

# L'Ossigeno Terapia Iperbarica nella sordità improvvisa idiopatica

Codice protocollo OTI 2013

Versione 2.1 (21.05.13)

Promotore:

UO ORL Ospedale G. da Saliceto, Piacenza

Patrocinio morale:

AOOI: Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani

SIMSI: Società Italiana Medicina Subacquea ed Iperbarica

1. Introduzione
2. Razionale dello studio
3. Obiettivi dello studio
4. Disegno dello Studio
5. Popolazione target
6. Trattamento
7. Valutazione clinica e follow-up
8. Durata dello studio
9. Procedura di randomizzazione
10. Indicatori
11. Eventi avversi
12. Metodi statistici
13. Informazioni di carattere amministrativo
14. Integrità dei dati e garanzia di qualità
15. Dichiarazioni di conformità
16. Bibliografia
17. Appendici

## 1. INTRODUZIONE

Per sordità improvvisa (SI) o ipoacusia neurosensoriale improvvisa si intende una perdita uditiva neurosensoriale di entità variabile, generalmente monolaterale, che si instaura in meno di 72 ore. Per definizione essa implica una perdita uditiva non inferiore a 30 dB ad almeno 3 frequenze audiometriche contigue (NIH, 2000). Si stima che si verifichino tra 5 e 20/100.000 casi all'anno di SI; l'incidenza potrebbe tuttavia essere sottostimata per via dei casi a risoluzione spontanea che non giungono alla diagnosi clinica.

Pur potendosi presentare in ogni fase della vita, la SI sembra prediligere l'età media (1- 2 -3). Alla perdita di udito si associano spesso acufeni e sensazione di pienezza auricolare mentre la vertigine si osserva meno frequentemente (4).

Si stima che i fattori causali siano identificabili in meno del 20% dei casi. Essi comprendono infezioni virali conclamate come la parotite, traumi, malattia di Ménière, neurinoma del nervo acustico, farmaci ototossici, sclerosi multipla. Nei casi rimanenti la causa non è identificabile. Per tali ragioni questa patologia viene anche definita sordità improvvisa idiopatica (SII) ed a questa patologia si farà implicito riferimento nel presente documento.

Sono state formulate quattro ipotesi sui possibili meccanismi eziopatogenetici della SII. La prima è la teoria vascolare. Dal momento che la circolazione arteriosa della coclea è di tipo terminale essa risulterebbe particolarmente vulnerabile ai disturbi ischemici derivanti da trombosi od embolia dell'arteria labirintica. L'ischemia può derivare inoltre da disturbi reologici, come nelle malattie che conducono ad impilamento dei globuli rossi e/o a rallentamento del flusso (5). L'ischemia interferisce con la funzionalità delle cellule ciliate oppure ne determina la morte raggiunto un decremento critico della pressione parziale di ossigeno (6- 7- 8). La seconda teoria è quella virale. Le modalità cliniche di esordio e l'occasionale riscontro di sier conversionsi hanno fatto ipotizzare un ruolo dei virus in questa patologia. I virus neurotropi potenzialmente in grado di danneggiare le strutture neurosensoriali dell'orecchio interno d'altronde sono numerosi. Tuttavia mancano studi sierologici su larga scala che dimostrino in maniera inconfutabile questa ipotesi (9- 10 -11). La terza teoria è quella della cosiddetta 'rottura' delle membrane. Una varietà di delicate strutture membranose (m. della finestra rotonda, m. basilare, m. di Reissner) possono essere danneggiate da barotraumi con conseguente danno del neuroepitelio cocleare. Il barotrauma può essere causato oltre che da traumi maggiori o da incrementi della pressione liquorale anche da eventi più comuni sternutare, soffiare il naso, un tuffo, il sollevamento di pesi etc. (12 -13). Il quarto meccanismo ipotizzato nella genesi della SII è quello autoimmunitario. La maggior parte dei casi di ipoacusia associata a patologie autoimmuni conclamate tuttavia pur essendo rapidamente ingravescenti non presentano modalità di esordio assimilabili alla SII. Per tali ragioni oggi tale ipotesi viene presa in scarsa considerazione (4).

Da un punto di vista istologico nella coclea dei pazienti con SII si evidenziano edema e danno strutturale delle cellule dendritiche (15), alterazioni dei mitocondri (16), edema dell'endotelio con blocco funzionale del microcircolo. Tali modificazioni dovute a danni strutturali o a deficit vascolare possono causare ipoacusia. Per tali ragioni la supplementazione di ossigeno e più in generale un miglioramento dei processi di guarigione vengono considerate basilari nel trattamento dei disordini dell'orecchio interno (13 -14 -17 -18).

Il recupero spontaneo si verifica in nel 50% di tutti i pazienti (12- 19- 20- 21- 22) durante le prime settimane della malattia. Sfortunatamente dal momento che non si dispone di un affidabile sistema prognostico predittivo è necessario attuare tempestivamente un protocollo terapeutico. Il trattamento della SII è tuttavia storico oggetto di controversia. Trattandosi di una patologia idiopatica

infatti le differenti terapie sono basate solo su ipotesi diagnostiche (antivirali, vasodilatatori etc.) oppure sono orientate ad inibire i meccanismi molecolari che conducono all'apoptosi cellulare (steroidi) senza che vi sia una solida base di evidenza scientifica. Infatti gli studi clinici controllati sul trattamento della SII sono pochi e gravati da problemi metodologici che ne limitano le conclusioni specie se si considera l'elevata percentuale di SI con recupero spontaneo. Per tali ragioni vi è una sorta di Babele terapeutica e si può ragionevolmente asserire che ogni centro adotta i propri criteri in termini di tempestività, contesto clinico e schema terapeutico. Questi ultimi includono varie combinazioni di trattamenti orientati verso le principali ipotesi eziologiche della malattia (vasodilatatori, anticoagulanti, steroidi, antivirali, antiossidanti, plasmateresi, ossigenoterapia iperbarica etc.) [Mevio & Richichi, 2009]. Segue una breve rassegna sulle evidenze disponibili per i tre approcci più diffusi nei differenti protocolli: steroidi, vasodilatatori ed ossigenoterapia iperbarica (HBO).

Ogni schema terapeutico della SI prevede la somministrazione di steroidi per via sistemica. Lo steroide avrebbe una potente azione di inibizione della catena di eventi molecolari che conducono all'apoptosi cellulare. A dispetto del loro largo utilizzo non vi sono tuttavia convincenti dimostrazioni di efficacia. Una recente Cochrane Review [Wei et al. 2009] prende in considerazione, come affidabili, solo due lavori sull'utilizzo di steroidi sistemici nel trattamento della SI, per un totale di 164 casi trattati. Secondo gli autori della revisione i dati esaminati non dimostrano l'efficacia o l'inefficacia degli steroidi sistemici nel trattamento di questa malattia. Le ragioni sono la scadente qualità degli studi ed i troppi co-fattori che confondono ogni conclusione definitiva sull'argomento.

Negli ultimi anni vi è stato un crescente utilizzo locale degli steroidi nel trattamento della SI. In questo caso la sostanza, di norma il desametasone, viene iniettata nella cassa timpanica da dove può diffondere nei liquidi labirintici attraverso la membrana della finestra rotonda. Lo scopo di questa via di somministrazione è quello di ottenere elevate concentrazioni di farmaco nei liquidi labirintici riducendone nel contempo gli effetti sistemici. In uno studio clinico controllato condotto su 51 pazienti vi era maggiore probabilità di recupero in caso di associazione fra steroide sistemico e locale rispetto alle due singole modalità [Battaglia et al. 2008]. Al contrario non è stata documentata in maniera convincente la validità dello steroide intratimpanico come terapia di recupero in caso di inefficacia del trattamento con steroidi sistemici [Ho et al. 2004].

Mancanza di conclusioni definitive per scarsa qualità degli studi, scarso numero dei pazienti arruolati ed eterogeneità dei protocolli viene riportata nella Cochrane Review sul trattamento della SI con farmaci vasodilatatori [Agarwal & Pothier, 2009].

L'ossigenoterapia iperbarica (OTI) è stata da qualche tempo proposta come trattamento della SII. Si è dimostrato, infatti, che l'aumento della pressione parziale di ossigeno nell'orecchio interno conduce al miglioramento della funzionalità uditiva (31). Una metanalisi degli studi retrospettivi sull'efficacia di OTI è stata condotta da Lamm et al. (1998). Eseguita dopo fallimento della terapia farmacologica classica, l'OTI sembra caratterizzarsi per una risposta clinica favorevole nel 50% dei casi. La varietà delle terapie farmacologiche considerate in questo studio tuttavia ne indebolisce le conclusioni.

Sono stati condotti pochi studi prospettici sull'efficacia dell'OTI; problemi metodologici limitano tuttavia la portata delle conclusioni degli stessi. Pilgramm et al. (33), hanno studiato 37 soggetti trattati con emodiluizione; alcuni di essi ricevevano l'OTI come trattamento integrativo. I pazienti di questo sottogruppo dimostravano un piccolo ma significativo beneficio aggiunto. Flunkert et al. (34) hanno invece confrontato emodiluizione ed OTI come singolo primo trattamento esclusivo. I risultati nei due bracci sperimentali erano quasi sovrapponibili con vantaggi non significativi per l'OTI. Una analisi più esauriente è stata pubblicata di recente dalla Cochrane Review (Bennet et al. 2010). Essa

includeva sette studi per un totale complessivo di 392 casi trattati. Gli studi dimostrerebbero una certa efficacia dell'OTI quando eseguita entro due settimane dall'esordio dei sintomi. Gli studi analizzati erano tuttavia gravati da limitazioni metodologiche (numero dei pazienti arruolati, criteri di arruolamento etc.); per tali ragioni le conclusioni sono da considerarsi deboli.

In sintesi, sembra che vi sia la necessità di studi clinici controllati di ampie dimensioni e di buona qualità metodologica per definire in maniera più chiara il ruolo dell'OTI nel trattamento della SII.

## **2. RAZIONALE DELLO STUDIO**

Le evidenze di efficacia dell'OTI derivano da studi non randomizzati, o retrospettivi, monoistituzionali, effettuati su un ristretto numero di pazienti. Queste sono le ragioni per condurre un trial clinico, randomizzato, controllato, multicentrico, di adeguata potenza.

## **3. OBIETTIVI DELLO STUDIO**

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare l'efficacia dell'OTI associata a terapia farmacologica rispetto alla sola terapia farmacologica in termini di dimezzamento della perdita uditiva dopo un mese dall'esordio di SII.

Obiettivi secondari sono: il recupero uditivo completo o marginale, la qualità di vita del paziente (QoL) in termini di disabilità uditiva percepita, acufene e disequilibrio ed infine la sicurezza dell'OTI.

Nella sezione 10 vengono dettagliati i rispettivi indicatori.

## **4. DISEGNO DELLO STUDIO**

Studio multicentrico, randomizzato che compara l'OTI associata a terapia farmacologica con la sola terapia farmacologica in pazienti con SII. In questo studio i pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità saranno randomizzati per essere sottoposti a:

- OTI + terapia farmacologica (braccio A)

oppure

- terapia farmacologica (braccio B)

### **4.1 Assegnazione ai gruppi di trattamento**

Le procedure di randomizzazione avranno un rapporto di 1:1, con procedura biased-coin minimizzato, avente come centro di fattori di stratificazione, l'età (18-55 vs >55), la severità dell'ipoacusia (PTA  $\leq 60$  vs  $>60$  dBHL) e il sesso.

Verrà utilizzato un sistema che automatizza l'assegnazione random dei gruppi di trattamento.

L'applicazione random è accessibile 24 ore al giorno, sette giorni alla settimana.

## **5. POPOLAZIONE TARGET**

Soggetti di età adulta con SII o disbarica.

### **5.1 Criteri di inclusione**

- età superiore a 18 anni
- ipoacusia neurosensoriale unilaterale idiopatica (il riferimento è dato dal profilo audiometrico dell'orecchio controlaterale)
- ipoacusia insorta improvvisamente (in meno di 72 ore)

- perdita uditiva non inferiore a 30 dB in almeno tre frequenze audiometriche contigue (il riferimento è dato dal profilo audiometrico dell'orecchio controlaterale). Le frequenze audiometriche considerate sono 250-500-1000-2000-4000-8000 Hz.
- presa in carico ed inizio del trattamento entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi
- firma del consenso informato

## 5.2 Criteri di esclusione

- Concomitante patologia dell'orecchio medio (rilevata dal timpanogramma e dall'otoscopia)
- Precedenti anamnestici di ipoacusia improvvisa (forme recidivanti)
- Chiara diagnosi eziologica (fatta eccezione per le forme disbariche)
  - infezione virale clinicamente evidente, come parotite etc.
  - malattia di Ménière
  - neurinoma del nervo acustico
  - uso di farmaci ototossici
  - sclerosi multipla
- concomitanza di chiara malattia aterosclerotica tromboembolica (ad esempio attacchi ischemici transitori, ictus cerebrali, ischemia coronarica acuta, malattia valvolare emboligena)
- Situazioni in cui l'OTI può rappresentare un ulteriore rischio: pnemotorace spontaneo, gravi infezioni del tratto respiratorio superiore, epilessia non trattata o non sufficientemente trattata farmacologicamente, concomitante trattamento con chemioterapici, malattia psicotica
- Diabete mellito
- Ulcera gastrica
- Gravidanza
- Rifiuto di collaborare o di firmare il consenso informato

## 6. TRATTAMENTO

### 6.1 Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico di base comprende:

- Prednisone 1 mg/Kg/die per via orale in singola dose mattutina, con dose massima di 60 mg/die (Stachler et al. 2012) per 10 giorni, seguito da metà dose per per 10 giorni ed infine da un quarto di dose per ulteriori 10 giorni
- Flunarizina 5 mg, in dose singola alla sera per un mese

Si raccomanda l'utilizzo di un inibitore della pompa protonica o di altro trattamento gastroprotettivo. In caso di vertigine somministrare farmaci vestiboloplegici limitatamente al periodo sintomatico.

### 6.2 Ossigenoterapia iperbarica (OTI)

L'ossigenoterapia iperbarica sarà eseguita dal centro iperbarico pubblico di riferimento aderente allo studio. Essa comprende un trattamento quotidiano per almeno 5 giorni a settimana fino ad un totale di 15 trattamenti. I parametri di riferimento del trattamento sono: somministrazione di O<sub>2</sub> 100% per almeno 70 minuti, alla quota di 2,5 ATA.

I trattamenti saranno effettuati in una camera iperbarica multiposto, utilizzando un sistema di erogazione dell'ossigeno a domanda (maschere collegate a un secondo stadio di un erogatore a domanda). La somministrazione di ossigeno nella camera iperbarica sarà controllata mediante rilievo

della concentrazione di ossigeno nell'espriato del paziente. Il livello minimo accettato è pari al 70% di ossigeno ed il rilievo dovrà essere ripetuto almeno 40 volte nel corso della singola seduta.

## **7. VALUTAZIONE CLINICA E FOLLOW-UP**

### **7.1 Prima del trattamento\_**

I pazienti con SII saranno valutati con:

- Esame audiometrico tonale
- Impedenzometria
- Otoscopia
- Scheda raccolta dati [Appendice 1]
- Questionario SHQ di valutazione disabilità uditiva [Appendice 2]
- Questionario ITHQ di valutazione dell'acufene [Appendice 3]
- Scala analogico visiva (VAS) per la valutazione dell'acufene [Appendice 4]
- Questionario DHI per la valutazione del disequilibrio [Appendice 5]

### **7.2 Dopo il trattamento**

Un mese dopo l'esordio dei sintomi saranno rilevati

- Esame audiometrico tonale
- Impedenzometria
- Otoscopia
- Questionario SHQ di valutazione disabilità uditiva [Appendice 2]
- Questionario ITHQ di valutazione dell'acufene [Appendice 3]
- Scala analogico visiva (VAS) per la valutazione dell'acufene [Appendice 4]
- Questionario DHI per la valutazione del disequilibrio [Appendice 5]
- Scheda raccolta dati per controllo qualità trattamento ed eventuali complicanze [Appendice 6]

## **8. DURATA DELLO STUDIO**

Lo studio è diviso in due fasi differenti:

Fase terapeutica: trattamento farmacologico ed eventuale OTI eseguito in ambiente ospedaliero con tipologia organizzativa differenziata in base alle specifiche realtà locali

Fase di Follow-up: fino ad 1 mese dopo l'esordio della SII

La durata complessiva del progetto è di 25 mesi, suddivisi come segue:

- 6 mesi per l'attivazione studio che dovrà essere sottoposto al comitato etico indipendente (CEI) per ottenerne l'approvazione
- 18 mesi per il reclutamento
- Almeno 1 mese di follow-up per ogni paziente.

## **9. PROCEDURA DI RANDOMIZZAZIONE**

Dopo che la firma del consenso informato, il paziente eligibile sarà randomizzato. In quel momento dovranno essere disponibili le informazioni demografiche rilevanti ed i fattori di stratificazione. Si procederà quindi con la debita compilazione del modulo di randomizzazione.

Sarà utilizzato un sistema che consente di automatizzare l'assegnazione random dei gruppi di trattamento.

Ottenuta l'approvazione del protocollo dal CEI ogni investigatore riceverà delle credenziali strettamente personali con nome utente e password per l'accesso al sito web necessaria per il processo di randomizzazione. Tutti i pazienti randomizzati riceveranno un numero di identificazione

(trial code). Questo numero sarà usato per identificare i pazienti durante lo studio clinico e deve essere usato su tutta la documentazione di studio relativa a quel paziente. Alla fine del processo di randomizzazione, la notifica della pagina di randomizzazione deve essere stampata ed archiviata nel file del sito investigatore (ISF).

## **10. INDICATORI**

### **10.1 Indicatore primario**

L'indicatore primario è definito dal dimezzamento della perdita uditiva entro un mese dall'esordio dei sintomi ovvero il recupero della perdita audiometrica superiore al 50% rispetto ai valori basali. Sarà considerato il PTA ossia il valore medio delle soglie audiometriche alle frequenze 500, 1000, 2000 e 4000 Hz . Il PTA sarà 'normalizzato' rispetto alla soglia audiometrica dell'orecchio controlaterale (in pratica viene sottratto il valore riscontrato nell'orecchio controlaterale sano).

### **10.2 Indicatori secondari**

Come obiettivi secondari saranno valutati:

- recupero uditivo totale: definito dal completo recupero della perdita audiometrica (100%)
- recupero uditivo parziale: definito da un recupero della soglia audiometrica compresa fra il 25 ed il 50%
- disabilità uditiva residuale: definita dal punteggio del questionario SHQ somministrato al controllo finale dopo un mese dall'esordio dei sintomi
- recupero di disabilità uditiva: definito dalla differenza dei punteggi del questionario SHQ somministrato dopo un mese e prima del trattamento
- disabilità acufene residuale: definito dal punteggio al questionario ITHQ somministrato al controllo finale dopo un mese dall'esordio dei sintomi
- recupero disabilità acufene: definito dalla differenza dei punteggi al questionario ITHQ somministrato dopo un mese e prima del trattamento
- loudness acufene residuale: punteggio rilevato con VAS dopo un mese dall'esordio dei sintomi
- recupero loudness acufene: definite dalla differenza dei punteggi rilevati con VAS dopo un mese e prima del trattamento
- disabilità vertiginosa residuale: definita dal punteggio al questionario DHI somministrato al controllo finale dopo un mese dall'esordio dei sintomi
- recupero di disabilità vertiginosa: definito dalla differenza dei punteggi al questionario DHI somministrato dopo un mese e prima del trattamento
- complicanze: le complicanze sono distinte in 2 categorie, ossia le forme Lievi e quelle Gravi. Le forme Lievi non comportano interruzione del trattamento. Quelle gravi invece comportano l'interruzione dello stesso.

## **11. EVENTI AVVERSI**

### **11.1 eventi avversi**

Per evento avverso (AE) si intende un qualsiasi evento clinico occorso in un paziente o nel soggetto dello studio clinico che ha ricevuto un intervento medico e che non deve necessariamente avere un rapporto causale con questo intervento.

La tempestiva e completa segnalazione di tutti gli eventi avversi aiuta lo sponsor nell'identificazione di qualsiasi evento clinico avverso, consentendo in tal modo: (1) studio della sicurezza dei pazienti, (2) una maggiore comprensione del profilo di sicurezza complessivo dell'intervento medico.

La segnalazione degli eventi avversi può avvenire spontaneamente o attraverso domande e l'esame del soggetto. Tutti gli eventi avversi identificati devono essere registrati e descritti sulla apposita pagina del AE non grave del eCRF.

### **11.2 Evento avverso grave**

Un evento avverso serio (SAE) è un qualsiasi evento clinico avverso o l'effetto che:

- porti alla morte
- è pericoloso per la vita
- necessita di ospedalizzazione o di prolungamento del ricovero in corso
- determini disabilità o incapacità persistenti o significative
- determini anomalia o malformazioni congenite

Tutti i SAEs identificati devono essere registrati e descritti nelle pagine apposite SAE del e-CRF. L'investigatore deve notificare tutti i SAEs, che si verificano durante ed entro 30 giorni dal trattamento.

Tutti i moduli devono essere datati e firmati dal ricercatore responsabile o da un suo / sua collaboratore autorizzato e entro le 24 ore dall'osservazione dell'evento devono essere notificati a:

DAN Europe Foundation

C.daPadune 11, 64026 Roseto (TE)

Tel 085 893 03 33

Fax 085 893 0050

Email generica: [mail@daneurope.org](mailto:mail@daneurope.org)

Email specifica: [research@daneurope.org](mailto:research@daneurope.org)

Responsabile preliminare del progetto: Dr. Alessandro Marroni, [amarroni@daneurope.org](mailto:amarroni@daneurope.org)

La modalità di notifica è la compilazione online nella pagina elettronica del database elaborato per questo studio da DAN o l'invio offline tramite allegato e-mail.

## **12. METODI STATISTICI**

### **12.1 Dimensione del campione**

Supponendo 60% di incidenza di dimezzamento della perdita uditiva nei pazienti con HBO e 40% nei pazienti sottoposti al solo trattamento farmacologico, sono necessari 240 pazienti per assicurare un errore di tipo I di 0.05 e un errore di tipo II di 0,20 a due code.

Si prevede che prenderanno parte allo studio 9 centri sperimentali e che in ognuno saranno arruolati 2 pazienti al mese.

### **12.2 Analisi statistica**

I dati saranno analizzati da un esperto indipendente che ignori la natura del trattamento riservato.

La differenza in termini di incidenza di dimezzamento della perdita uditiva fra le due procedure sarà analizzata con test di Fisher. L'impatto di potenziali fattori di errore sarà valutato con il metodo di Mantel-Haenszel.

Gli obiettivi secondari saranno analizzati utilizzando t-test per le variabili continue e Fisher test per le variabili categoriche. I questionari saranno analizzati con test non parametrici. Tutte le analisi considereranno  $p=0.05$ , livello di significatività a due code.

### **13. INFORMAZIONI DI CARATTERE AMMINISTRATIVO**

#### **13.1 Centro di Coordinamento dati**

DAN Europe agirà in cooperazione con i data center svolgendo un parziale ruolo di coordinamento degli stessi. I Compiti specifici del data center di coordinamento saranno:

- elaborare la documentazione di studio collaborando con gli investigatori
- attuare l'algoritmo di randomizzazione, per creare il eCRF elettronico e curare la manutenzione del sistema per la durata dello studio
- registrare nel database i SAE
- effettuare le analisi statistiche finali
- elaborare il report finale dello studio

#### **13.2 Assicurazione**

Il centro promotore stipula una polizza assicurativa a tutela di tutti i soggetti arruolati nello studio indipendentemente dal centro arruolatore

### **14. INTEGRITA' DEI DATI e GARANZIA DI QUALITÀ**

Il ricercatore / centro di sperimentazione consentirà il monitoraggio relativo allo studio, audits, la revisione CEI e i controlli periodici, fornendo l'accesso diretto ai dati di origine / documenti. L'accesso diretto include il permesso di esaminare, analizzare, verificare e riprodurre qualsiasi documento e reports importanti per la valutazione di uno studio clinico.

#### **14.1 Monitoraggio**

Il monitoraggio sarà effettuato in primo luogo come una procedura centralizzata. La scelta di centri sperimentali e la frequenza delle visite di controllo varieranno in base alle diverse competenze ed a particolari problemi emersi durante il monitoraggio centrale.

Ad ogni visita di controllo, i dati verranno controllati in base al piano di monitoraggio che verrà scritto dal data center di coordinamento ed approvato dallo sponsor.

#### **14.2 Raccolta dati**

La randomizzazione dei pazienti e la raccolta dei dati saranno effettuate mediante un sistema di gestione di trial clinici sviluppato direttamente dal data center di coordinamento.

Inoltre, il sistema possiede le seguenti caratteristiche:

- ogni utente abilitato all'accesso è identificato attraverso il suo account (nome utente / password)
- ogni utente è abilitato a leggere il **suo caso di competenza**
- ogni modifica ai campi della eCRF è tracciata
- ogni paziente è identificato con un Trial code generato dal sistema durante la fase di registrazione.

#### **14.3 Gestione dei dati**

Per garantire la qualità dei dati clinici dei pazienti, sarà effettuata una revisione sui dati del paziente in accordo alle specifiche contenute nel piano di convalida dei dati (DVP).

I dati saranno controllati sia elettronicamente che manualmente, utilizzando Statistical Analysis System (SAS), completamente programmato all'interno dell'applicazione. Durante questa revisione, i dati dei pazienti verranno controllati per coerenza, omissioni, ed eventuali evidenti discrepanze.

Inoltre, i dati saranno rivisti in base alla conformità al protocollo ed alla International Conference on harmonization/Good Clinical Practice (ICH / GCP). Per risolvere le problematiche emerse nel processo di revisione, le queries generate saranno evidenziate e risolte.

#### **14.4 Documentazione di studio e di stoccaggio**

Il ricercatore manterrà un elenco firmato di persone adeguatamente qualificate da delegare per lo studio. Tutte le persone autorizzate ad effettuare l'immissione dei dati su eCRFs devono essere

incluse nella lista suddetta.

I dati eCRF del paziente derivano dai dati contenuti nei documenti originali. Lo sperimentatore e lo staff di studio sono responsabili nel mantenere un sistema di archiviazione completo e centralizzato, la ISF di tutta la documentazione correlata allo studio, deve essere a disposizione in qualsiasi momento del rappresentante dello sponsor e / o degli enti di controllo. Inoltre, tutti i documenti originali di supporto nella eCRFs devono essere conservati ed prontamente disponibili.

Nessun documento di studio deve essere distrutto senza il preventivo accordo scritto tra lo sponsor e lo sperimentatore. Se il ricercatore desidera modificare il reparto in cui si svolge lo studio o spostarli in un'altra sede, lui / lei deve notificare per iscritto allo sponsor il nominativo del nuovo responsabile e / o della nuova sede.

#### **14.5 Conservazione della documentazione**

Le registrazioni dei pazienti, documenti di origine, i registri delle visite di controllo, DCFs, eCRFs, inventory dello studio, i documenti normativi (ad esempio, il protocollo e gli emendamenti, la corrispondenza e le approvazioni CEI, i moduli di consenso informato approvato e sottoscritto (DCI), l'accordo ricercatore, entrate forniture cliniche, la distribuzione e restituire i record), e la corrispondenza di altri sponsor di pertinenza dello studio devono essere adeguatamente archiviati.

### **15. DICHIARAZIONI DI CONFORMITA'**

Questo studio sarà condotto in conformità con il protocollo, i principi etici che hanno la loro origine nella Dichiarazione di Helsinki (World Medical Association 59a Assemblea Generale, Seoul ottobre 2008), International Conference on Harmonization consolidated Guideline E6 for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), and applicable regulatory requirement(s).

#### **15.1 Oggetto riservatezza**

Gli investigatori, lo sponsor e il centro di coordinamento dati manterranno la riservatezza di tutti i pazienti che partecipano allo studio, in conformità con la conferenza internazionale sulla ICH / GCP e normative locali.

Lo sponsor osserverà le norme stabilite dal Consiglio europeo di protezione dei dati 95/46/CE e dal D. Lgs. 196 del 30-06-2003 e successive integrazioni, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali nonché alla libera circolazione di tali dati.

Lo sperimentatore deve assicurare che verrà mantenuto l'anonimato del paziente . Sulla eCRFs o altri documenti presentati allo sponsor, i pazienti devono essere identificati da un unico patient identifier designato dal data center di coordinamento.

I documenti che non vengono archiviati dal centro di coordinamento dei dati (ad esempio, ICF firmata da un genitore o da un rappresentante legale) dovrebbero essere conservati con la massima riservatezza da parte dell'investigatore.

In conformità con le normative italiane / ICH / GCP Linee guida, è necessario che il ricercatore e l'istituto autorizzato dai rappresentanti dello sponsor, dell'agenzia di regolamentazione (s), e la IEC / IRB abbiano accesso diretto a rivedere i documenti originali per la verifica delle procedure correlate allo studio e dati. Il ricercatore è tenuto ad informare i genitori o il legale rappresentante che i documenti relativi allo studio saranno riesaminati dai rappresentanti sopra menzionati senza violare la riservatezza del paziente.

#### **15.2 Procedura di Consenso Informato**

Prima della partecipazione dei pazienti nello studio la responsabilità del ricercatore è di ottenere il

consenso liberamente espresso, per iscritto, dopo adeguata spiegazione delle finalità, metodi, benefici e rischi potenziali dello studio ed eventuali procedure specifiche del protocollo. Il consenso informato per iscritto deve essere ottenuto prima che il paziente sia sottoposto alle procedure specifiche. Per ottenere e documentare il consenso informato, lo sperimentatore deve rispettare le disposizioni normative applicabili, e aderire alla ICH / GCP e ai principi etici che hanno origine nella Dichiarazione di Helsinki (World Medical Association 59a Assemblea Generale, Seoul ottobre 2008). Il modulo di consenso informato e qualsiasi revisione (i) deve essere approvato dal CEI prima di essere fornite ai potenziali pazienti.

Il consenso informato firmato deve far parte della documentazione ed inserito nella cartella clinica medica. Il consenso informato deve essere firmato e datato personalmente dal paziente e dalla persona che ha raccolto il consenso informato (non necessariamente il ricercatore principale, ma un membro del personale medico autorizzato).

L'originale del consenso informato firmato deve essere conservato in conformità con la politica istituzionale.

Il paziente è libero di ritirare il consenso informato in qualsiasi momento. La data di revoca deve essere conservata nella cartella clinica.

### **15.3 Normativa di conformità**

Il protocollo dello studio, l'informazione proposta, l'ICF e altri documenti pertinenti, devono essere presentate alla CEI per la revisione etica e approvazione ai sensi della normativa vigente, prima dell'inizio dello studio. L'approvazione scritta dovrebbe identificare tutti i documenti esaminati dal nome alla versione.

L'investigatore deve presentare e, se necessario, ottenere l'approvazione dalla CEI per tutte le modifiche del protocollo e successive modifiche per l'ICF. Il ricercatore deve notificare gli eventi avversi gravi che si verificano (alla CEI) sul sito e in altri resoconti SAE ricevuti dallo sponsor, secondo le procedure locali.

### **15.4 Modificazioni del protocollo**

Eventuali modifiche al protocollo di studio che sembrano essere appropriate al progredire dello studio saranno comunicati al ricercatore dallo sponsor. Inoltre, lo sponsor assicurerà la puntuale presentazione di emendamenti alle autorità di regolamentazione e CEI.

Gli emendamenti al protocollo globale interesseranno tutti i centri coinvolti nello studio. Tali modifiche saranno documentate in un sunto del documento.

Un emendamento al protocollo può essere attuato solo dopo che è stato approvato dalla CEI, eccetto quando una immediata attuazione della modifica sia necessaria per la sicurezza del paziente.

## **16. BIBLIOGRAFIA**

1. Byl, F.M. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1984; 94: 647-662
2. Klemm et al. Epidemiologische Erhebungen zu Hörsturz, Vestibularisstörungen und Morbus Ménière. *HNO-Prax* 1989; 14: 295-259
3. Michel O. Der Hörsturz. Thieme Stuttgart New York, 1994
4. Lehnhardt, R.E. Die akute Innenohrschwerhörigkeit. *HNO* 1991; 39: 378-385
5. Nagahara, K., Fisch, K. and M. Yagi. Perilymph oxygenation in sudden and progressive sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1983; 96: 57-69

6. Kellerhals, B. Acoustic trauma and cochlear microcirculation. An experimental and clinical study on pathogenesis and treatment of inner ear lesions after acute noise exposure. *Adv Otorhinolaryng* 1972;18: 91-168
7. Hesch, R.D. Therapeutische Überlegungen zu vaskulären Innenohrerkrankungen. *HNO* 1982;30:365-374
8. Boenninghaus, H.G. Der idiopathische Hörsturz. *Dtsch.Ärztebl* 1988; 85: B2215-2217
9. Jaffe, B.F. Viral causes of sudden inner ear deafness. *Otolaryngol Clin N Amer* 1978; 11: 63-69
10. Saunders, W.H., and W.H. Lippy. Sudden deafness and Bell's palsy: a common cause. *Ann Otol* 1959; 68: 830-837
11. Schuknecht, H.F. Pathology of the ear. Lea&Febiger, Philadelphia 1993; 524-529
12. Laird, N. and W.R. Wilson Predicting Recovery from idiopathic sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1982; 4: 161-164
13. Axelsson, A. and H. Dengerink. The effect of noise on histological measures of cochlear vasculature and red cell: A review. *Hear Res.* 1987; 311: 83-92
14. Beck, C. Pathologie der Innenohrschwerhörigkeiten. *Arch Otorhinolaryngol* 1984; Suppl I: 1-57
15. Robertson, D. Functional significance of dendritic swelling after loud sounds in the guinea pig cochlea. *Hear Res.* 1983; 9: 263-278
16. Tonndorf, J. Acute cochlear disorders: The combination of hearing loss, recruitment, poor speech discrimination and tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89: 353-358
17. Yamane, H., Nakai, Y., Konishi, K., Sakamoto, H., Matsuda, Y. and H. Iguchi. Strial circulation impairment due to acoustic trauma. *Acta Otolaryngol* 1991; 111: 85-93
18. Hawkins, J.E. Jr. Comparative otopathology: aging, noise and ototoxic drugs. *Adv Otorhinolaryngol* 1973; 20: 124-141
19. Weinaug, P. Die Spontanremission beim Hörsturz. *HNO* 1984; 32: 346-351
20. Mattox, D.E. and F.B. Simmons. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 1977; 86: 463-480
21. Wilson, W., Byl, F. and N. Laird. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol* 1980; 106: 772-776
22. Heiden, C., Biesinger, E. and R. Höing. Die Spontanheilung des Hörsturzes. *HNO* 2000; 48: 621-623
23. Desloovere, C., Meyer-Breiting E. and C. Von Ilberg. Randomisierte Doppelblindstudie zur Hörsturztherapie: Erste Ergebnisse. *HNO* 1988; 36: 417-422
24. Yamamoto, M., Kanzaki, J., Ogawa, K., Ogawa, S. and N. Tsuchihashi. Evaluation of hearing recovery in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl Stockh* 1994; 514: 37-40
25. Murata, K. and U. Fisch. Effect of CO<sub>2</sub> on the perilymphatic oxygen tension in cats. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86: 164-171
26. Klemm, E., Altmann, E. and O. Lange. Rheologische Probleme der Mikrozirkulation und Konsequenzen medikamentöser Hörsturztherapie. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1983; 62: 62-64
27. Shikowitz, M.J. Sudden sensorineural hearing loss. *Med Clin North Am* 1991; 75: 1239-1250
28. Lamm, K., Lamm, H. and W. Arnold. Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy in Comparison to Conventional or Placebo Therapy or No Treatment in Idiopathic Sudden Hearing Loss, Acoustic Trauma, Noise-Induced Hearing Loss and Tinnitus. *Adv Otorhinolaryngol* 1998; 54: 86-99
29. Probst, R., Tschop, K. and E. Luden. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta*

*Otolaryngol (Stockh)* 1992; 112: 435

30. Desloovere, C. and E. Böhmer. Hyperbare Sauerstofftherapie bei therapieresistenten Hörstürzen. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol* 1992; Suppl II: 451
31. Lamm, K. Simultane Sauerstoffpartialdruckbestimmung in der Skala Tympani, Elektrokochleographie und Blutdruckmessungen nach Knalltraumata bei Meerschweinchen. *HNO* 1989; 37: 48-55
32. Pilgramm, M., Lamm, H. and K. Schumann. Zur hyperbaren Sauerstofftherapie beim Hörsturz. *Laryng. Rhinol. Otol.* 1985; 64: 351-354
33. Flunkert, C., Schwab, B., Heermann, R. and Th. Lenartz. Hyperbare Sauerstofftherapie als Primärtherapie Akuter Innerohrschädigungen – Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Therapiebeobachtung. *HNO* 1999; 47; 404.
34. Bennett MH, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD004739 Update of: *Cochrane Database Syst Rev.* 005;(1):CD004739.
35. Di Donato F., Nasole E., Cavazzuti P.P., Zarro N., Ossigenoterapia iperbarica nel trattamento dell'ipoacusia neurosensoriale improvvisa da barotrauma dell'orecchio interno, *Medicina Subacquea e Iperbarica*, 2005, 4:47-51
36. Mevio E, Richichi M. Le ipoacusie improvvise. Quaderni Monografici di Aggiornamento. AOOI Edizioni. Roma, 2009.
37. Wei BPC, Mubiru S, O'Leary S. [Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss \(Review\)](#). The Cochrane Library 2009, issue 4.
38. Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2008; 29: 453–60.
39. Ho HG, Lin HC, Shu MT, Yang CC, Tsai HT. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope* 2004; 114: 1184–89.
40. Agarwal L, Pothier DD. [Vasodilators and vasoactive substances for idiopathic sudden sensorineural hearing loss \(Review\)](#). The Cochrane Library 2009, Issue 4.
41. Bennett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P. [Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus \(Review\)](#). The Cochrane Library. 2010, Issue 1.
42. National Institute of Health. Sudden deafness. Bethesda: National Institutes of Health, 2000. NIH publication 00-4757. <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/sudden.asp>
43. U.S. Diving Manual, Rev.6 - Published by Direction of Commander, Naval Sea Systems Command, 2009
44. 2<sup>a</sup>Consensus Conference ECHM, The treatment of decompression accidents in recreational diving, Marsiglia, Francia, 1996, [www.echm.org](http://www.echm.org)
45. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, Brown SR, Fife TD, Ford P, Ganiats TG, Hollingsworth DB, Lewandowski CA, Montano JJ, Saunders JE, Tucci DL, Valente M, Warren BE, Yaremchuk KL, Robertson PJ; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. [Clinical practice guideline: sudden hearing loss](#). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Mar;146(3 Suppl):S1-35

## 17. APPENDICE

### APPENDICE 1

- Età
- Background professionale
- Abituale precedente esposizione al rumore
- Storia di malattia vascolare (come l'angina pectoris, malattie delle arterie periferiche, trombosi ...)
- Obesità, ipertensione, dislipidemia
- Eventuale Terapia medica effettuata
- Problemi Meccanici all'articolarià del collo nel periodo immediatamente precedente l'inizio della sordità, disfunzione mandibolare comune
- Abitudine al fumo (numero di sigarette/die)
- Precedente storia di sordità improvvisa
- Precedente prove audiometriche, se disponibili
- Presenza, o meno, di vertigini
  - Questionario o altro strumento simile sensibile
- Insorgenza dell'ipoacusia (in giorni)
- Presenza o meno di tinnito. In caso di Tinnito, valutazione soggettiva dei sintomi

### Appendice 2

Nome:

Ospedale Numero:

Data:

Sessione:

### Spatial Hearing Questionnaire

Per piacere rispondi ad ogni domanda con un numero da 0 a 100. Il numero 0 significa una situazione di grande difficoltà. Il numero 100 significa una situazione molto facile.

Numero	Fraser	0-100
1	Un uomo sta parlando con te in piedi e di fronte. La stanza è molto silenziosa. Quanto riesci a capirlo bene?	
2	Un donna sta parlando con te in piedi e di fronte. La stanza è molto silenziosa. Quanto riesci a capirla bene?	
3	Un bambino sta parlando con te in piedi e di fronte. La stanza è	

	molto silenziosa. Quanto riesci a capirlo bene?	
4	Stai ascoltando musica a un volume confortevole proveniente di fronte a te. La stanza è molto silenziosa. Quanto ti è facile o difficile ascoltare la musica in modo chiaro?	
5	Un uomo sta parlando con te in piedi e di fronte. C'è un ventilatore rumoroso posto alle sue spalle. Quanto riesci a capirlo bene?	
6	Una donna sta parlando con te in piedi e di fronte. C'è un ventilatore rumoroso posto alle sue spalle. Quanto riesci a capirla bene?	
7	Un bambino sta parlando con te in piedi e di fronte. C'è un ventilatore rumoroso posto alle spalle del bambino. Quanto riesci a capire bene il bambino?	
8	Stai ascoltando musica a un volume confortevole proveniente di fronte a te. C'è anche un rumoroso ventilatore di fronte a te. Quanto ti è facile o difficile ascoltare la musica in modo chiaro?	
9	Un uomo sta parlando con te in piedi e di fronte. C'è un rumoroso ventilatore su un lato. Quanto riesci a capirlo bene?	
10	Una donna sta parlando con te in piedi e di fronte. C'è un rumoroso ventilatore su un lato. Quanto riesci a capirla bene?	
11	Un bambino sta parlando con te in piedi e di fronte. C'è un rumoroso ventilatore su un lato. Quanto riesci a capire bene il bambino?	
12	Stai ascoltando musica a un volume confortevole proveniente di fronte a te. C'è anche un rumoroso ventilatore su un lato. Quanto ti è facile o difficile ascoltare la musica in modo chiaro?	
13	Quanto sei in grado di determinare la posizione della voce di un uomo se non riesci a vederlo?	
14	Quanto sei in grado di determinare la posizione della voce di una donna se non riesci a vederla?	
15	Quanto sei in grado di determinare la posizione della voce di un bambino se non riesci a vederlo?	
16	Quanto sei in grado di determinare la posizione di un riproduttore di musica, come una radio, se non riesci a vederla?	
17	Quanto sei in grado di determinare la posizione della voce di un uomo quando è dietro di te?	
18	Quanto sei in grado di determinare la posizione della voce di una donna quando è dietro di te?	
19	Quanto sei in grado di determinare la posizione della voce di un bambino quando il bambino è dietro di te?	

20	Quanto sei in grado di determinare la posizione di un riproduttore di musica, come una radio, quando è dietro di te?	
21	Quanto sei in grado di determinare la posizione di un aereo in volo, se non riesci a vederlo?	
22	Senti un'auto in lontananza, ma non riesci a vederla. Sei in grado di dire accuratamente da dove sta venendo?	
23	Se ti trovassi lungo una strada e chiudessi gli occhi, quanto accuratamente sapresti dire, una volta passata, in che direzione andava la macchina?	
24	Sei a casa in una stanza e senti un forte suono. Quanto facilmente riesci a dire quanto era lontano il suono?	

### Appendice 3

#### Iowa Tinnitus Handicap Questionnaire

Nome:

Sessione:

Data:

numero:

Ospedale

Questo questionario ha 27 domande. Si prega di assegnare ad ogni domanda un numero compreso fra 0 e 100. 0 significa essere in completo disaccordo. 100 significa accordo totale con il contenuto della domanda. Non bisogna saltare nessuna domanda.

Numero	Frase	0-100
1	Non riesco a seguire una conversazione durante le riunioni a causa dell'acufene.	
2	L'Acufene gmi crea problemi in famiglia.	
3	Non penso che l'acufene crei dei danni alla mia salute	
4	Mi sento a disagio nelle situazioni sociali a causa dell'acufene.	
5	Ho difficoltà ad addormentarmi di notte a causa dell'acufene.	
6	L'acufene contribuisce a una generale sensazione di malessere.	
7	L'acufene interferisce con la mia capacità di dire da dove i	

	suoni provengono i suoni.	
8	Ho il supporto dei miei amici a proposito dell'acufene.	
9	Non sono in grado di rilassarmi a causa dell' acufene.	
10	Non sono soddisfatto della mia vita a causa dell' acufene.	
11	Il mio acufene è peggiorato nel corso degli anni.	
12	Non riesco a concentrarmi a causa dell'acufene.	
13	L'acufene mi fa sentire stanco.	
14	L'acufene mi fa sentire depresso.	
15	La maggior parte della gente non conosce la natura devastante dell'acufene	
16	L'acufene mi fa evitare le situazioni rumorose.	
17	L'acufene disturba la comprensione del discorso quando parlo con qualcuno in una stanza rumorosa.	
18	Trovo difficile spiegare agli altri cos'è l'acufene .	
19	A causa dell'acufene mi lamento di piu'.	
20	L'acufene mi fa sentire irritato.	
21	L'acufene mi fa sentire insicuro.	
22	L'acufene disturba la comprensione del discorso quando ascolto la televisione.	
23	L'acufene influenza la qualità delle mie relazioni.	
24	L'acufene ha ridotto la mia capacita' di comprendere la parola.	
25	L'acufene mi causa stress.	
26	L'acufene mi fa sentire ansioso.	
27	Mi sento spesso frustrato a causa dell' acufene.	

## Appendice 4

### SCALA ANALOGICO VISIVA (VAS: Loudness acufene)

**Istruzioni:** Pensi a quanto intenso è il volume del suo acufene **in questo momento** e lo rappresenti con un segno sulla scala sottostante (immagini per similitudine la colonnina del termometro per misurare la febbre).

<b>VOLUME ACUFENE</b>

Niente

Troppo Forte

## Appendice 5

### DIZZINESS HANDICAP INVENTORY (DHI)

Paziente \_\_\_\_\_ età \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

	Si	Qualche volta	no
1. Il suo problema aumenta o si aggrava guardando in alto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. A causa del suo problema si sente frustrato/a ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. A causa del suo problema limita i suoi viaggi di lavoro o di svago ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Camminare lungo il corridoio di un supermercato, aumenta il suo problema ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. A causa del suo problema ha difficoltà a stendersi a letto o ad alzarsi da questo ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Il suo problema limita significativamente la sua partecipazione ad attività sociali come andare fuori a cena, andare al cinema, andare a ballare od a feste ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. A causa del suo problema, ha difficoltà a leggere?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Effettuare attività come sport, balli, lavori domestici come spazzare o metter via i piatti aumenta il suo problema ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. A causa del suo problema è preoccupato/a di uscire da casa sua senza essere accompagnato/a da qualcuno ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. A causa del suo problema è imbarazzato/a di fronte ad altri ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Movimenti veloci della sua testa aumentano il suo problema ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. A causa del suo problema , evita i luoghi alti ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Girarsi nel letto, aumenta il suo problema ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. A causa del suo problema, è difficile per lei fare i lavori di casa faticosi o di precisione ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. A causa del suo problema, teme che la gente possa pensare che lei sia ubriaco/a ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. A causa del suo problema, le è difficile passeggiare da solo/a ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Camminare sul marciapiede, aumenta il suo problema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. A causa del suo problema, ha paura di stare a casa da solo/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. A causa del suo problema, è difficile per lei girare per casa sua al buio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. A causa del suo problema, ha paura di stare a casa da solo/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. A causa del suo problema, si sente handicappato/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Il suo problema le ha causato difficoltà nelle relazioni con i membri della sua famiglia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. A causa del suo problema, è depresso/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Il suo problema interferisce col lavoro o le responsabilità familiari?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Piegarsi in avanti, aumenta il suo problema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Punteggio Totale \_\_\_\_\_ Valutazione F \_\_\_\_\_ (36) E \_\_\_\_\_ (36) P \_\_\_\_\_ (28)

## Appendice 6

Scheda raccolta dati sul trattamento ed eventuali effetti collaterali

Terapie medica standard si [ ] no [ ] in questo caso specificare le ragioni ed il trattamento effettuato: \_\_\_\_\_

Effetti collaterali / complicanze

OTI standard si [ ] no [ ] in questo caso specificare le ragioni ed il trattamento effettuato: \_\_\_\_\_

Effetti collaterali / complicanze

- Barotrauma dell'Orecchio Medio: Livello 1  - 2  - 3  - 4  - 5   
Sospensione OTI: SI  NO   
Se OTI Sospesa: Riprende OTI -> SI  NO  dopo gg.: \_\_\_\_
- Altro Barotrauma: Sinusale  - Odontogeno  - Altro  \_\_\_\_\_  
Sospensione OTI: SI  NO   
Se OTI Sospesa: Riprende OTI -> SI  NO  dopo gg.: \_\_\_\_
- Epistassi Sospensione OTI: SI  NO   
Se OTI Sospesa: Riprende OTI -> SI  NO  dopo gg.: \_\_\_\_
- Crisi Iperossica Sospensione OTI: SI  NO   
Se OTI Sospesa: Riprende OTI -> SI  NO  dopo gg.: \_\_\_\_
- Crisi Ipertensiva Sospensione OTI: SI  NO   
Se OTI Sospesa: Riprende OTI -> SI  NO  dopo gg.: \_\_\_\_
- Crisi di panico Sospensione OTI: SI  NO   
Se OTI Sospesa: Riprende OTI -> SI  NO  dopo gg.: \_\_\_\_
- Altro \_\_\_\_\_ Sospensione OTI: SI  NO   
Se OTI Sospesa: Riprende OTI -> SI  NO  dopo gg.: \_\_\_\_

Note:

---

---

## Appendice 7

### Treatment Table 6

1. Descent rate - 20 ft/min.
2. Ascent rate - Not to exceed 1 ft/min. Do not compensate for slower ascent rates. Compensate for faster rates by halting the ascent.
3. Time on oxygen begins on arrival at 60 feet.
4. If oxygen breathing must be interrupted because of CNS Oxygen Toxicity, allow 15 minutes after the reaction has entirely subsided and resume schedule at point of interruption (see paragraph 20-7.11.1.1).
5. Table 6 can be lengthened up to 2 additional 25-minute periods at 60 feet (20 minutes on oxygen and 5 minutes on air), or up to 2 additional 75-minute periods at 30 feet (15 minutes on air and 60 minutes on oxygen), or both.
6. Tender breathes 100 percent O<sub>2</sub> during the last 30 min. at 30 fsw and during ascent to the surface for an unmodified table or where there has been only a single extension at 30 or 60 feet. If there has been more than one extension, the O<sub>2</sub> breathing at 30 feet is increased to 60 minutes. If the tender had a hyperbaric exposure within the past 18 hours an additional 60-minute O<sub>2</sub> period is taken at 30 feet.

### Treatment Table 6 Depth/Time Profile

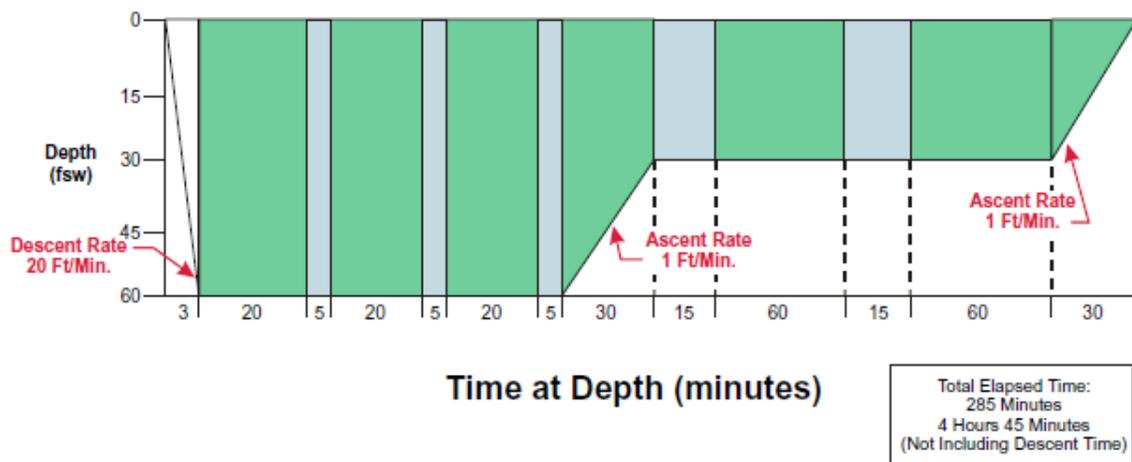


Figure 20-5. Treatment Table 6.

#### Nota:

60 feet (ft)= 18 metri

30 feet= 9 metri

20 feet= 6 metri

1 feet= 0,33metri