettuata da Crudgington et al., (2020) con due obiettivi specifici: a) identificare lo strumento con migliori proprietà psicometriche, e b) tenere conto della possibilità, in relazione all'età e alle competenze del paziente, di raccogliere informazioni sia dai caregiver che dai bambini. In particolare, personale qualificato (neurologi, epidemiologi, psicologi), con esperienza nel campo della HRQOL e dell'epilessia, estrarrà dati descrittivi sulle proprietà di misura da articoli selezionati seguendo la checklist COSMIN, includendo informazioni sull'ampiezza del campione, validità di contenuto, validità di costrutto (fattoriale ed esterna) e di criterio, attendibilità (coerenza interna e affidabilità test-retest)). Lo strumento selezionato sarà poi sottoposto a un processo di adattamento per accertare se la scala mantiene le sue proprietà originali una volta tradotta in italiano e utilizzata in un diverso contesto educativo/culturale/sanitario.

Per l'adattamento dello strumento HRQOL selezionato, sono previste le seguenti fasi dello studio:

- a) *Traduzione*²⁵: la versione inglese sarà sottoposta a un processo di valutazione standard di traduzione in italiano da parte di due persone con elevata conoscenza dell'inglese e dell'italiano per mantenere la complessità lessicale di ciascuna voce. Successivamente, un terzo individuo bilingue esperto in traduzioni di prova eseguirà la traduzione a ritroso dall'italiano all'inglese. I singoli item dello strumento di misura della HRQOL saranno poi esaminati in maniera appaiata da un esperto in materia che parli correntemente inglese e italiano per garantire che il contenuto della versione italiana tradotta sia coerente con quella inglese.
- b) *Test pilota della versione pre-finale della scala italiana*: Il test pilota prevede la somministrazione del questionario ad un campione di 20 coppie (ottimale da 10 a 40, genitore/figlio con epilessia) reclutate presso l'AOU Meyer. L'obiettivo è esplorare la chiarezza e l'adeguatezza di ciascuna domanda. Ad ogni partecipante verrà chiesto di valutare le istruzioni e le domande utilizzando una scala dicotomica (chiara/non chiara; adatta/non adatta). Le domande non chiare o non adatte per almeno il 20% del campione saranno rivalutate. I partecipanti potranno anche fornire suggerimenti su come riscrivere le affermazioni per rendere il linguaggio più chiaro ed eliminare/modificare domande ritenute non adatte.
- c) *Validità del contenuto*: la scala sarà quindi presentata a un gruppo di 30 esperti chiedendo loro di valutare la pertinenza di ciascuna domanda²⁶ e quelle che non raggiungono gli standard richiesti saranno riviste e rivalutate per raggiungere una buona validità di contenuto. A seguito di queste analisi, si otterrà la versione finale della scala e saranno preparate sia la versione cartacea che quella web-based.²⁷
- d) *Analisi psicometrica*: Lo strumento di misura della HRQOL sarà testato su un campione di genitori di bambini con epilessia e, se saranno disponibili versioni parallele dello strumento selezionato e i pazienti saranno in grado di collaborare al compito, sui bambini stessi. La definizione della dimensione del campione sarà basata sulle linee guida COSMIN, e quindi dipenderà dalla lunghezza dello strumento scelto. Il reclutamento sarà effettuato presso l'AOU

Meyer. La valutazione psicometrica comprenderà l'analisi dei singoli item, l'analisi della struttura fattoriale (dimensionalità) attraverso tecniche di analisi fattoriale esplorativa e confermativa, l'analisi dell'affidabilità in termini di coerenza interna (alfa di Cronbach e omega di McDonald's) e di affidabilità test-retest (coefficiente di correlazione intraclasse, ICC) mediante ri-somministrazione del questionario dopo circa 20/30 giorni dal primo test ad un sottogruppo del campione totale. Inoltre, la validità dello strumento sarà valutata in termini di validità di costrutto esterna e di criterio, prendendo in considerazione variabili cliniche come le caratteristiche generali dell'epilessia, la valutazione neurologica e della disabilità, la valutazione cognitiva, le comorbidità psichiatriche, l'outcome chirurgico, i risultati scolastici, la possibilità di praticare sport e altre attività ricreative. L'adattamento in lingua italiana potrebbe richiedere alcune modifiche, al fine di fornire chiare evidenze di validità e affidabilità per la versione italiana. Si valuterà al contempo la possibilità di sviluppare una versione più breve e più semplice dello strumento allo scopo di facilitarne la compilazione e ridurre i tempi di somministrazione.

Workpackage 2 (UOI-O4)

Questo workpackage affronterà l'obiettivo 2 della presente proposta.

In questo workpackage, lo strumento selezionato e adattato alla lingua e cultura italiana per misurare la HRQOL sarà somministrato, a seconda dello strumento scelto e della capacità del paziente di collaborare, sia ai caregiver che ai bambini.

La HRQOL sarà valutata in 2 gruppi di pazienti: 1) bambini (età 4-17 anni) sottoposti a chirurgia dell'epilessia presso l'AOU Meyer prima dell'inizio dello studio, con almeno 1 anno di FU e 2) bambini con intervento programmato da M9 (disponibilità dello strumento) a M16. In questo gruppo di controllo, la misura sarà effettuata prima dell'intervento e a M22, quindi ad un intervallo da 6 a 12 mesi dopo l'intervento a seconda del momento del reclutamento.

Lo stesso strumento sarà somministrato anche a due popolazioni di controllo: a) bambini con epilessia (4-17 anni) sottoposti a valutazione prechirurgica ma non operati o perché esclusi dal trattamento chirurgico (per ragioni funzionali o perché la zona di origine delle crisi era bilaterale, multifocale o non localizzabile con precisione) o i cui genitori lo hanno rifiutato e, b) bambini (4-17 anni) sottoposti ad intervento neurochirurgico a livello encefalico per cause non legate ad epilessia. Criteri di esclusione sia per il gruppo in studio che per i controlli saranno le patologie progressive e specificamente per il gruppo di studio anche le sindromi epilettiche non chirurgiche (metaboliche, neurodegenerative, genetiche ad esclusione del pathway di mTOR e *SLC35A2*) o precedenti interventi di callosotomia o stimolazione vagale.

I pazienti e i genitori saranno reclutati durante le valutazioni di routine dei bambini (in regime di ricovero o ambulatoriale) presso l'AOU Meyer. Qualora le visite in loco non fossero possibili, saranno reclutati durante appuntamenti organizzati tramite la piattaforma software per la telemedicina della Regione Toscana.

La popolazione in studio è calcolata in base: a) al numero di pazienti con epilessia valutati presso l'AOU Meyer ogni anno, b) al numero dei pazienti operati sia per chirurgia per epilessia che per altre patologie encefaliche presso l'AOU Meyer ogni anno e al tasso di reclutamento osservato durante precedenti studi osservazionali condotti presso lo stesso ospedale. Quindi, abbiamo considerato che presso l'AOU Meyer, dal 2008, anno di trasferimento dell'ospedale nella nuova sede, 1) vengono valutati circa 700 bambini con epilessia/anno di cui il 10% entra in valutazione prechirurgica, e 2) sono sottoposti ad interventi neurochirurgici 350 bambini/anno. Dal 2008 a oggi sono stati sottoposti a chirurgia della epilessia circa 250 pazienti (con numero incrementale per anno), il numero atteso dei nuovi interventi per anno è di circa 30 pazienti. Quindi considerando rifiuti, abbandoni e criteri di inclusione ed esclusione, ed un tasso di risposta di circa il 30%, possiamo pensare di valutare l'HRQOL in circa 75 bambini già operati e 15 pazienti da operare, e di arruolare un totale 90 pazienti per ogni gruppo di controllo, matchati per età e sesso, per un totale di 270 bambini e 270 caregiver.

Un sottogruppo degli 270 bambini ipotizzati e dei 270 caregiver arruolati, prenderà parte al processo di adattamento dello strumento come descritto nel WP1 (vedi sopra per i dettagli sulla definizione

della dimensione del campione).

Sulla base delle interviste effettuate durante le visite, delle cartelle cliniche e dei database preesistenti presso l'AOU Meyer, saranno raccolte nel database del presente studio le seguenti informazioni cliniche e non cliniche dai pazienti in studio: (a) sesso ed età; b) caratteristiche generali dell'epilessia (sesso, età all'esordio delle crisi, frequenza delle crisi epilettiche e dello stato epilettico, tipo di crisi); c) eziologia dell'epilessia (cioè acquisita o congenita); d) trattamenti farmacologici anticrisi o per le comorbidità e resistenza ai farmaci; (e) esame neurologico e disabilità valutate attraverso scale quali la valutazione pediatrica dell'inventario delle disabilità (PEDI);²⁸(f)ultima valutazione cognitiva, compresi i punteggi del quoziente di intelligenza (QI)/quoziente di sviluppo globale e le prestazioni linguistiche, visuospatiali e della memoria verbale classificate come normali e patologiche; g) comorbidità psichiatriche, compresi i disturbi internalizzanti (ad esempio ansia, depressione, problematiche psicofisiologiche) ed esternalizzanti (ADHD; disturbo oppositivo-provocatorio, disturbi della condotta) e i disturbi del sonno, valutati mediante interviste e scale di valutazione quali la scala dei disturbi del sonno per bambini (SDSC) e la CBCL; h) qualsiasi altra comorbidità; i) farmaci anticrisi precedenti e attuali (ASM); j) data e tipo del trattamento chirurgico per l'epilessia e necessità di interventi multipli; k) outcome chirurgico secondo classificazione Engel ²⁹ oppure, nei pazienti non operati con una scala di equivalenza all'ultimo follow-up;³⁰ l) complicanze chirurgiche definite come deficit inattesi permanenti, complicanze che richiedono reintervento e complicanze internistiche; m) informazioni socio-economiche: scolarità, occupazione e titolo professionale dei genitori, dimensioni e relazioni della famiglia, status sociale soggettivo (cioè, percezione dello status della propria posizione sociale utilizzando categorie come "classe operaia" o "classe media"), risultati scolastici dei pazienti, compresa la necessità di insegnanti di sostegno, problemi di accessibilità e inclusività della scuola, possibilità di praticare sport e altre attività ricreative; n) indirizzo della residenza abituale e del domicilio per valutare problematiche ambientali quali inquinamento atmosferico, inquinamento acustico, campi elettromagnetici etc.

Per i pazienti neurochirurgici per cause non correlate all'epilessia saranno raccolte le informazioni anagrafiche generali, quelle relative allo stato neurologico e di disabilità preoperatoria, ai farmaci assunti, alle comorbidità, alla condizione patologica che ha condotto all'intervento, al tipo ed eventuali complicanze dell'intervento e a fattori socio-economici ed ambientali.

Per valutare il livello socio-economico delle famiglie dei pazienti, considereremo le condizioni che meglio descrivono il concetto multidimensionale di deprivazione sociale e materiale: basso livello di istruzione, disoccupazione, condizioni della casa (non proprietà della casa, sovraffollamento), famiglia monoparentale. Per valutare l'effetto contestuale dei fattori socio-economici legati al luogo di residenza, oltre alle interviste, utilizzeremo i dati del Censimento generale della popolazione e delle abitazioni del 2011 e del Censimento permanente della popolazione e delle abitazioni (ISTAT). Faremo riferimento al luogo di residenza o domicilio anche per valutare i fattori ambientali. In Italia, i dati sull'esposizione ambientale sono disponibili da fonti pubbliche, ad esempio dall'ARPAT (Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale Toscana), un'agenzia senza scopo di lucro per la protezione dell'ambiente della Toscana.

WP3. Attività di disseminazione (UO1-O4)

Questa fase riguarda la diffusione dei risultati attraverso incontri nazionali della LICE e internazionali e pubblicazioni su riviste peer-review, privilegiando approcci open-source. Inoltre, sarà definita la rete di possibili stakeholder dei risultati dello studio (ad esempio, associazioni di persone con epilessia, pediatri di comunità, neuropsichiatri infantili e neuropediatri, epilettologi di altri centri regionali e nazionali) per distribuire newsletter e organizzare incontri al fine di diffondere lo strumento di misura della HRQOL e stabilire collaborazioni con altri centri per l'epilessia.

Metodi

Analisi statistica

Per prima cosa effettueremo statistiche descrittive (cioè medie, deviazione standard, mediane, intervalli interquartile, frequenze e percentuali) per riassumere i potenziali predittori. Questi ultimi

includeranno variabili relative a 1)caratteristiche generali dell'epilessia, 2)comorbidità psichiatriche e cognitive, 3) tipo di trattamento (ad esempio, medico o chirurgico) e 4) sua efficacia in termini di libertà di crisi e possibili effetti avversi, 5) fattori socio-economici (ad esempio, basso livello di istruzione, disoccupazione, condizioni della casa, cioè non proprietà della casa, sovraffollamento, famiglia monoparentale) e 6)ambientali (ad esempio, inquinamento atmosferico).

Verranno applicati modelli geostatistici per stimare l'esposizione residenziale agli inquinanti per i bambini con epilessia e i loro genitori.

Saranno inoltre adottate procedure di 'data masking' per consentire la sostituzione di dati sensibili con altri dati o con stringhe di caratteri, al fine di impedire l'identificazione della persona fisica.

Per quanto riguarda l'end-point principale, utilizzeremo il test t di Student per confrontare il punteggio dell'HRQOL tra i pazienti sottoposti a chirurgia della epilessia e quelli sottoposti a valutazione prechirurgica ma non operati. Per il confronto tra tutti e tre i gruppi (inclusi i pazienti neurochirurgici per ragioni non legate alla epilessia), utilizzeremo il test di ANOVA. Per il confronto tra i soggetti per i quali è stato possibile misurare il punteggio della HRQOL prima e dopo l'intervento chirurgico, utilizzeremo il test t di Student per dati appaiati.

Saranno inoltre utilizzati modelli di regressione lineare gerarchici al fine di valutare l'associazione del punteggio della HRQOL con i principali esiti clinici quali la libertà da crisi, il funzionamento cognitivo, emotivo e fisico e i fattori non clinici socio-economici e ambientali. Questi modelli ci permetteranno di considerare anche i potenziali effetti contestuali e la correlazione tra figli e genitori che vivono nello stesso luogo di residenza o domicilio. I potenziali predittori saranno testati individualmente in modelli univariati e saranno anche combinati in un modello multivariabile utilizzando un metodo di selezione graduale. Il livello di significatività per i potenziali predittori che entrano e rimangono nel modello è $\alpha = 0,05$.

Analisi dei rischi

a) Basso tasso di reclutamento: come descritto sopra, prevediamo di reclutare, nel peggiore dei casi, 270 pazienti e 270 caregiver, che, secondo la letteratura sull'uso dei PROM nei pazienti con epilessia, consentiranno di raggiungere gli obiettivi del progetto.

b) Inconvenienti al test di validazione: se necessario, la scala selezionata sarà regolata in base ai risultati delle analisi psicometriche.

c) Mancanza di risultati significativi nell'analisi statistica: verrà effettuata un'analisi intermedia per verificare la dimensione e la potenza del campione. Dato l'elevato numero di predittori valutati nella presente proposta, saranno effettuate, se necessario, ulteriori analisi per la riduzione della dimensionalità delle variabili attraverso modelli multivariati.

d) Breve intervallo di valutazione in una parte della popolazione dei pazienti operati nel corso dello studio (< 12 mesi). Considerato che si tratta di uno studio pilota e che la popolazione con meno di un anno rappresenta solo una parte minoritaria della popolazione in studio, potremo comunque raggiungere gli obiettivi del progetto.

Database: Svilupperemo prima un database elettronico che dia la possibilità di valutare possibili variabili che influenzano la HRQOL nei bambini con epilessia e che sarà costruito e ospitato su un sistema informatico convalidato secondo i principi ECRIN (<https://ecrin.org/tools/clinical-research-metadata-repository>). Sarà adottato un sistema per gestire la qualità dei dati in tutte le fasi dello studio clinico e per tutelare la privacy dei soggetti e garantire l'affidabilità dei risultati.

Bibliografia

1. Ravens-Sieberer, U. *et al.* Generic health-related quality-of-life assessment in children and adolescents: Methodological considerations. *Pharmacoeconomics* **24**, 1199–1220 (2006).
2. Connolly, M. A. & Johnson, J. A. Measuring quality of life in paediatric patients. *Pharmacoeconomics* **16**, 605–625 (1999).
3. Bakas, T. *et al.* Systematic review of health-related quality of life models. *Health Qual Life Outcomes* **10**, (2012).

4. De Civita, M. *et al.* Evaluating health-related quality-of-life studies in paediatric populations: some conceptual, methodological and developmental considerations and recent applications. *Pharmacoeconomics* **23**, 659–685 (2005).
5. Thurman, D. J. *et al.* Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* **52**, 2–26 (2011).
6. Camfield, C. S., Camfield, P. R., Gordon, K., Wirrell, E. & Dooley, J. M. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: A population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia* **37**, 19–23 (1996).
7. Wirrell, E., Wong-Kisiel, L., Mandrekar, J. & Nickels, K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: A retrospective, population-based study. *Epilepsia* **53**, 1563–1569 (2012).
8. Speechley, K. N. *et al.* Quality of life in children with new-onset epilepsy; A 2-year prospective cohort study. *Neurology* **79**, 1548–1555 (2012).
9. Conway, L., Widjaja, E. & Smith, M. Lou. Single-item measure for assessing quality of life in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia Open* **3**, 46–54 (2018).
10. Puka, K., Conway, L. & Smith, M. Lou. Quality of life of children and families. *Handb Clin Neurol* **174**, 379–388 (2020).
11. Crudgington, H. *et al.* Epilepsy-specific patient-reported outcome measures of children’s health-related quality of life: A systematic review of measurement properties. *Epilepsia* **61**, 230–248 (2020).
12. Goodwin, S. W., Lambrinos, A. I., Ferro, M. A., Sabaz, M. & Speechley, K. N. Development and assessment of a shortened Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire (QOLCE-55). *Epilepsia* **56**, 864–872 (2015).
13. Ronen, G. M., Streiner, D. L. & Rosenbaum, P. Health-related quality of life in children with epilepsy: development and validation of self-report and parent proxy measures. *Epilepsia* **44**, 598–612 (2003).
14. Widjaja, E. *et al.* Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery. *Neurology* **94**, 311–321 (2020).
15. Hatoum, R. *et al.* Barriers to epilepsy surgery in pediatric patients: A scoping review. *Seizure* **102**, 83–95 (2022).
16. Hohmann, L., Bien, C. G., Holtkamp, M. & Grewe, P. How patients’ psycho-social profiles contribute to decision-making in epilepsy surgery: A prospective study. *Epilepsia* **64**, 678–691 (2023).
17. Puka, K. & Smith, M. Lou. Predictors of long-term quality of life after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* **56**, 873–881 (2015).
18. Widjaja, E. *et al.* Trajectory of Health-Related Quality of Life After Pediatric Epilepsy Surgery. *JAMA Netw Open* **6**, e234858 (2023).
19. Zambrelli, E. *et al.* Sleep disturbances in Italian children and adolescents with epilepsy: A questionnaire study. *Epilepsy and Behavior* **106**, (2020).
20. Beghi, E. Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacol Res* **107**, 79–84 (2016).
21. Allers, K. *et al.* The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol* **15**, (2015).
22. Firebaugh, G. A Rule for Inferring Individual-Level Relationships from Aggregate Data. *Am Sociol Rev* **43**, 557 (1978).
23. Gulcebi, M. I. *et al.* Climate change and epilepsy: Insights from clinical and basic science studies. *Epilepsy and Behavior* **116**, (2021).
24. Prinsen, C. A. C. *et al.* COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Quality of Life Research* **27**, 1147–1157 (2018).

25. Hambleton, R. K. & Lee, M. K. Methods for translating and adapting tests to increase cross-language validity. in *the Oxford handbook of child psychological assessment* (eds. Saklofske, D. H., Reynolds, C. R. & Schwean, V. L.) 172–181 (Oxford University Press. , 2013).
26. Polit DF, Beck CT, O. SV. Is the CVI an acceptable indicator of content validity? Appraisal and recommendations. *Res Nurs Health* **30**, 459–67. (2007).
27. Smither, J., Walker, A. & Michael, KT. An examination of the equivalence of web-based versus paper and pencil upward feedback ratings: Rater and rate level analysis. *Educational and Psychology Measurement* **64**, 40–60 (2004).
28. Murgia, M. *et al.* Inter- and intra-interviewer reliability of Italian version of Pediatric Evaluation of Disability Inventory (I-PEDI). *Ann Ig* **30**, 153–161 (2018).
29. Engel, J. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology* **43**, 1612–1617 (1993).
30. Sibilia, V. *et al.* Cognitive outcome after epilepsy surgery in children: A controlled longitudinal study. *Epilepsy Behav* **73**, 23–30 (2017).

Risultati attesi e rilevanza clinica

I risultati attesi sono relativi a: a) disponibilità di uno strumento per la misura della HRQOL nei bambini italiani con epilessia rigoroso e adattato alla lingua e cultura italiana; b) definizione dell'effetto della chirurgia della epilessia e dei suoi risultati sulla qualità della vita; d) identificazione dei fattori sia individuali che contestuali che possono influenzare positivamente o negativamente la HRQOL nei bambini sottoposti a chirurgia della epilessia.

Questo studio contribuirà a migliorare la misura della HRQOL nei bambini italiani sottoposti a chirurgia della epilessia attraverso l'utilizzo di uno strumento rigoroso adattato alla lingua e cultura italiana. Inoltre, l'integrazione della misura del genitore con quella di autovalutazione del bambino fornirà una prospettiva genitoriale indipendente da quella dei pazienti, quando possibile. Come ulteriore elemento innovativo di questo studio, utilizzeremo due gruppi di controllo: pazienti valutati in bilancio prechirurgico ma non operati per ragioni differenti (come già effettuato in altri studi di qualità della vita in lingua inglese) ma anche in un gruppo di pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico per patologie, non progressive, non correlate alla epilessia in modo da definire l'impatto dell'intervento neurochirurgico rispetto a quello della epilessia. Infine, il nostro approccio permetterà di valutare l'impatto sulla qualità della vita non solo di variabili cliniche relative alla epilessia ed al suo trattamento ma anche di fattori socio-economici e ambientali.

Le informazioni derivate dallo studio potrebbero contribuire a ottimizzare il counseling pre-operatorio e gli interventi per migliorare il funzionamento psicosociale in fase post-chirurgica con lo scopo, sul medio termine, di ridurre le limitazioni delle attività dei bambini operati sia in ambito scolastico che ludico-sportivo.

Infine, la partecipazione attiva del team di ricerca alla LICE ed a altre reti di ricerca consolidate contribuirà a diffondere i risultati di questo studio pilota e getterà le basi per uno studio multicentrico italiano sulla HRQOL in chirurgia della epilessia attraverso l'attrazione di fondi su bandi competitivi. In generale, dimostrare che la chirurgia dell'epilessia ha le potenzialità per aumentare non solo la probabilità di libertà da crisi ma anche la qualità della vita rispetto ai soggetti non operati, con effetti a valle quali un migliore livello di istruzione, una maggiore integrazione sociale ed un ridotto utilizzo delle risorse sanitarie, contribuirebbe a confermare che è necessario implementare l'accesso a questo trattamento più precocemente possibile, soprattutto in età pediatrica.

Piano economico

Vedi allegato 1

Piano temporale progetto (GAANT)

Mesi	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Sottomissione progetto al CE Pediatrico Regione Toscana		M2																						
Coordinamento del progetto; Selezione dei ricercatori reclutati nell'ambito del progetto, disseminazione																								
Ricerca bibliografica completata, selezione dello strumento di misura HRQOL					M5																			
Adattamento a lingua e cultura italiana dello strumento selezionato; inizio preparazione manoscritto									M9															
Misura HRQOL nelle popolazioni in studio e nei controlli.																						M22		
Elaborazione dati, analisi statistica, preparazione manoscritto																								M24

M2: approvazione Comitato Etico Pediatrico della Regione Toscana, Italia.

M5: Ricerca bibliografica completata, selezione dello strumento di misura qualità della vita

M9: adattamento a lingua e cultura italiana dello strumento selezionato; inizio preparazione del primo manoscritto

M22: Completata la misura HRQOL nella popolazione in studio e nei controlli.

M24: Analisi statistica completata. Inizio preparazione del secondo manoscritto e disseminazione

Sintetico schema grafico del progetto

