

Poster P.04.23

CLINICAL EFFICACY OF NIV AND MODAFINIL ON EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS: LESSONS LEARNED FROM A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL IN DM1

Sansone V.*^[1], Mauro L.^[2], Ferrari Aggradi C.^[2], Proserpio P.^[4], Massa R.^[5], Frezza E.^[5], Greco G.^[5], Rubino A.^[4], Spanetta M.^[6], Romigi A.^[6], Izzi F.^[7], Placidi F.^[7], Liguori C.^[7], Nobili L.^[4], Pirola A.^[2], Cattaneo F.^[3]

^[1]Neurorehabilitation Unit, University of Milan ~ Milan ~ Italy, ^[2]The NEMO Clinical Center ~ Milano ~ Italy, ^[3]~ Italy, ^[4]Sleep Medicine, Dept. Neuroscience, Niguarda Hospital ~ Milan ~ Italy, ^[5]Neurology Dept. University of Rome Tor Vergata ~ Rome ~ Italy, ^[6]Neuromed ~ Pozzilli ~ Italy, ^[7]Sleep Medicine, University of Rome Tor Vergata ~ Rome ~ Italy

Background: Excessive daytime sleepiness (EDS) is a major complaint in adult-onset DM1. It is mostly of central origin but it may coexist with sleep-related breathing disorder (SRBD). It is a major complaint in adult-onset DM1 and symptoms often overlap with fatigue, apathy and muscle weakness. Assessments vary, and only a minority of patients are regularly tested for EDS and for chronic respiratory insufficiency or are on treatment.

Aims: (i) To describe the prevalence of EDS in a cohort of patients with adult-onset DM1 in Italy while providing information on sleep architecture, respiratory function, sleep-related breathing disorders (SRBD) and central sleep apneas associated with EDS; (ii) To determine the effects of modafinil and NIV on EDS in patients with DM1 using quantitative assessments and PROMs.

Methods: 94 adult-onset patients with genetically determined DM1 (CTG range 600-800 repeats) were screened for EDS as determined by MSLT. Patients having respiratory insufficiency were adapted to nocturnal NIV as per GCP. If EDS persisted, despite a good compliance to NIV (> 4 hours per night), patients were randomized to modafinil or placebo while on NIV. EDS, cognition, mood, motor performance, and QoL assessments were repeated at 3 and 6 months from randomization. Patients were also asked to fill in a sleep diary and to use actigraphy for 1 week prior to randomization and prior to follow-up.

Results: Charts from 187 patients with genetically determined DM1 (CTG range 600-800 repeats) were reviewed for EDS by PROMs (Epworth Sleepiness Scale, ESS) and for chronic respiratory impairment. The PSG and MSLT but not the Epworth Sleepiness Scale (ESS) gave evidence of EDS in 30 of 100 adult patients with DM1. Modafinil improved EDS in all patients on treatment (n = 16). NIV corrected EDS in 40% of patients having SRBD. Compliance was low. Sleep diaries and actigraphy showed a significantly reduced circadian periodicity as compared with controls. Nocturnal sleep indicated a prolonged mean cycle duration and decreased stability and temporal structure of NREM/REM cycle.

Conclusions: i) EDS needs to be assessed with quantitative tests and not PROMs; ii) EDS is multifactorial with a predominant central component and sleep architecture disruption may play a role; iii) Actigraphy may be a useful outcome in clinical trials to monitor treatment interventions on muscle as well as on CNS functions.

L'efficacia della ventilazione non-invasiva (NIV) e del modafinil sull'eccessiva sonnolenza diurna: esperienza acquisita da uno studio multicentrico, randomizzato, doppio-cieco, placebo- controllato nella Distrofia Miotonica di tipo 1 (DM1)

Premesse: L'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) è uno dei principali sintomi nella DM1. Ha una origine prevalentemente centrale ma può associarsi anche un disturbo del respiro sonno-relato (SRBD). I sintomi della EDS spesso si sovrappongono a quelli di fatica, apatia e di debolezza muscolare. I protocolli diagnostici variano da Centro a Centro e solo una minoranza dei pazienti è

regolarmente valutata per EDS o per la presenza di insufficienza respiratoria cronica o sono in trattamento.

Obiettivi: (i) Descrivere la prevalenza di EDS in una coorte di pazienti con la forma di DM1 ad esordio adulto in Italia, valutando anche aspetti dell'architettura del sonno, della funzionalità respiratoria, dei disturbi del respiro sonno-relati e della componente di apnee centrali associate alla EDS; (ii) valutare gli effetti del modafinil e della NIV sulla EDS nei pazienti con DM1 utilizzando misure oggettive e soggettive (PROMs).

Metodi: 94 pazienti con DM1 geneticamente determinata ad esordio adulto adult-onset patients with (CTG range 600-800 ripetizioni) sono stati sottoposti a screening per EDS utilizzando il Multiple Sleep Latency Test (MSLT). I pazienti con insufficienza respiratoria cronica sono stati adattati alla NIV secondo GCP. Se nonostante questo persisteva EDS, i pazienti veniva randomizzati a modafinil o placebo pur in NIV. Le valutazioni per il monitoraggio della EDS, degli aspetti cognitivi, dell'umore, della funzionalità neuromotoria e delle percezioni di qualità di vita sono stati ripetuti dopo 3 e 6 mesi dalla randomizzazione. I pazienti dovevano anche compilare diari del sonno specifici e indossare actigrafi per monitorare il ritmo sonno-veglia ed il pattern del sonno.

Risultati: Sono stati analizzate le cartelle cliniche di 187 pazienti per valutare la presenza o meno di EDS secondo la scala soggettiva per EDS (Epworth Sleepiness Scale, ESS) e la presenza di insufficienza respiratoria cronica. La polisonnografia e lo studio MSLT ma non la ESS sono stati in grado di rilevare la EDS in 30 di 100 pazienti con DM1. Il Modafinil ha migliorato la EDS in tutti i pazienti in trattamento (n = 16). La NIV è stata in grado di correggere la insufficienza respiratoria cronica nel 40% in cui vi erano SRBD. La compliance alla NIV è stata bassa. I diari del sonno e gli actigrafi hanno mostrato un'alterazione del ciclo del sonno rispetto ai controlli.

Conclusioni: i) Il monitoraggio della EDS deve avvenire con misure quantitative e non solo con PROMs; ii) La EDS è multifattoriale con una componente centrale predominante in cui la disregolazione dell'architettura del sonno può svolgere un ruolo importante; iii) L'actigrafia può essere una misura di outcome utile per monitorare gli effetti di un trattamento quando siano implicati effetti su componenti sia neuropericferiche sul muscolo che centrali.

-

Distrofia Miotonica di Steinert

Coordinator: Valeria Sansone

Partners: Lino Nobili, Roberto Massa, Fabio Placidi

Duration (N. Years): 2

Starting year: 2016

Telethon Project (nr):

GUP15004

Disease Name:

Myotonic Dystrophy Type 1, Steinert Disease

Keywords: