

# Lg

LINEA GUIDA

Sistema nazionale  
per le linee guida



## Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson

REVISIONE DELL'AGOSTO 2013



*Ministero della Salute*



**LIMPE**

LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO  
LA MALATTIA DI PARKINSON  
LE SINDROMI EXTRAPIRAMIDALI E LE DEMENTIE



## Nota per gli utilizzatori

*Le linee guida e i documenti di revisione rapida rappresentano uno strumento che consente un rapido trasferimento delle conoscenze, elaborate dalla ricerca biomedica, nella pratica clinica quotidiana. Si tratta di raccomandazioni di comportamento, messe a punto mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, che possono essere utilizzate come strumento per medici, professionisti e amministratori sanitari per migliorare la qualità dell'assistenza e razionalizzare l'utilizzo delle risorse. Le decisioni cliniche sul singolo paziente richiedono l'applicazione delle raccomandazioni, fondate sulle migliori prove scientifiche, alla luce dell'esperienza clinica del singolo professionista sanitario e di tutte le circostanze di contesto. Le linee guida e i documenti di revisione rapida rappresentano una sintesi delle migliori conoscenze disponibili e possono rappresentare uno strumento di aggiornamento e formazione per il medico e tutti gli altri operatori sanitari. Spetta dunque alla competenza e all'esperienza del singolo professionista decidere in che misura i comportamenti raccomandati, pur rispondendo a standard qualitativi definiti sulla base delle più aggiornate prove scientifiche, si applichino al caso clinico particolare.*



# Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson

LINEA GUIDA 24

Data di pubblicazione: agosto 2013 (prima revisione)  
Data di aggiornamento previsto: gennaio 2015

Redazione  
Giulia Candiani, Roberta Villa, Zadig, Milano

Impaginazione  
Luisa Goglio

# Presentazione

*La malattia di Parkinson è una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale che colpisce in Italia circa 230.000 persone, delle quali circa il 5% con un'età inferiore ai 50 anni. Si prevede che la prevalenza di tale patologia raddoppierà nel corso dei prossimi venti anni a causa soprattutto del crescente invecchiamento della popolazione generale.*

*La presente linea guida, promossa dalla Lega italiana per la lotta contro la malattia di Parkinson, le sindromi extrapiramidali e le demenze (LIMPE) e dall'Istituto superiore di sanità (ISS) nell'ambito del Sistema nazionale linee guida (SNLG), rappresenta il primo innovativo documento con una serie di raccomandazioni, orientate verso la pratica clinica corrente e la sanità pubblica, sugli aspetti diagnostici, farmacologici, riabilitativi e chirurgici relativi alla malattia di Parkinson. Una raccomandazione specifica riguarda il trattamento a base di cellule staminali.*

*Questa linea guida vuole quindi costituire uno strumento utile a fornire chiarezza e supporto a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del paziente affetto da malattia di Parkinson e a informare i pazienti e i loro familiari sulle raccomandazioni formulate nella diagnosi e trattamento della malattia.*

*Alfonso Mele*  
Istituto superiore di sanità

# Gruppo di lavoro

## RESPONSABILE DEL PROGETTO

**Alfonso Mele** Istituto superiore di sanità

## GRUPPO PROMOTORE

(LIMPE – Lega Italiana per la lotta contro la malattia di Parkinson, le sindromi extrapiramidali e le demenze)

**Giovanni Abbruzzese** Università di Genova

**Ubaldo Bonuccelli** Università di Pisa

**Umberto Corsini** Università di Pisa

**Giovanni Fabbrini** Università Sapienza di Roma

**Leonardo Lopiano** Università di Torino

## COORDINATORI

**Franca D'Angelo** Istituto superiore di sanità

**Eleonora Lacorte** Istituto superiore di sanità

**Nicoletta Locuratolo** Università Sapienza di Roma

**Nicola Vanacore** Istituto superiore di sanità

## PANEL\*

**Anna Accornero** Federazioni italiana logopedisti (FLI)

**Angelo Bianchetti** Società italiana di gerontologia e geriatria (SIGG)

**Filippo Cavallaro** Associazioni italiana fisioterapisti (AIFI)

**Massimo Cincotta** Società italiana di neurofisiologia clinica (SINC)

**Pietro Cortelli** Associazione italiana per lo studio del sistema neurovegetativo (AINV)

**Sandro Gentili** Società italiana di medicina fisica e riabilitativa (SIMFER)

**Paolo Barone** Associazione italiana disordini del movimento e malattia di Parkinson (DISMOV)

**Francesco Mazzoleni** Società italiana di medicina generale (SIMG)

**Giuseppe Meco** Parkinson Italia

**Alexandra Palombi** Società italiana di terapia occupazionale (SITO)

**Gianni Pezzoli** Associazione italiana parkinsoniani (AIP)

**Mario Giorgio Rizzone** Coordinatore Gruppo di studio SIN-DBS

**Alberto Pupi** Associazione italiana medicina nucleare e imaging molecolare (AIMN)

**Marina Rizzo** Azienda ospedaliera Ospedali riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

**Massimo Scerrati** Società italiana di neurochirurgia (SIN)

**Nicola Smania** Società italiana di riabilitazione neurologica (SIRN)

**Michele Tinazzi** Università di Verona

## VALUTATORI DELLA LETTERATURA

**Laura Avanzino** Università di Genova

**Filippo Baldacci** Università di Pisa

**Elena Caputo** Ospedale F. Miulli, Acquaviva delle Fonti (Bari)

**Elena Di Battista** Università Sapienza di Roma

**Roberta Di Fede** Università di Bari

**Luca Marsili** Università Sapienza di Roma

**Aristide Merola** Università di Torino

**Brigida Minafra** Fondazione Istituto neurologico nazionale C. Mondino, Pavia

**Francesca Morgante** Università di Messina

**Carlo Rossi** Università di Pisa

**Cesa Scaglione** Università di Bologna

**Laura Vacca** IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

**Alberto Albanese** Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano

**Angelo Antonini** IRCCS San Camillo, Venezia

**Alfredo Berardelli** Università Sapienza di Roma

**Giovanni Defazio** Università di Bari

**Paolo Del Dotto** Università di Pisa

**Gaetano Di Chiara** Università di Cagliari

**Floriano Girotti** Fondazione IRCCS Istituto nazionale

\* Hanno partecipato alle riunioni di panel anche i colleghi Tommaso Caraceni per Parkinson Italia, Margherita Canesi ed Emanuele Cereda per l'Associazione Italiana Parkinsoniani, Paolo Martinelli per la DISMOV, Manuela Pilleri per il Gruppo SIN-DBS, Andrea Bassi per l'AINV e Tiziana Rossetto e Giovanna Lovato per la FLI.

neurologico Carlo Besta, Milano

**Paolo Lamberti** Università di Bari

**Michele Lanotte** Università di Torino

**Roberto Marconi** Dipartimento di neuroscienze,  
Ospedale Misericordia, Grosseto

**Nicola Modugno** IRCCS Neuromed, Pozzilli, Isernia

**Letterio Morgante** Università di Messina

**Claudio Pacchetti** Fondazione Istituto neurologico  
nazionale C. Mondino, Pavia

**Alberto Priori** Università di Milano

**Stefano Ruggieri** Università Sapienza di Roma

**Fabrizio Stocchi** IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

**Filippo Tamma** Ospedale F. Miulli, Acquaviva delle Fonti  
(Bari)

**Mario Zappia** Università di Catania

**Maurizio Zibetti** Università di Torino

#### COMITATO DI SCRITTURA DEL DOCUMENTO

**Giovanni Abbruzzese** Università di Genova

**Ubaldo Bonuccelli** Università di Pisa

**Umberto Corsini** Università di Pisa

**Giovanni Fabbrini** Università Sapienza di Roma

**Leonardo Lopiano** Università di Torino

**Franca D'Angelo** Istituto superiore di sanità

**Eleonora Lacorte** Istituto superiore di sanità

**Nicoletta Locuratolo** Università Sapienza di Roma

**Nicola Vanacore** Istituto superiore di sanità

#### REFEREE

**Roberto Ceravolo** Università di Pisa

**Giovanni Cossu** Ospedale generale S. Michele AOB  
G. Brotzu, Cagliari

#### DOCUMENTALISTI

**Maurella Della Seta** Istituto superiore di sanità

**Rosanna Cammarano** Istituto superiore di sanità

#### SEGRETERIA TECNICA

**Simonetta Crateri** Istituto superiore di sanità

**Giuseppina Iantosca** Istituto superiore di sanità

**Antonella Marzolini** Istituto superiore di sanità

**Fabrizio Marzolini** Istituto superiore di sanità

#### SEGRETERIA SCIENTIFICA

**Franca D'Angelo** Istituto superiore di sanità

**Eleonora Lacorte** Istituto superiore di sanità

#### FINANZIAMENTI

La linea guida è stata sostenuta finanziariamente dalla quota delle retribuzioni del personale dell'ISS coinvolto nella linea guida e dai fondi disponibili presso l'ISS per la ricerca bibliografica. La LIMPE ha contribuito economicamente per gli aspetti relativi all'organizzazione delle riunioni di panel.

L'Associazione Italiana Parkinsoniani ([www.parkinson.it/aip](http://www.parkinson.it/aip)) ha contribuito alle spese di stampa della linea guida.





# Indice

<b>Introduzione generale</b>	9
- Percorso assistenziale nella malattia di Parkinson	9
- Bibliografia	11
<b>Metodi</b>	12
- Percorso di elaborazione di una linea guida	12
- Chi ha elaborato la linea guida	13
- Fasi di sviluppo della linea guida	13
- Bibliografia	19
- Grading delle raccomandazioni	20
- Revisione esterna del documento finale	21
- Aggiornamento, diffusione, implementazione	21
- Disponibilità del testo integrale	21
<b>Sezione quesiti diagnostici</b>	23
- Introduzione ai quesiti diagnostici	24
- Bibliografia	27
- Quesiti diagnostici	28
<b>Sezione quesiti farmacologici</b>	65
- Introduzione ai quesiti farmacologici	66
- Quesiti farmacologici	70
<b>Sezione quesiti della riabilitazione</b>	157
- Introduzione ai quesiti della riabilitazione	158
- Raccomandazione generale per la ricerca nel campo della riabilitazione	159
- Quesiti della riabilitazione	160
<b>Sezione quesiti chirurgici</b>	179
- Introduzione ai quesiti chirurgici	180
- Quesiti chirurgici	182
<b>Sezione quesito sulle staminali</b>	233
- Quesito sulle staminali	234
<b>Glossario</b>	243



# Introduzione generale

La presente linea guida è il prodotto di un aggiornamento e adattamento di un precedente documento pubblicato nel 2010 dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sui temi della diagnosi e del trattamento farmacologico della malattia di Parkinson e di una revisione sistematica su 13 nuovi quesiti relativi a temi diagnostici, farmacologici, riabilitativi, neurochirurgici e sulle cellule staminali.

La malattia di Parkinson rappresenta una costante sfida per la comunità scientifica impegnata a comprenderne le molteplici cause di ordine genetico e ambientale e a individuare trattamenti sia farmacologici sia non farmacologici sempre più efficaci e sicuri.

L'esplosione per esempio delle conoscenze sui sintomi non motori, sui disordini del controllo degli impulsi, sugli aspetti cognitivi costituiscono senza dubbio un cambiamento di paradigma che supera una visione limitata ai soli aspetti motori della patologia, in una direzione di maggiore complessità sia clinica sia eziopatogenetica.

La malattia di Parkinson rappresenta anche una sfida per il nostro fragile sistema socio-sanitario. Appare infatti urgente, alla luce delle sempre più limitate risorse disponibili, trovare un punto di equilibrio tra il perseguire l'appropriatezza diagnostica e terapeutica in tutte le fasi di malattia e l'ottimizzazione di un percorso diagnostico terapeutico volto a migliorare la qualità dell'assistenza per tutti i pazienti affetti dalla malattia di Parkinson.

Questa linea guida sulla diagnosi e il trattamento della malattia di Parkinson è orientata alla pratica clinica corrente e alla sanità pubblica, a differenza dei documenti redatti da società scientifiche come la European Federation of Neurological Societies (EFNS), la Movement Disorder Society (MDS) e l'American Academy of Neurology (AAN), focalizzati maggiormente sui singoli strumenti diagnostici e trattamenti terapeutici. Ciò implica possibili differenze di ordine metodologico nella classificazione delle prove e nella formulazione delle raccomandazioni: nei casi di maggiore discordanza sono state riportate le motivazioni delle diverse scelte.

L'elemento che ha maggiormente orientato il *panel* della presente linea guida nella valutazione della letteratura scientifica e nella stesura delle raccomandazioni è stato infatti quello di fornire un supporto utile alla pratica clinica corrente di tutti gli operatori sanitari nella gestione del paziente parkinsoniano.

## Percorso assistenziale nella malattia di Parkinson

In Italia si può calcolare che vi siano attualmente circa 230.000 malati di Parkinson<sup>1</sup>. La malattia è leggermente più frequente nei maschi che nelle femmine (60% vs 40%) e si stima che circa il 5% di tutti i malati di Parkinson abbia un'età inferiore ai 50 anni mentre circa il 70% ha un'età superiore ai 65 anni<sup>2</sup>. Si prevede che entro il 2030 il numero dei casi sarà raddoppiato a causa del crescente invecchiamento della popolazione generale<sup>3</sup>.

Le raccomandazioni presenti in questa linea guida dovrebbero essere utili a definire il diverso contributo che possono offrire i singoli professionisti nelle diverse fasi di malattia,

delineando, per la prima volta, un possibile percorso diagnostico assistenziale del paziente con sospetta sindrome parkinsoniana.

Si può ipotizzare infatti che il paziente parkinsoniano possa incontrare durante la sua storia di malattia numerose figure mediche (neurologo, medico di medicina generale, genetista, geriatra, fisiatra, neurofisiologo, neuroradiologo, psichiatra, neurochirurgo, ortopedico, urologo, nutrizionista), così come altre figure professionali socio-sanitarie (fisioterapista, logopedista, terapeuta occupazionale, psicologo, infermiere, assistente sociale) che operano, nella maggior parte dei casi, in modo autonomo e non coordinato tra loro.

In termini di sanità pubblica è ancora carente nel nostro Paese l'idea di un governo clinico della malattia di Parkinson. È assente un documento nazionale programmatico sulla malattia di Parkinson, analogamente a quanto è stato fatto sulla demenza, e sono pressoché rarissimi, nelle diverse realtà territoriali, documenti di gestione della malattia come i PDTAR (Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali e Riabilitativi).

In un sistema di gestione integrata della malattia di Parkinson, il neurologo esperto in disordini del movimento ha un ruolo centrale e vitale. Questo neurologo ha necessità di coordinarsi con gli altri professionisti socio-sanitari per migliorare la qualità di assistenza complessiva da fornire al paziente. In termini più generali, è vitale per la sostenibilità dei sistemi socio sanitari pubblici a risorse economiche limitate riuscire a costruire modelli di gestione delle malattie croniche equilibrati, capaci cioè di contenere gli sprechi, perseguire l'appropriatezza degli interventi terapeutici e offrire allo stesso tempo una maggiore qualità all'assistenza dei pazienti.

In questa logica generale il rapporto tra il neurologo esperto in disordini del movimento e il medico di medicina generale (MMG) rappresenta uno snodo cruciale. Nel VII Report Annuale 2010-2011 dei dati di Health Search, Istituto di ricerca della SIMG, Società italiana di medicina generale, la malattia di Parkinson si colloca in terza posizione, fra 35 patologie oggetto di analisi, per numero di contatti/paziente/anno con un valore di 7,86 subito dopo le malattie ischemiche del cuore (8,47) e il diabete mellito di tipo II (8,06), e precedendo tutte le altre patologie, molte delle quali hanno notoriamente una prevalenza superiore nella popolazione generale (fibrillazione atriale 7,64; scompenso cardiaco congestizio 6,82; ipertensione non complicata 6,70 e così via).

Il MMG ha dunque il compito di acquisire e di mantenere una conoscenza appropriata delle caratteristiche cliniche della malattia di Parkinson e delle condizioni di parkinsonismo. Nella fasi iniziali della malattia, la raccolta anamnestica mirata e l'esecuzione di un esame obiettivo neurologico sono finalizzati alla conferma del sospetto diagnostico di "sindrome parkinsoniana" e al completamento della valutazione preliminare del caso, prima che il paziente sia inviato al neurologo esperto in disordini del movimento per la formulazione della diagnosi e l'impostazione terapeutica. Nelle fasi successive il MMG deve collaborare con il neurologo e le altre figure professionali coinvolte per le variazioni della strategia terapeutica, la cura delle comorbidità, delle complicanze motorie e non motorie e per l'attivazione degli interventi socio-assistenziali nelle fasi avanzate di malattia, caratterizzate da progressiva invalidità.

Il neurologo esperto in disordini del movimento ha un ruolo centrale nella gestione multidisciplinare del paziente parkinsoniano in quanto deve operare in sinergia con le altre figure socio-sanitarie, monitorando la progressione della malattia e contribuendo a implemen-

tare le migliori strategie terapeutiche e assistenziali, basate sulle migliori prove scientifiche disponibili, adattandole alle caratteristiche cliniche e alla storia di ogni singolo paziente.

La presente linea guida sulla diagnosi e trattamento nella malattia di Parkinson vuole quindi rappresentare un primo tassello per la costruzione, nel nostro Paese, di un sistema integrato efficace ed efficiente nella gestione della malattia.

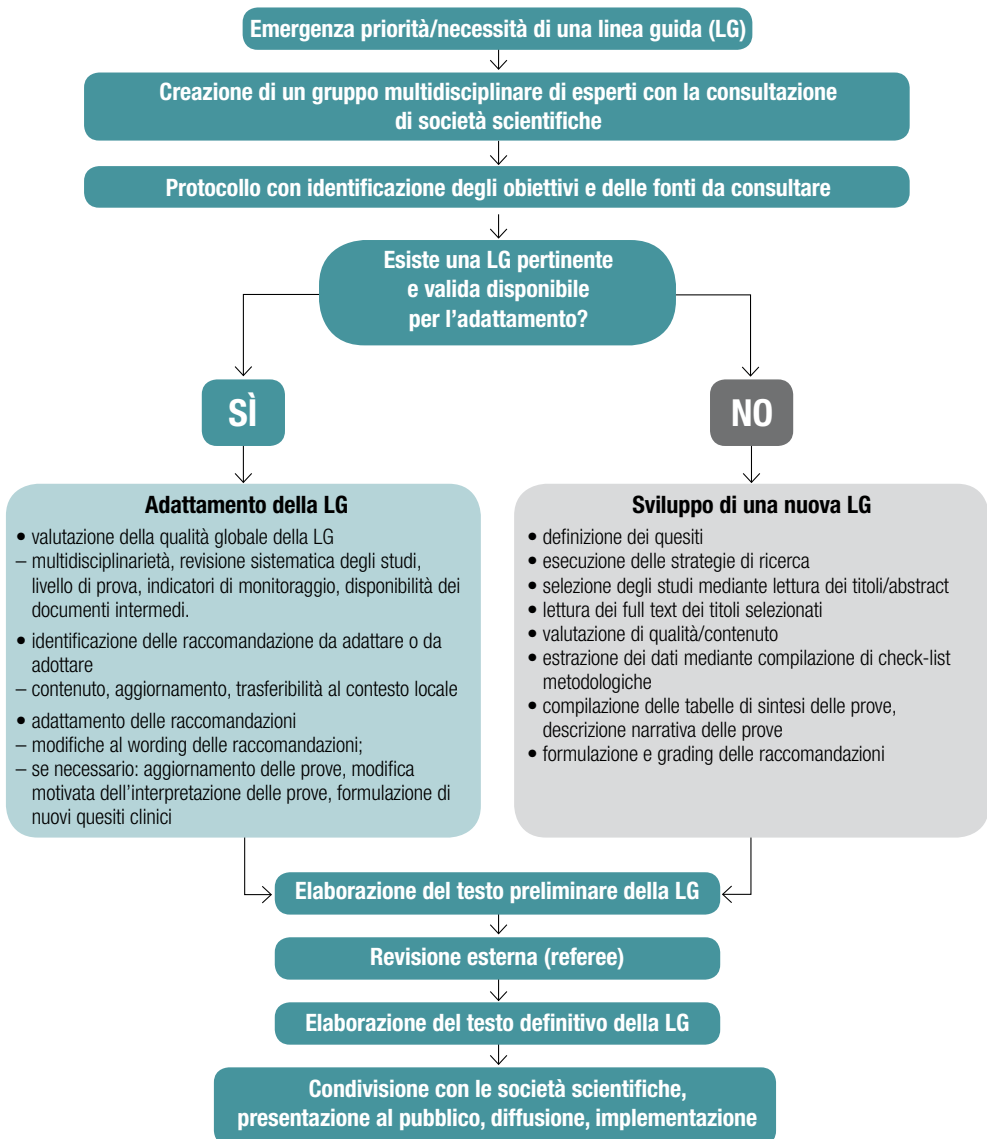
## Bibliografia

---

1. von Campenhausen S et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 473-90.
2. Wickreumaratchi MM et al. Prevalence and age of onset of Parkinson's disease in Cardiff: a community based cross sectional study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 805-7.
3. Dorsey ER et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68: 384-6.

# Metodi

## Percorso di elaborazione di una linea guida



## Chi ha elaborato la linea guida

L'elaborazione del documento ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il *panel* multidisciplinare e multiprofessionale ha definito i quesiti, discusso le prove di efficacia e formulato le raccomandazioni;
- i documentalisti del Settore documentazione dell'Istituto superiore di sanità hanno utilizzato, ove possibile, le strategie di ricerca elaborate per la linea guida originaria, per interrogare le basi di dati bibliografiche sulla base dei quesiti e in accordo con le indicazioni del *panel*;
- un gruppo di professionisti – neurologi, esperti in disordini del movimento – ha analizzato criticamente gli studi, dai quali ha estratto i dati rilevanti, inserendoli in tabelle di sintesi delle prove;
- un comitato di scrittura ha predisposto i documenti intermedi e redatto il testo definitivo della linea guida.

## Fasi di sviluppo della linea guida

Il processo seguito per l'elaborazione della presente linea guida è coerente con quello definito nel Manuale metodologico del Sistema nazionale per le linee guida dell'Istituto superiore di sanità (SNLG-ISS)<sup>1</sup>.

Le diverse fasi sono descritte nei paragrafi seguenti.

### Gruppo promotore

Il gruppo promotore, costituito da cinque neurologi facenti parte della Lega Italiana per la lotta contro la malattia di Parkinson, le sindromi extrapiramidali e le demenze (LIM-PE), ha inoltrato esplicita richiesta per la produzione di una linea guida sulla malattia di Parkinson al SNLG-ISS.

Successivamente, il 12 luglio 2010, il gruppo ha incontrato, presso l'Istituto superiore di sanità, il responsabile del progetto e i coordinatori per decidere se procedere all'elaborazione di una nuova linea guida o adottare e aggiornare un documento già esistente.

In quella sede è stato concordato di adattare e aggiornare la linea guida sull'argomento pubblicata dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) nel 2010<sup>2</sup>, la più recente pubblicazione di qualità che affronta i temi della diagnosi e del trattamento farmacologico della malattia di Parkinson.

Il gruppo ha inoltre identificato le società scientifiche maggiormente coinvolte nella gestione della malattia di Parkinson, le più importanti associazioni di familiari e pazienti e ha segnalato alcuni nomi di esperti indipendenti di comprovata professionalità ed esperienza. Sulla base di tale elenco è stata definita la composizione del *panel* multidisciplinare al quale è stata affidata l'elaborazione della linea guida.

### Costituzione del *panel* multidisciplinare di esperti

Il *panel* multidisciplinare, costituito sulla base delle indicazioni del gruppo promotore,

include i rappresentanti delle principali società scientifiche e associazioni di pazienti del settore ed esperti indipendenti, affiancati da esperti di EBM (*evidence-based medicine*, medicina basata sulle prove di efficacia) e di metodologia di sviluppo di linee guida e documenti analoghi. Più precisamente sono state coinvolte le seguenti figure professionali: neurologi esperti in disordini del movimento, neurochirurgo, medico nucleare e radiologo, geriatra, fisiatra, fisioterapista, logopedista, terapeuta occupazionale, medico di medicina generale, epidemiologo, metodologo di linee guida e rappresentanti dei familiari e pazienti.

Tutti i membri del *panel* hanno sottoscritto una dichiarazione di eventuale conflitto di interessi e la condivisione della metodologia di elaborazione di una linea guida del Sistema nazionale per le linee guida dell'Istituto superiore di sanità<sup>1</sup>.

Il *panel* si è riunito in tre occasioni (13 luglio 2010, 7 dicembre 2011 e 10 dicembre 2012) e ha svolto la propria attività sulla piattaforma web appositamente predisposta dal Sistema nazionale per le linee guida, per consentire a tutti di condividere il materiale utilizzato per l'elaborazione del documento.

In occasione del primo incontro è stata illustrata e condivisa la metodologia del SNLG e sono state concordate le modalità di adattamento e aggiornamento della linea guida SIGN.

Nel corso della seconda riunione sono state illustrate le prove reperite a sostegno dei primi 21 quesiti, sono state discusse le conclusioni e sono state concordate le relative raccomandazioni.

Nel corso della terza riunione sono state riepilogate le raccomandazioni ai precedenti 21 quesiti, illustrate le prove reperite a sostegno dei restanti quesiti, discusse le conclusioni e concordate le raccomandazioni relative a questi ultimi.

## **Adattamento e aggiornamento della linea guida SIGN**

A seguito di richieste relative alla produzione di nuove linee guida, il SNLG valuta, di volta in volta, se procedere alla elaborazione *ex novo* di un documento o utilizzare i quesiti clinici formulati da altri *panel* multidisciplinari e le revisioni sistematiche condotte in precedenza per adottare o adattare, modificandole, raccomandazioni prodotte in un ambiente culturale e organizzativo differente dal proprio, evitando in questo modo una duplicazione degli sforzi e favorendo il risparmio di risorse.

Al momento del primo incontro, su proposta del comitato promotore, è stato deciso di adattare e aggiornare la linea guida SIGN del 2010, la più recente pubblicazione di qualità, che affronta i temi della diagnosi e terapia farmacologica della malattia di Parkinson prendendo in considerazione le prove scientifiche pubblicate dal 1998 al 2008.

Il processo di adattamento ha consentito di adeguare le raccomandazioni della linea guida originaria alla realtà del sistema sanitario italiano, tenendo conto della sua organizzazione, delle priorità e delle risorse disponibili.

Per l'aggiornamento sono state replicate le strategie di ricerca adottate nella linea guida originaria, utilizzando come *range* temporale gennaio 2008-dicembre 2011. Sono stati tradotti e adottati tutti i quesiti della linea guida SIGN e per ciascuno è stata aggiornata la revisione sistematica.

Sono stati inoltre inclusi 13 nuovi quesiti. Per questi quesiti sono stati elaborati nuovi filtri di ricerca, basati su quelli utilizzati per i quesiti aggiornati.

Al momento della presentazione della sintesi degli studi valutati, è stato concordato in



assemblea plenaria di integrare la revisione sistematica con alcuni studi di più recente pubblicazione e di comprovata rilevanza, recependo il suggerimento di alcuni membri del *panel*.

La radice della strategia di ricerca utilizzata per i quesiti nuovi e per quelli aggiornati è la seguente:

*(Parkinson disease OR parkinsonian disorder OR parkinsonian disorders OR Parkinson OR parkinsons OR hemiparkinson OR hemiparkinsons) OR (paralysis agitans OR shaking palsy OR shaking palsies) OR (essential tremor OR tremor) OR raatrofia multisistemica OR hunt OR (dystonia OR dystonic disorders OR dystonic disorder OR dystonic disorders) OR multiple system atrophy OR basal ganglia disease\* OR (dyskinesia OR dyskinesias) OR (ataxia OR cerebellar ataxia OR gait ataxia) OR athetosis OR catalepsy OR chorea OR (hyperkinesia OR hypokinesia\* OR myoclonus) OR psychomotor agitation OR synkinesis OR tics OR tic OR (gait disorder\* OR gait disorders, neurologic) OR (supranuclear palsy OR supranuclear palsy, progressive OR supranuclear palsies) OR (Lewy body disease OR Lewy body disease\*).*

## Revisione sistematica della letteratura

L'aggiornamento strutturato della letteratura è stato eseguito rilanciando le strategie di ricerca utilizzate nella linea guida originaria sulle banche dati Cochrane, Medline e Embase.

Sono stati aggiornati i seguenti quesiti:

### DIAGNOSI

**Quesito 1:** In pazienti con sospetta malattia di Parkinson, qual è la sensibilità e specificità di:

- diagnosi clinica del neurologo nelle fasi iniziali e tardive della malattia rispetto agli standard di riferimento post mortem?
- criteri della UK Brain Bank nelle fasi iniziali e tardive della malattia rispetto agli standard di riferimento post mortem?
- criteri di Gelb nelle fasi iniziali e tardive della malattia rispetto agli standard di riferimento post mortem?
- diagnosi clinica dello specialista rispetto ai criteri di ricerca (UK Brain Bank o Gelb) nelle fasi iniziali e tardive della malattia?

**Quesito 2:** Qual è l'accuratezza diagnostica della diagnosi effettuata:

- da un medico generico in un ambito di assistenza secondaria vs quella di un neurologo?
- da un medico di base in un ambito di assistenza primaria vs quella di un neurologo?

**Quesito 3:** In pazienti con sospetto parkinsonismo, qual è l'accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, rapporti di verosimiglianza LR) dell'imaging funzionale (PET, SPECT, fMRI, ecc.) per la diagnosi differenziale tra Parkinson idiopatico e altre patologie (parkinsonismo indotto da farmaci, parkinsonismo degenerativo, parkinsonismo vascolare, tremore essenziale, demenza a corpi di Lewy, paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multisistemica, distonia o malattia di Wilson)?

**Quesito 4:** In pazienti con sospetto parkinsonismo, qual è l'accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, rapporti di verosimiglianza) dell'imaging strutturale cerebrale (TC, RM,

ecografia transcranica) per la diagnosi differenziale tra Parkinson idiopatico e altre patologie (parkinsonismo indotto da farmaci, parkinsonismo degenerativo, parkinsonismo vascolare, tremore essenziale, demenza a corpi di Lewy, paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multisistemica, distonia o malattia di Wilson)?

**Quesito 5:** In pazienti con sospetto parkinsonismo, qual è l'accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, rapporti di verosimiglianza) di:

- test farmacologici con agonisti dopaminergici a dosi massimali (una sola dose?)
- test farmacologici con agonisti dopaminergici cronici (periodo minimo di test?)

per la diagnosi tra Parkinson idiopatico e altre patologie (parkinsonismo indotto da farmaci, parkinsonismo degenerativo, parkinsonismo vascolare, tremore essenziale, demenza a corpi di Lewy, paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multisistemica, disordine isolato dell'andatura)?

**Quesito 6:** In pazienti con sospetto parkinsonismo, qual è l'accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, rapporti di verosimiglianza) del test olfattivo per la diagnosi differenziale tra Parkinson idiopatico e altre patologie (tremore essenziale, parkinsonismo vascolare, atrofia multisistemica)?

**Quesito 7:** In relazione alla genetica della malattia di Parkinson

- a) qual è la prevalenza delle forme monogeniche di malattia di Parkinson?
- b) qual è il valore dei test genetici in pazienti e familiari (conseguenze positive, per esempio certezza della diagnosi e rassicurazione in caso di negatività, e conseguenze negative, per esempio senso di colpa rispetto alle generazioni future, persistenza di incertezza in caso di negatività, bambini che vivono nel rischio in caso di positività)?

**Quesito 8:** In pazienti con malattia di Parkinson, quali sono i criteri diagnostici per la depressione (valori predittivi positivi/negativi delle scale di valutazione a confronto con i criteri ICD dell'OMS)?

## TERAPIA FARMACOLOGICA

**Quesito 9:** Qual è l'efficacia relativa, misurata sulla base di miglioramenti del punteggio su scale di valutazione validate, dei vari trattamenti antiparkinsoniani (L-dopa, agonisti della dopamina, anticolinergici, inibitori COMT, inibitori MAO-B e amantadina) per pazienti con malattia di Parkinson nei seguenti sottogruppi:

- a) <75 anni alla diagnosi
- b) >75 anni alla diagnosi

Quali sono gli effetti collaterali associati a ciascun trattamento?

**Quesito 10:** In pazienti con sospetta malattia di Parkinson, quali sono i benefici e i rischi, misurati sulla base di variazioni nei punteggi su scale di valutazione validate, associati alla prescrizione di trattamenti con farmaci antiparkinsoniani (L-dopa, agonisti della dopamina, anticolinergici, inibitori COMT, inibitori MAO-B e amantadina) a diversi stadi della malattia:

- prescrizione immediata del trattamento (meno di un anno dalla diagnosi)?

- attesa di un anno o più?
- posticipazione del trattamento fino all'insorgenza di un deficit funzionale?

**Quesito 11:** Quali sono le prove a sostegno dell'integrazione alimentare in pazienti con malattia di Parkinson (per esempio vitamine, coenzima Q10) in termini di miglioramento del punteggio su scale di valutazione validate, o riduzione della gravità dei sintomi, o riduzione della discinesia?

**Quesito 12:** Quali sono le prove riguardo agli effetti collaterali associati all'utilizzo di agonisti della dopamina ergolinici (per esempio bromocriptina, pergolide, lisuride e cabergolina) vs non-ergolinici (ropinirolo e pramipexolo) e L-dopa, in pazienti con malattia di Parkinson:

- effetti fibrotici;
- disturbi del controllo degli impulsi;
- disturbi del sonno?

**Quesito 13:** In pazienti con malattia di Parkinson sottoposti a monoterapia non-L-dopa nelle fasi iniziali della malattia, quali sintomi suggeriscono l'opportunità di aggiungere un ulteriore farmaco (L-dopa)?

**Quesito 14:** In pazienti con malattia di Parkinson e complicanze motorie, quali strategie terapeutiche sono efficaci per ridurre tali complicazioni e la discinesia, in termini di variazioni di punteggio su scale di valutazione motoria, e per migliorare la qualità della vita?

**Quesito 15:** Qual è l'efficacia dei trattamenti per l'ipotensione posturale sintomatica in pazienti con malattia di Parkinson:

- bere acqua;
- dormire con il capo sollevato;
- fludrocortisone;
- midodrina o altri farmaci adrenergici;
- piridostigmina;
- domperidone;
- calze elastiche?

**Quesito 16:** Esiste un trattamento farmacologico efficace nel ridurre la sonnolenza diurna in pazienti con malattia di Parkinson? (per esempio modafinil, amantadina, selegilina?)

**Quesito 17:** Esistono prove a supporto dell'efficacia di una terapia farmacologica nel trattamento dei disordini di andatura, quali cadute, *freezing*, inizio del movimento, esitazione o instabilità posturale, in pazienti con malattia di Parkinson?

**Quesito 18:** Esistono prove che la somministrazione di un trattamento con inibitori della colinesterasi, o la sospensione di una terapia dopaminergica, in pazienti con malattia di Parkinson e deterioramento cognitivo precoce, porti a un miglioramento sintomatico delle funzioni cognitive?

**Quesito 19:** Esistono prove a supporto della superiorità della terapia con antidepressivi, rispetto a trattamenti non farmacologici, nel migliorare la qualità della vita e/o i punteggi nelle scale di valutazione, in pazienti con malattia di Parkinson e depressione?

**Quesito 20:** In pazienti con malattia di Parkinson e psicosi, l'aggiunta di un antipsicotico atipico alla terapia antiparkinsoniana è più efficace, rispetto alla riduzione della terapia antiparkinsoniana, nel migliorare i sintomi psichiatrici senza peggiorare i sintomi motori?

**Quesito 21:** In che modo è possibile minimizzare allucinazioni e psicosi indotte da farmaci in pazienti con malattia di Parkinson?

Dall'interrogazione delle banche dati sono stati generati elenchi di titoli e *abstract* per ciascun quesito, sottoposti a *screening* per la valutazione della pertinenza. La successiva analisi dei *full text* degli studi selezionati ha prodotto un'ulteriore selezione. Gli studi inclusi sono stati sottoposti a una valutazione qualitativa e l'estrazione dei dati è stata effettuata da professionisti appositamente formati mediante corsi dedicati. La valutazione qualitativa è stata eseguita con il supporto delle *checklist* metodologiche del NICE e le informazioni estratte sono state sintetizzate in tabelle specifiche per quesito e per disegno di studio.

Tutti i documenti intermedi sono disponibili previa richiesta al SNLG (e-mail: [snlg.linee guida@iss.it](mailto:snlg.linee guida@iss.it)).

### Nuova revisione sistematica

Il gruppo di lavoro, nel corso della prima riunione di *panel*, ha manifestato l'esigenza di includere in questa linea guida tredici nuovi quesiti, non presente in quella originaria<sup>2</sup>.

Per questi quesiti sono stati elaborati nuovi filtri di ricerca utilizzati per l'interrogazione delle banche dati Cochrane, Medline, Embase. Sono stati inclusi revisioni sistematiche, RCT e studi osservazionali, pubblicati da gennaio 1998 a luglio 2011.

Per la revisione sistematica della letteratura sono state seguite le medesime procedure utilizzate per i quesiti aggiornati con aggiornamento strutturato.

I nuovi quesiti sono:

**Quesito 6a:** Esistono prove a supporto dell'uso di esami strumentali (ex. test olfattivo, scintigrafia miocardica, test cardiovascolari) e/o segni clinici (depressione, ipo/anosmia, disturbi del sonno nella fase REM, stipsi, ipotensione ortostatica) ai fini della formulazione di una diagnosi precoce pre-motoria nella malattia di Parkinson?

**Quesito 17a:** Esistono prove a supporto dell'efficacia di una terapia farmacologica nel trattamento dei disturbi genito-urinari (sessuali e vescicali), alterazioni dell'alvo, disturbi del dolore/della sensibilità in pazienti con malattia di Parkinson?

**Quesito 22:** Esistono prove per valutare con l'*imaging* funzionale/molecolare (SPECT, PET) la progressione di malattia, la risposta alla terapia e i sintomi non motori nella malattia di Parkinson?

## RIABILITAZIONE

**Quesito 23:** Esistono prove a supporto dell'efficacia dell'esercizio fisico nel migliorare le attività della vita quotidiana (ADL) in pazienti con malattia di Parkinson?

**Quesito 24:** Esistono prove a supporto dell'efficacia della terapia riabilitativa nel trattamento dei disturbi del cammino e della stabilità posturale in pazienti con malattia di Parkinson?

**Quesito 25:** Esistono prove a favore della superiorità di specifiche metodiche riabilitative (stimolazione sensoriale, strategie cognitive, esercizi al tapis roulant, visualizzazione motoria) nel trattamento dei pazienti con malattia di Parkinson?

**Quesito 26:** Esistono prove a supporto dell'efficacia della terapia riabilitativa logopedica nel trattamento dei disturbi quali disfagia, disfonia e disturbi comunicativi in pazienti con malattia di Parkinson?

**Quesito 27:** Esistono prove a supporto dell'efficacia della terapia occupazionale nel migliorare le attività della vita quotidiana (ADL) e la qualità della vita in pazienti con malattia di Parkinson?

## TERAPIA CHIRURGICA

**Quesito 28:** Esistono prove riguardanti l'efficacia, gli effetti collaterali e le complicanze a favore della stimolazione cerebrale profonda rispetto agli interventi di lesione?

**Quesito 29:** Esistono criteri di selezione ben definiti per i pazienti candidati alla terapia chirurgica?

**Quesito 30:** Esistono prove di efficacia a favore di un *target* rispetto ad altri (nucleo subtalamico, globo pallido interno, nucleo ventrale intermedio del talamo, nucleo peduncolo pontino)?

**Quesito 31:** Esistono indicazioni specifiche per il follow up dei pazienti sottoposti a terapia chirurgica?

## CELLULE STAMINALI

**Quesito 32:** Esistono prove di efficacia per l'utilizzo delle cellule staminali nella terapia della malattia di Parkinson?

## Bibliografia

1. Sistema nazionale per le linee guida-Istituto superiore di sanità. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. PNLG, Roma, 2002. Disponibile all'indirizzo: [http://www.snlg-iss.it/manuale\\_metodologico\\_SNLG](http://www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG) (visitato il 15-5-2013).
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. SIGN, 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/113/index.html> (visitato il 15-5-2013).

## Grading delle raccomandazioni

Aderendo alla metodologia della linea guida originaria, il *panel* ha concordato di adottare lo schema di *grading* utilizzato nella linea guida SIGN per esprimere la forza delle raccomandazioni.

### LIVELLO DI PROVA

- 1++** Metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di RCT o RCT con un rischio di *bias* molto basso.
- 1+** Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche o RCT con un basso rischio di *bias*.
- 1-** Metanalisi, revisioni sistematiche o RCT con un alto rischio di *bias*.
- 2++** Revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso controllo o di coorte. Studi caso controllo o di coorte di alta qualità, con un rischio di confondimento o *bias* molto basso e una probabilità molto alta che la relazione sia causale.
- 2+** Studi caso controllo o di coorte ben condotti, con un basso rischio di confondimento o *bias* e una probabilità moderata che la relazione sia causale.
- 2-** Studi caso controllo o di coorte con un alto rischio di confondimento o *bias* e un rischio significativo che la relazione non sia causale.
- 3** Studi non analitici come *case report* o *case series*.
- 4** Opinione degli esperti.

### GRADO DELLE RACCOMANDAZIONI\*

- A** Almeno una metanalisi, una revisione sistematica o un RCT di livello 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target  
*oppure*  
un corpo di prove consistente principalmente in studi di livello 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e che dimostrano una generale omogeneità dei risultati
- B** Un corpo di prove che include studi di livello 2++, direttamente applicabili alla popolazione target e che dimostrano una generale omogeneità dei risultati  
*oppure*  
prove estrapolate da studi di livello 1++ o 1+
- C** Un corpo di prove che include studi di livello 2+ direttamente applicabili alla popolazione target e che dimostrano una generale omogeneità dei risultati  
*oppure*  
prove estrapolate da studi di livello 2++
- D** Prove di livello 3 o 4  
*oppure*  
prove estrapolate da studi di livello 2+
- GPP** (GPP – *good practice point*)  
Raccomandazioni di buona pratica clinica basate sull'esperienza clinica del *panel* multidisciplinare che elabora la linea guida

*\* il grado delle raccomandazioni è correlato alla forza delle prove su cui la raccomandazione è basata. Non riflette l'importanza clinica della raccomandazione.*

## Revisione esterna del documento finale

Il documento definitivo condiviso dal *panel* è stato inviato a due esperti esterni con il mandato esplicito di valutare la leggibilità e la chiarezza del testo, nonché la rilevanza clinica e l'applicabilità delle raccomandazioni. Il gruppo dei revisori è composto da due neurologi esperti in malattia di Parkinson.

## Aggiornamento, diffusione, implementazione

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche, l'aggiornamento del documento è previsto entro 3 anni (gennaio 2015).

Saranno adottate modalità multiple di diffusione del documento, che includeranno i seguenti approcci:

- diffusione dell'iniziativa sui media e sulla stampa;
- invii postali agli assessorati regionali alla sanità;
- pubblicazioni sul sito SNLG-ISS e sui siti internet di società scientifiche, agenzie sanitarie, eccetera;
- pubblicazioni scientifiche;
- presentazione a congressi nazionali e internazionali.

## Disponibilità del testo integrale

Il testo integrale della linea guida è disponibile sul sito SNLG-ISS (<http://www.snlg-iss.it>).

I documenti intermedi di lavoro sono disponibili previa richiesta alla segreteria scientifica (e-mail: [snlg.lineeguida@iss.it](mailto:snlg.lineeguida@iss.it)).





## **Quesiti diagnostici**

## Introduzione ai quesiti diagnostici

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa cronica e progressiva del sistema nervoso centrale, tipicamente caratterizzata dalla presenza di sintomi motori cardinali quali bradicinesia, rigidità e tremore, ai quali si associa instabilità posturale. Il coinvolgimento prevalentemente motorio della malattia ne determina il suo usuale inquadramento tra i disordini del movimento.

La malattia consegue principalmente alla deplezione delle proiezioni dopaminergiche al nucleo striato come risultato della massiva degenerazione (oltre il 60% all'esordio dei sintomi motori) dei neuroni della *pars compacta* della *substantia nigra*. Caratteristica distintiva neuropatologica è rappresentata dall'accumulo, soprattutto a livello della *substantia nigra* stessa, di inclusioni eosinofile filamentose intracitoplasmatiche denominate corpi di Lewy, costituite principalmente da aggregati di una proteina, la  $\alpha$ -sinucleina, in forma alterata insolubile. La deposizione di tali aggregati è stata rilevata a livello di corpo cellulare e neuriti, non solo a livello del tronco encefalo, ma nella corteccia e, perifericamente, nel sistema nervoso enterico. È discusso se il riscontro di tale alterazione istologica rappresenti in sé la patologia primaria, o sia solo un indicatore del processo di neurodegenerazione.

La eziopatogenesi della malattia di Parkinson è attualmente sconosciuta, ma considerevoli prove ne individuano una origine multifattoriale, che coinvolge fattori genetici e ambientali.

La diagnosi di Parkinson è eminentemente clinica e allo stato attuale basata sulla identificazione, durante un approfondito esame neurologico e dopo una accurata anamnesi, di segni e sintomi caratteristici della patologia, correlati al deficit dopaminergico conseguente alla degenerazione nigrostriatale, e sulla esclusione di eventuali sintomi atipici. La malattia di Parkinson idiopatica è caratterizzata da una progressione relativamente lenta e da una evidente risposta alla terapia farmacologica dopaminergica, che può tuttavia perdere di efficacia durante il corso naturale della malattia.

A dispetto dell'enfasi posta sulla sintomatologia motoria, è apparso evidente negli ultimi anni come sintomi non motori e non dopaminergici siano presenti inevitabilmente nella progressione della patologia, e talvolta anche nella fase che precede l'esordio del disturbo motorio, e quindi la diagnosi clinica.

I sintomi non motori possono divenire rilevanti nelle fasi più avanzate, assumendo un ruolo determinante sulla disabilità e sulla qualità della vita, anche in considerazione della scarsa responsività alla terapia con L-dopa. Appare quindi necessario rileggere la tradizionale visione della malattia di Parkinson come disordine esclusivo del movimento e considerarla una sindrome complessa, di cui il quadro di deterioramento motorio costituisce solo la parte emersa di un iceberg.

I substrati neuroanatomici e neuropatologici della maggior parte dei sintomi non motori sono sconosciuti e, considerata la varietà di questi, la questione è aperta ad ampie speculazioni fisiopatologiche. È stato suggerito che sintomi quali il deficit olfattivo, i disordini del sonno (*REM sleep Behaviour Disorder* – RBD), la depressione e la stipsi possano essere presenti anche prima dei disturbi motori. Un ampio corredo di sintomi non motori sono stati inoltre descritti nel corso naturale della malattia, quali disordini neuropsichiatrici e co-

gnitivi (apatia, depressione e ansia, anedonia, deficit attentivo, demenza, allucinazioni e psicosi, comportamenti ripetitivi e ossessivi, disturbi del controllo degli impulsi), sintomi disautonomici (disturbi vescicali, della salivazione, ipotensione ortostatica, disfunzioni sessuali, xerostomia, sintomi gastrointestinali, dolore e parestesie, fatica, seborrea, perdita di peso).

La malattia di Parkinson rappresenta la forma più frequente di parkinsonismo, ed è comunemente definita idiopatica. Diverse altre sindromi ne condividono i sintomi motori, rendendo difficoltosa la diagnosi differenziale, soprattutto all'esordio. La classificazione dei parkinsonismi include altre sindromi degenerative cosiddette atipiche ("*Parkinson plus*"), per la presenza di sintomi e segni aggiuntivi, rappresentate principalmente da atrofia multisistemica (MSA), paralisi soprannucleare progressiva (PSP), degenerazione corticobasale (CBD), demenza a corpi di Lewy (LBD), che condividono con la malattia di Parkinson idiopatica la degenerazione del circuito nigrostriatale. Altre sindromi parkinsoniane possono conseguire a trattamento con farmaci antidopaminergici (parkinsonismo indotto da farmaci), a un quadro di coinvolgimento cerebrovascolare sottocorticale (parkinsonismo vascolare), a patologie metaboliche, infettive, infiammatorie o altre patologie degenerative. Una accurata diagnosi differenziale tra queste sindromi diviene dunque rilevante ai fini della gestione complessiva del paziente e di una sua più corretta informazione, soprattutto alla luce della diversa risposta al trattamento farmacologico e della diversa prognosi delle varie forme.

L'abilità dello specialista neurologo, pur esperto in disordini del movimento, di individuare e interpretare correttamente tali segni è, tuttavia, suscettibile di un certo grado di soggettività e di errore. Allo scopo di standardizzare e sistematizzare la diagnosi di malattia di Parkinson, quindi, sono stati elaborati, in ambiti di ricerca, specifici criteri diagnostici. L'applicazione di tali criteri può essere utile a uniformare il processo diagnostico, in particolare nelle prime fasi della malattia, quando la diagnosi è più incerta ed è necessario prendere decisioni rilevanti riguardo il trattamento e la gestione dei sintomi.

I due criteri maggiormente utilizzati sono quelli elaborati dalla UK Parkinson's Disease Brain Bank<sup>1</sup> e i criteri di Gelb<sup>2</sup>.

I criteri della UK Brain Bank<sup>1</sup> sono strutturati in tre fasi che comprendono, rispettivamente, elementi per la diagnosi di una sindrome parkinsoniana, per l'esclusione di altre forme e a supporto della diagnosi di malattia di Parkinson vera e propria. Essi richiedono infatti in primo luogo la presenza di bradicinesia e almeno un sintomo tra rigidità, tremore a riposo o instabilità posturale; prevedono inoltre l'esclusione di altre cause reversibili di sindrome parkinsoniana (per esempio ictus, trauma cranico, patologie neoplastiche, trattamento con neurolettici) e la presenza, in combinazione con i primi due o più sintomi, di tre o più segni tra esordio unilaterale, tremore a riposo, progressione, asimmetria persistente, risposta (70-100%) alla L-dopa, discinesie gravi indotte da L-dopa, risposta alla L-dopa per cinque anni o più e decorso clinico di 10 anni o più.

I criteri di Gelb<sup>2</sup> richiedono, invece, la presenza di almeno due o tre sintomi tra tremore a riposo, bradicinesia, rigidità o esordio unilaterale, l'esclusione di altre possibili cause di sindrome parkinsoniana (per esempio demenza precedente ai sintomi motori, disautonomia grave non ascrivibile all'uso di farmaci, lesioni focali cerebrali o uso di neurolettici) e una risposta sostanziale e sostenuta alla L-dopa o ai dopamino-agonisti. Gelb identifica in questo modo, e in relazione a un criterio temporale di comparsa dei sintomi, una malattia di Parkinson possibile e una probabile, riservando la diagnosi definita alla conferma *post-mortem*.

I criteri diagnostici di ricerca sono soggetti allo stesso tipo di limitazioni della diagnosi clinica, e allo stesso modo includono la verifica di segni e sintomi che richiedono un'osservazione del paziente nel tempo, anche riguardo alla responsività alla terapia dopaminergica. Appare necessaria, alla luce di tali indicazioni, una costante rivisitazione della diagnosi, che appare tanto più accurata quanto più il quadro sintomatologico si evolve nel corso della malattia divenendo, spesso, più chiaro e consentendo una discriminazione tra le diverse sindromi.

È fondamentale dunque valutare l'accuratezza diagnostica dei vari strumenti a disposizione, come emerge dagli studi pubblicati, nella fase precoce come in quella avanzata di malattia. Lo strumento ideale che consente il calcolo dei parametri necessari a valutare la validità di un test diagnostico (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo) è lo studio diagnostico, che richiede il confronto della metodica diagnostica indagata con un test di comprovata efficacia. Nel caso della malattia di Parkinson, a tutt'oggi, la definizione neuropatologica è l'unica possibilità di definizione diagnostica della malattia e quindi l'unico standard di riferimento adeguato (*gold standard*) per la valutazione dell'accuratezza di qualsiasi altro criterio clinico o strumento diagnostico utilizzato. L'esame istopatologico, che, non prevedendo una biopsia in vita, si riserva a una osservazione *post-mortem*, permette di rilevare le alterazioni strutturali tipiche della malattia, essenzialmente relative alla distribuzione dei corpi di Lewy, secondo criteri neuropatologici riconosciuti.

La progressiva evoluzione di tecniche diagnostiche di *imaging* strutturale e funzionale, in grado di studiare alterazioni qualitative e quantitative di aree di interesse a livello cerebrale ha sollevato una ampia discussione sulla utilità e validità di tali tecniche nell'orientamento diagnostico e soprattutto nella diagnosi differenziale della malattia di Parkinson. Tra le metodiche di *imaging* strutturale (TC, RM, TCS), la TC e soprattutto la RM convenzionale sono utilizzate, nella pratica clinica, per rilevare, con metodiche ispettive visive, alterazioni strutturali cerebrali legate a processi vascolari, infiammatori, infettivi, neoplastici e valutare le caratteristiche morfologiche e volumetriche delle diverse aree cerebrali.

La RM dell'encefalo consente con maggiore accuratezza di rilevare anche la riduzione di volume di specifiche regioni corticali e sottocorticali. Utilizzando la metodica di ecografia transcranica (TCS), comunemente utilizzata nella valutazione del flusso cerebrale a livello delle principali arterie intracraniche, è stata proposta l'ecografia parenchimale transcranica per valutare la presenza di alterazioni di segnale a livello del parenchima, in particolare a livello del mesencefalo, nei pazienti con malattia di Parkinson.

Le metodiche di *neuroimaging* funzionale (PET, SPECT, fMRI) permettono, prevalentemente con l'utilizzo di specifici traccianti e radioligandi, di studiare l'attività e l'integrità di aree di interesse a livello corticale e sottocorticale. Tali tecniche sembrano offrire un promettente strumento di supporto alla diagnosi delle malattie neurodegenerative. Recentemente la scintigrafia miocardica con <sup>123</sup>I-MIGB è stata utilizzata nella valutazione della funzionalità simpatica nei parkinsonismi.

In una percentuale estremamente esigua di casi è possibile formulare una diagnosi conclusiva sulla base di specifiche mutazioni genetiche che si sono rivelate associate all'insorgenza di malattia di Parkinson. Nell'ultimo decennio, infatti, è radicalmente cambiata la nostra comprensione delle basi genetiche del Parkinson, grazie alla individuazione di rare forme monogeniche di malattia, a trasmissione autosomico-dominante o recessiva, sostenute da

mutazioni della codificazione di specifiche proteine, più rare come SNCA, PINK1, PARK2, PARK7, PLA2G6, FBXO7, and ATP13A2, o più comuni come LRRK2 (PARK8).

In alcuni casi, (parkin-PARK2, PINK1-PARK6, o DJ-1-PARK7), il fenotipo è caratterizzato da un parkinsonismo responsivo alla L-dopa, senza caratteristiche di atipia.

La mutazione di *parkin* dà origine alla forma più comune di malattia con ereditarietà recessiva, rendendo conto del 50% delle forme familiari a trasmissione ereditaria recessiva e a esordio precoce (<45 anni) e del 15% dei casi sporadici con esordio sotto i 45 anni di età; è associata a una lenta progressione della malattia e non mostra corpi di Lewy alla osservazione neuropatologica.

In termini di sanità pubblica è importante mettere in evidenza la necessità di disporre di studi di maggiore qualità che valutino l'impatto delle moderne tecniche diagnostiche su *endpoint* clinicamente rilevanti per la vita del paziente e nel caso dei test genetici, la possibilità, qualora si dispongano routinariamente di procedure altamente specifiche, di fornire ai pazienti e familiari un servizio altamente qualificato di *counselling* genetico.

## Bibliografia

---

1. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol, Neurosurg and Psych* 1988; 51: 745-52.
2. Gelb DJ et al. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-9.

## Quesiti diagnostici

- **Quesito 1** • In pazienti con sospetta malattia di Parkinson, qual è la sensibilità e specificità di:
  - a. diagnosi clinica del neurologo nelle fasi iniziali e tardive della malattia rispetto agli standard di riferimento post mortem?
  - b. criteri della UK Brain Bank nelle fasi iniziali e tardive della malattia rispetto agli standard di riferimento post mortem?
  - c. criteri di Gelb nelle fasi iniziali e tardive della malattia rispetto agli standard di riferimento post mortem?
  - d. diagnosi clinica dello specialista rispetto ai criteri di ricerca (UK Brain Bank o Gelb) nelle fasi iniziali e tardive della malattia?

### Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	631
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	6
Studi inclusi	1

### QUESITO 1a

#### Analisi delle prove

Per il quesito 1a non sono stati reperiti nuovi studi rispetto alle prove del SIGN.

#### Sintesi delle prove

La malattia di Parkinson (MP) idiopatica è una condizione neurodegenerativa cronica e progressiva che rappresenta la causa più frequente di sindrome parkinsoniana. Dal momento che diverse altre sindromi degenerative e non possono mimarne i sintomi, un'accurata diagnosi differenziale tra queste patologie diviene rilevante ai fini della gestione complessiva del paziente, soprattutto alla luce della diversa risposta al trattamento farmacologico e in relazione alla diversa prognosi.

Attualmente la diagnosi di malattia di Parkinson è ampiamente fondata sulla valutazione clinica del paziente e dipende dalla presenza di specifici segni e sintomi rappresentati da bradicinesia, rigidità, tremore a riposo, cui può associarsi instabilità posturale (non in fase precoce), in assenza di manifestazioni atipiche. La malattia idiopatica è inoltre caratterizzata da una progressione nel tempo relativamente lenta e da una risposta alla terapia farmaco-

logica dopaminergica. La diagnosi richiede abilità clinica ed è suscettibile di un certo grado di soggettività ed errore. Per tale motivo appare fondamentale la stima dell'accuratezza della diagnosi posta in base alla osservazione clinica, rispetto a uno standard ottimale, che in questo caso è rappresentato dalla conferma neuropatologica *post-mortem*. In una percentuale estremamente esigua di casi, viene posta diagnosi con test genetico. L'accuratezza diagnostica clinica generalmente migliora nel corso della malattia, considerato che il quadro sintomatologico si evolve nel corso degli anni divenendo generalmente più chiaro. Gli studi reperiti dal SIGN a tale riguardo presentano limiti metodologici che potrebbero essere responsabili della introduzione di *bias* che impediscono la generalizzabilità dei risultati. L'esame istopatologico *post-mortem* è effettuato solo su un esiguo campione di soggetti. Oltre a ciò, dal momento che l'esame è condotto in fase avanzata, su soggetti con esordio dei sintomi prevalentemente <65 anni e maggiore durata di malattia, seguiti in centri altamente specializzati in disordini del movimento, non riflette la tipologia di paziente osservata nella maggior parte dei *setting* clinici, che generalmente osservano i pazienti in stadio iniziale. Negli stadi precoci la diagnosi di clinici esperti mostra buona sensibilità (intorno a 90%) ma bassa specificità (tra 42-77%) rispetto alla conferma neuropatologica. Tali parametri di accuratezza sembrano migliorare dopo follow up (sensibilità 91-94%, specificità 62-98%), risultando migliori nei centri di alta specializzazione<sup>1</sup>.

## QUESITO 1b-c

### Analisi delle prove

Per il quesito 1b e 1c non sono stati reperiti nuovi studi rispetto alle prove del SIGN.

### Sintesi delle prove

La diagnosi clinica di malattia può essere migliorata applicando rigidi criteri elaborati in contesti di ricerca. Due criteri di ricerca sono comunemente utilizzati, quelli della UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK Brain Bank)<sup>2</sup>, e i criteri di Gelb<sup>3</sup>. Il miglioramento della accuratezza diagnostica si rivelerebbe importante soprattutto in fase precoce di malattia, consentendo una più conveniente programmazione della terapia e della gestione complessiva del paziente, oltre a consentire una migliore comunicazione della diagnosi. Nessuno studio è stato reperito dal SIGN, né da questo aggiornamento di ricerca, in relazione al quesito, in fase precoce di malattia. In entrambi i criteri clinici di ricerca utilizzati comunemente, è evidente la necessità di un follow up prolungato per la definizione diagnostica. In un solo studio citato dal SIGN si conduce una comparazione tra questi ed esame neuropatologico. Lo studio raccoglie tuttavia solo pazienti in cui è stata posta una diagnosi clinica finale di malattia di Parkinson idiopatica, generando una sottostima delle altre forme di parkinsonismo. I criteri UK Brain Bank e i criteri di Gelb per malattia di Parkinson possibile e probabile hanno mostrato scarsa specificità (30-40%) producendo un alto numero di falsi positivi. I criteri UKBB e quelli di Gelb per malattia di Parkinson possibile mostrano una migliore sensibilità (rispettivamente 90% e 87%) rispetto ai criteri di probabilità di malattia di Gelb (72%)<sup>1</sup>.

## QUESITO 1d

### Analisi delle prove

Per quanto riguarda il quesito 1d Bajal et al<sup>4</sup> hanno indagato l'accuratezza diagnostica di specialisti in disordini del movimento nel distinguere la malattia di Parkinson caratterizzata da sintomatologia prevalentemente tremorigena da altri disordini del movimento con tremore (*SWEDD-subjects without evidence of dopaminergic deficit*). Due specialisti in disordini del movimento hanno esaminato in cieco i video di 38 pazienti consecutivi, con diagnosi di parkinsonismo (*step 1 UKBB*, a eccezione della rigidità, non definibile nel video) a componente prevalente tremorigena e con diagnosi clinicamente incerta per la presenza di tremore atipico (tremore posturale prominente) o tremore distonico/tremore associato a distonia (focale, multifocale o segmentale). La diagnosi posta è stata confrontata con la diagnosi clinica definita da un terzo specialista sulla base dei criteri di ricerca e di consensus, della storia clinica, del follow up a tre anni, di esami di *neuroimaging* strutturale e funzionale (<sup>123</sup>I FP-CIT SPECT), della risposta alla terapia dopaminergica. La difficoltà diagnostica in questo gruppo di pazienti è evidenziata dal *range* di sensibilità (72,3-93,3%) e specificità (79,3-85,2%) tra i due specialisti, confrontato con la diagnosi posta dal terzo valutatore dopo follow up di oltre tre anni, con basso accordo tra i valutatori. I dati riportati nello studio sono sovrapponibili alla proporzione di *SWEDD* osservati in altri trial clinici, dove il 4-15% di pazienti diagnosticati con malattia di Parkinson presentano un normale *imaging* presinaptico. Appare generalmente elevato il tasso di errore nella diagnosi di pazienti con tremore, soprattutto tremore essenziale, erroneamente interpretati come parkinsoniani.

2+

### Sintesi delle prove

Il SIGN non ha individuato uno studio di comparazione diretta tra criteri di ricerca rispetto a diagnosi di esperti, eccetto la valutazione del valore predittivo positivo (VPP) che risulta simile per i criteri UKBB e Gelb (rispettivamente 90% e 93%). Comparazioni indirette con studi che confrontano la diagnosi finale di esperti con la diagnosi *post-mortem* suggeriscono che la diagnosi clinica di esperti ha maggiore specificità rispetto ai criteri di ricerca. Sebbene i clinici non applichino formalmente i suddetti criteri di ricerca nel porre la diagnosi, la maggior parte delle caratteristiche sottolineate dai due metodi sono di fatto tenute in considerazione. L'unico studio selezionato in questa linea guida indaga l'accuratezza diagnostica di specialisti in disordini del movimento nel distinguere la malattia di Parkinson con sintomatologia prevalentemente tremorigena da altri disordini del movimento con tremore, sulla base dei criteri clinici della UKBB, prima e dopo follow up adeguato.

### Raccomandazioni

C

I neurologi dovrebbero essere consapevoli della scarsa specificità della diagnosi clinica di malattia di Parkinson nelle fasi iniziali della malattia e tenere in considerazione tale incertezza nell'informare e nel pianificare la gestione del paziente.



**GPP**

Ai pazienti dovrebbe essere offerto un follow up regolare a lungo termine per rivedere la diagnosi di malattia di Parkinson. Tale follow up dovrebbe includere la revisione dei benefici ottenuti dai pazienti in terapia dopaminergica.

**GPP**

I pazienti con una diagnosi iniziale di possibile malattia di Parkinson possono beneficiare di una terapia dopaminergica di prova come ausilio a una diagnosi accurata.

**D**

Il neurologo, nel formulare la diagnosi clinica di malattia di Parkinson, non dovrebbe utilizzare i criteri di ricerca isolatamente dal contesto clinico.

## Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline (number 113). January 2010: 1-61.
2. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol, Neurosurg and Psych* 1988; 51: 745-52.
3. Gelb DJ et al. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-9.
4. Bajaj NP et al. Accuracy of clinical diagnosis in tremulous parkinsonian patients: a blinded video study. *J Neurol, Neurosurg and Psych* 2010; 81: 1223-8.

- **Quesito 2** • Qual è l'accuratezza diagnostica della diagnosi effettuata:
  - a. da un medico ospedaliero non specialista in un ambito di assistenza secondaria vs quella di un neurologo?
  - b. da un medico di medicina generale in un ambito di assistenza primaria vs quella di un neurologo?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	49
Studi selezionati e letti in full text	0
Studi inclusi	0

## Analisi delle prove

Per il quesito 1a non sono stati reperiti nuovi studi rispetto alle prove del SIGN.

## Sintesi delle prove

Il SIGN<sup>1</sup> ha identificato due studi che determinano l'accuratezza della diagnosi di malattia di Parkinson posta da un medico di medicina generale (MMG) o medico ospedaliero non specialista, rispetto a quella di specialisti in disturbi del movimento che applicano criteri di ricerca UKBB. In nessun caso i pazienti sono stati sottoposti a conferma neuropatologica *post-mortem*. I medici di medicina generale mostrano moderata sensibilità (74%) e specificità (79%) nel diagnosticare la malattia di Parkinson in confronto alla diagnosi di uno specialista esperto in disturbi del movimento. I medici ospedalieri non specialisti mostrano buona sensibilità (93%) ma scarsa specificità (65%). I medici di medicina generale generano dunque più falsi negativi e quelli ospedalieri più falsi positivi. Considerando le limitate prove fornite dalla letteratura, e sottolineata l'importanza di porre una diagnosi il più possibile accurata, che determina poi la scelta di uno specifico approccio terapeutico e di assistenza al paziente, sarebbe auspicabile che i pazienti con sospetta malattia di Parkinson siano visitati e diagnosticati da medici specialisti particolarmente esperti in disturbi del movimento. Appare utile, inoltre, non intraprendere terapie farmacologiche specifiche, che potrebbero mascherare alcuni segni e sintomi, prima di inviare il paziente presso uno specialista neurologo esperto in disturbi del movimento.

## Raccomandazione

C

I pazienti con sospetta malattia di Parkinson devono essere inviati, prima di qualsiasi trattamento, da neurologi con sufficiente esperienza in disturbi del movimento per effettuare una diagnosi.

## Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline (number 113). January 2010: 1-61.

• **Quesito 3** • In pazienti con sospetto parkinsonismo, qual è l'accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, rapporti di verosimiglianza LR) dell'*imaging* funzionale (PET, SPECT, fMRI, ecc.) per la diagnosi differenziale tra Parkinson idiopatico e altre patologie (parkinsonismo indotto da farmaci, parkinsonismo degenerativo, parkinsonismo vascolare, tremore essenziale, demenza a corpi di Lewy, paralisi soprannucleare progressiva, atrofia multisistemica, distonia o malattia di Wilson)?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	367
Studi selezionati e letti in full text	35
Studi inclusi e valutati	11

## Analisi delle prove

Lo *screening* della letteratura ha portato all'inclusione di una metanalisi su scintigrafia miocardica con  $^{123}\text{I}$ -MIBG e dieci studi diagnostici, dei quali sette indagano le *performance* di SPECT e due quelle di PET, con selettivi radioligandi, nella diagnosi differenziale, in fase precoce di malattia e/o in caso di incertezza diagnostica, tra parkinsonismo degenerativo associato a disfunzione del sistema dopaminergico nigrostriatale (malattia di Parkinson idiopatica e parkinsonismi atipici come atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione corticobasale e demenza a corpi di Lewy), e parkinsonismo o tremore di altra origine. In alcuni casi è valutata l'accuratezza di tali metodiche nel discriminare tra le diverse sindromi parkinsoniane degenerative. La validità di queste tecniche è studiata, nella quasi totalità dei casi, in relazione a una diagnosi clinica, basata sulla presenza di sintomi che soddisfino i criteri di ricerca o *consensus*, purtroppo non sempre dopo adeguato follow up. Solo in un caso<sup>1</sup>, su un limitato sottogruppo di pazienti, si fa riferimento a un *gold standard* rappresentato da conferma diagnostica istopatologica.

La maggioranza degli studi selezionati analizza l'impiego di SPECT utilizzando radioligandi presinaptici per il trasportatore della dopamina (DAT) quali  $^{123}\text{I}$ -ioflupano (FP)-CIT ( $^{123}\text{I}$ -FP CIT) o, in un caso [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]-TRODAT-1. Sulla base di dati di letteratura il radiofarmaco ioflupano ( $^{123}\text{I}$ ) è stato registrato in Europa e USA per la diagnosi precoce di parkinsonismo e nella diagnosi differenziale con il tremore essenziale, oltre che nella diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer e demenza a corpi di Lewy. È stato individuato un solo studio SPECT<sup>2</sup> che analizza anche  $^{123}\text{I}$ -iodobenzamide ( $^{123}\text{I}$  IBZM), un ligando postsinaptico per il recettore della dopamina D2/D3 (D2R).

La PET, infine, è valutata in un lavoro che considera ai fini diagnostici l'osservazione del metabolismo del glucosio a livello dello striato<sup>1</sup> e, in un caso, utilizzando il ligando recettoriale  $\text{D}_{2/3}$   $^{18}\text{F}$ -desmetossifallipride ( $^{18}\text{F}$ -DMFP)<sup>3</sup>. Uno studio diagnostico ha infine indagato l'accuratezza della scintigrafia miocardica con ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) rispetto a test da carico acuto di L-dopa nella diagnosi di malattia di Parkinson e altri parkinsonismi<sup>4</sup>.

Nessuno studio è stato selezionato su impiego di fMRI.

## Impiego di SPECT

In uno studio prospettico, Ceravolo et al<sup>5</sup> hanno valutato l'accuratezza della  $^{123}\text{I}$ -FP CIT SPECT nel predire l'evoluzione verso malattia di Parkinson in un gruppo di 61 soggetti con tremore isolato atipico di diversa tipologia e recente insorgenza (durata di malattia di circa un anno), consecutivamente arruolati presso due centri specializzati in disordini del movimento. I criteri clinici della UK Brain Bank per la diagnosi di malattia di Parkinson e quelli di *consensus* della *Movement Disorder Society* per la diagnosi di tremore essenziale hanno rappresentato il test di riferimento in oltre due anni di follow up clinico. Rispetto ai controlli sani, una significativa disfunzione presinaptica nigrostratale è evidente alla SPECT al *baseline* in 36 pazienti ( $p < 0,005$ ), 23 (64%) dei quali riceveranno diagnosi clinica di malattia di Parkinson al follow up. Nel rimanente 36% dei casi il tremore resta unico segno clinico nei mesi successivi di osservazione. L'*uptake* FP-CIT SPECT risulta nel *range* di normalità in 25 pazienti, che hanno continuato a presentare tremore isolato.

Anche Marshall et al<sup>6</sup> esaminano, in uno studio multicentrico longitudinale, l'accuratezza diagnostica differenziale di FP-CIT SPECT (analisi qualitativa), al *baseline* e rispetto

2+

alla diagnosi clinica al follow up a tre anni, su una popolazione di pazienti con parkinsonismo/tremore e incerta diagnosi. Dei 99 pazienti che hanno completato l'osservazione è stata posta diagnosi clinica di parkinsonismo degenerativo solo in 71 casi. La SPECT al *baseline* ha mostrato una sensibilità significativamente minore ma una alta specificità rispetto alla diagnosi clinica al follow up. I parametri di accuratezza mostrano una sensibilità del 78%, specificità 97%, VPP 98%, VPN 66%. Il follow up a tre anni ha sottolineato come nel 53,6% dei 28 soggetti poi definiti non affetti da malattia di Parkinson fosse stata posta, alla osservazione iniziale, una erronea diagnosi clinica della malattia.

Vlaar et al<sup>2</sup> hanno analizzato una popolazione selezionata di 248 pazienti con parkinsonismo di incerta classificazione e durata media di malattia fino a quattro anni, per valutare l'accuratezza di FP-CIT e/o IBZM SPECT, rispetto a una diagnosi clinica dopo follow up di durata variabile, nel differenziare la malattia di Parkinson idiopatica da altre sindromi parkinsoniane e tremore essenziale. In 223 pazienti è stata posta diagnosi clinica al follow up di malattia di Parkinson (n=127), sindrome parkinsoniana atipica (n=27, di cui 17 con atrofia multisistemica, otto con paralisi soprannucleare progressiva, due con demenza a corpi di Lewy), parkinsonismo degenerativo non meglio precisato (n=2), tremore essenziale (n=22), parkinsonismo indotto da farmaci (n=5), o vascolare (n=16). Un'altra diagnosi è stata posta in 24 soggetti.

FP-CIT SPECT distingue malattia di Parkinson da tremore essenziale con un OR di 82 (sensibilità 80%, specificità 95%, VPP 99%, VPN 48%); malattia di Parkinson da parkinsonismo vascolare con un OR di 61 (sensibilità 80%, specificità 100%, VPP 100%, VPN 39%); malattia di Parkinson da parkinsonismo indotto da farmaci con OR di 36 (sensibilità 80%, specificità 100%, VPP 100%, VPN 15%); malattia di Parkinson da parkinsonismo atipico con OR di 1 (sensibilità 80%, specificità 24%, VPP 87% e VPN 15%). La captazione di IBZM allo striato appare ridotta nei soggetti con sindrome parkinsoniana atipica, ma è evidente come, a fronte di un VPP relativamente elevato, uno scan postsinaptico negativo non sia in grado di escludere un parkinsonismo atipico (VPN 50%, OR pari a 7).

2+

La SPECT con FP-CIT si conferma quindi accurata nel differenziare la malattia di Parkinson idiopatica dal tremore essenziale e dal parkinsonismo vascolare e indotto da farmaci mentre l'utilizzo del tracciante sia pre sia postsinaptico non è utile nella diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e altri parkinsonismi degenerativi (atrofia multisistemica, paralisi soprannucleare progressiva, demenza a corpi di Lewy).

Uno studio prospettico<sup>7</sup> con osservazione clinica a 2,5 anni è stato condotto con intento di valutare l'accuratezza diagnostica combinata di <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT ed ecografia transcranica della *substantia nigra* nel predire l'insorgenza di una sinucleinopatia (cioè di una patologia neurodegenerativa associata a disfunzione nigrostriatale come malattia di Parkinson, atrofia multisistemica e demenza a corpi di Lewy) in una popolazione, considerata a rischio, di 43 pazienti con diagnosi di *Idiopathic Rapid-Eye-Movement sleep Behaviour Disorder* (IRBD) rispetto a 18 controlli sani. Il 40% dei pazienti ha presentato una alterazione della captazione allo striato (putamen>caudato) e il 36% una iperrecogenicità della *substantia nigra* alla ecografia transcranica. Il 63% dei pazienti ha mostrato al *baseline* alterazione di SPECT o della ecografia transcranica. Solo otto soggetti (pari al 19% dei 43 pazienti) hanno ricevuto al follow up una diagnosi di sindrome parkinsoniana degenerativa (cinque di malattia di Parkinson idiopatica, due di demenza a corpi di Lewy e uno di atrofia multisistemica); in sei di questi era evidente una alterazione del trasportatore striatale della do-

pamina (DAT) e in cinque una iperrecogenicità della *substantia nigra*. Rispetto ai criteri diagnostici clinici,  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT e TCS combinate hanno mostrato una sensibilità del 100% e una specificità del 55% nel prevedere la conversione a parkinsonismo in una popolazione di soggetti con disturbi del sonno REM. Nonostante lo studio sia ben condotto, la popolazione appare selezionata e il campione esiguo.

Anche Doepp et al<sup>8</sup> hanno combinato due metodiche, ecografia transcranica della *substantia nigra* e FP-CIT SPECT, effettuate a variabile intervallo temporale, per valutarne l'accuratezza diagnostica rispetto a una diagnosi clinica, su una popolazione selezionata di 74 pazienti con sindrome tremorigena e durata di malattia di circa tre anni. Una diagnosi clinica di malattia di Parkinson è stata posta in 46 pazienti, e di tremore essenziale in 25. La FP-CIT SPECT ha mostrato una sensibilità del 91%, una specificità del 100%, VPP del 100% e VPN dell'86% nel differenziare le due patologie. Ridotte appaiono le *performance* della ecografia transcranica rispetto alla valutazione clinica, con una specificità del 92% e un VPP del 95%, ma bassa sensibilità e VPN. L'ecografia appare quindi meno accurata della FP-CIT SPECT (sensibilità 86%, specificità 93%, VPP 95%, VPN 82%). Assumendo che SPECT determini una corretta diagnosi, una iperrecogenicità della *substantia nigra* all'ecografia mostrerebbe un alto valore predittivo positivo, ma una ecogenicità normale offre scarsa probabilità di escludere la malattia di Parkinson.

Uno studio retrospettivo<sup>9</sup> è stato condotto selezionando una coorte di pazienti che hanno sviluppato un parkinsonismo in corso di trattamento con farmaci antidopaminergici, con l'obiettivo di determinare l'accuratezza di FP-CIT SPECT (metodo qualitativo e indici semi-quantitativi) nel differenziare il parkinsonismo indotto da farmaci (DIP) dalla malattia di Parkinson. La popolazione è stata quindi suddivisa in due gruppi, sulla base del decorso clinico dei sintomi nei 18 mesi dalla sospensione dei farmaci, ponendo una diagnosi finale di parkinsonismo indotto dai farmaci nei 32 pazienti che hanno mostrato un completo recupero dei sintomi, e di malattia di Parkinson svelata dai farmaci nei 25 soggetti i cui segni clinici sono invece rimasti invariati. È stato definito un gruppo di controllo rappresentato da 22 soggetti selezionati con malattia di Parkinson mai esposti a terapia antidopaminergica. La  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT appare qualitativamente alterata in tutti i pazienti con malattia di Parkinson (svelata dai farmaci o del gruppo di controllo), ma solo nel 9,4% dei soggetti in cui la sintomatologia era stata indotta dai farmaci. I livelli di accuratezza stimati alla valutazione qualitativa/quantitativa sono pari a sensibilità 90,6%/ 87,5%; specificità 100%/ 84%; VPP 100%/ 87,5%; VPN 89,3%/ 84%; LR +0,1/ 5,5; LR-0,1/ 0,1.

Felicio et al<sup>10</sup> hanno prospetticamente valutato, con follow up di due anni, una popolazione di 15 pazienti con sindrome parkinsoniana incerta (CUPS), a confronto con 13 pazienti con malattia di Parkinson probabile e 13 controlli, studiati con SPECT [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]-TRODAT-1. La SPECT è risultata alterata in 8/15 dei soggetti con CUPS, ma solo cinque hanno poi ricevuto diagnosi clinica di malattia di Parkinson al follow up (20% di discordanza) con un 38% di falsi positivi. La SPECT ha mostrato quindi una sensibilità del 100%, una specificità del 70%, un VPP del 63%, un VPN del 100%, un'accuratezza dell'80%, confermando comunque la capacità di individuare una alterazione della funzionalità del circuito nigrostriatale.

## Impiego di PET

Tang et al<sup>1</sup> hanno condotto l'unico studio reperito in cui, pur su un esiguo sottogrup-

po (nove pazienti) è stata utilizzata, come *gold standard*, la diagnosi *post-mortem* (con i criteri neuropatologici del National Institute of Neurological Disorders and Stroke-NINDS), oltre a quella clinica. Attraverso una procedura di classificazione automatizzata basata sulle immagini viene valutata la capacità dell'*imaging* metabolico (18F FDG PET) a livello dello striato, combinato con la *spatial covariance analysis*, di discriminare tra pazienti con diverse sindromi parkinsoniane accomunate da degenerazione del circuito nigrostriatale (malattia di Parkinson, atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva), in una osservazione longitudinale a 2,6 anni. All'analisi finale su 167 pazienti (96 con malattia di Parkinson, 41 con atrofia multisistemica, 30 con paralisi sopranucleare progressiva), FDG PET ha mostrato una accuratezza sostanzialmente sovrapponibile nella diagnosi dei principali parkinsonismi (per malattia di Parkinson: sensibilità 84%, specificità 97%, VPP 98%, VPN 82%; per atrofia multisistemica: sensibilità 85%; specificità 96%; VPP 97%; VPN 83%; per paralisi sopranucleare progressiva: sensibilità 88%, specificità 94%, VPP 91%, VPN 92%).

La diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e parkinsonismi atipici sembrerebbe beneficiare di PET soprattutto nei soggetti con malattia in fase precoce. Nel 66% dei soggetti con osservazione *post-mortem* c'è concordanza tra la diagnosi basata sulle immagini e sulla clinica verso la diagnosi istopatologica.

2+

In base all'assunto di una maggiore degenerazione striatale nelle sindromi parkinsoniane atipiche rispetto alla malattia di Parkinson idiopatica, la Fougère et al<sup>3</sup> valutano l'utilità del ligando recettoriale D2/3 18F-DMFP in PET (valutazione semiquantitativa del legame a livello dello striato), nel differenziare la malattia di Parkinson (37 pazienti) da atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, demenza a corpi di Lewy (44 pazienti) rispetto alla diagnosi clinica a follow up e al test acuto con apomorfina. La migliore accuratezza emerge dai dati relativi al putamen posteriore che mostra sensibilità 86,5%, specificità 95,5%, VPP 94,1%, VPN 88,9% e accuratezza 88,9% nella diagnosi differenziale. Il potere dell'esame appare aumentato combinando valori specifici per il putamen posteriore, i rapporti caudato/putamen e putamen posteriore/putamen anteriore: sensibilità 91,9%, specificità 95,5%, VPP 93,3%, VPN 94,4%, accuratezza 93,8%. Le prove sono tuttavia difficilmente generalizzabili considerato che la popolazione è selezionata.

2-

### Scintigrafia miocardica con (<sup>123</sup>I-MIBG)

Una recente revisione sistematica con metanalisi<sup>11</sup> è stata condotta sulla intera produzione scientifica fino al 2011 con lo scopo di valutare le prove sulle *performance* diagnostiche della scintigrafia miocardica <sup>123</sup>I-MIBG nel differenziare la malattia di Parkinson da altri parkinsonismi degenerativi (in particolare atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva e degenerazione corticobasale), ricercando anche la potenziale utilità della metodica nella diagnosi di Parkinson in fase precoce. Su un totale di 214 studi ottenuti dalla ricerca, 84 sono stati esclusi sulla base dello *screening* di titolo o *abstract*, e ulteriori 117 dopo aver analizzato l'articolo in *full-text*. Sui rimanenti 13 studi, riguardanti un campione totale di 845 pazienti (625 con malattia di Parkinson e 220 con altri parkinsonismi degenerativi), è stata condotta una metanalisi. In 11 studi è stato condotto un esame dei parametri di accuratezza sulla *performance* della fase tardiva del rapporto H/M, in sei studi sono stati analizzati i dati riguardanti la fase precoce dell'acquisizione *imaging*. Le *performance* diagnostiche sono state analizzate per rispondere a tre quesiti principali:

1. differenziazione tra malattia di Parkinson e atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione corticobasale;
2. differenziazione in stadio precoce di malattia di Parkinson e (stadi 1-2 della scala Hoehn and Yahr, H&Y) atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva e degenerazione corticobasale;
3. diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson rispetto a ciascuno degli altri parkinsonismi degenerativi. La fase tardiva H/M ha mostrato una capacità di differenziare la malattia di Parkinson da atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva e degenerazione corticobasale con una sensibilità che va dal 64,5% al 100% negli 11 studi analizzati. La specificità varia da 23,1% a 100%. La sensibilità di *pool* era 89,7% (IC 95%: 81,6-94,5) e specificità 82,6% (IC 95%: 60,2-93,7). La sensibilità della fase precoce della metodica, come rilevata da sei studi, varia da 67,5% a 92,0% e la specificità da 44,4% a 100%. La sensibilità di *pool* risulta 82,6% (IC 95%: 71,4-90,0) e la specificità 89,2% (IC 95%: 59,5-97,9). Cinque studi hanno permesso di valutare la *performance* diagnostica della scintigrafia miocardica<sup>123I</sup>-MIBG, in relazione alla fase tardiva, nel differenziare la malattia di Parkinson in fase precoce da atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva e degenerazione corticobasale, mostrando una sensibilità di gruppo di 94,1% (IC 95%: 31,7-99,8) e specificità 80,2% (IC 95%: 47,0- 94,9). Infine, in dieci studi la fase tardiva H/M permette di differenziare la malattia di Parkinson dall'atrofia multisistemica con sensibilità di gruppo di 90,2% (IC 95%: 84,4-93,9) e specificità 81,9% (IC 95%: 56,1-94,1). La malattia di Parkinson viene differenziata dalla paralisi sopranucleare progressiva, come emerge da cinque studi, con sensibilità di *pool* di 91,4% (IC 95%: 80,5-96,5) e specificità 78,0% (IC 95%: 6,8-99,4). L'esiguo numero di pazienti con degenerazione corticobasale non ha permesso una analisi di accuratezza. La metanalisi ha dimostrato che l'*imaging* H/M della fase tardiva ha una sensibilità di *pool* dell'89,7% e specificità dell'82,6% nel differenziare la malattia di Parkinson dagli altri parkinsonismi. La fase precoce della metodica ha mostrato accuratezza analoga, con sensibilità di *pool* di 82,6%, poco inferiore alla precedente e specificità 89,2%, di poco superiore alla precedente fase.

Una metanalisi addizionale è stata condotta limitatamente allo stadio precoce di malattia, evenienza in cui è particolarmente difficile distinguere la malattia di Parkinson dagli altri parkinsonismi. Dal numero limitato di articoli sulla malattia di Parkinson in fase precoce disponibili è emersa una sensibilità di *pool* del 94,1% e una specificità di 80,2%, con un limitato livello di confidenza. Uno studio *post-mortem* ha dimostrato che i nervi simpatici erano già interessati in dieci di 20 soggetti con iLBD (malattia con corpi di Lewy incidentale), indicando un precoce interessamento cardiaco.

La metanalisi della *performance* diagnostica nel differenziare la malattia di Parkinson da ciascun altro parkinsonismo degenerativo ha mostrato una sensibilità di *pool* di 90,2% una specificità di 81,9% nel differenziare la malattia di Parkinson dall'atrofia multisistemica. Nella atrofia multisistemica infatti, nonostante il coinvolgimento predominante dei neuroni centrali e pregangliari, è evidente un risparmio di quelli postgangliari. Dal momento che una riduzione dell'*uptake* cardiaco di MIBG implica una ridotta densità delle terminazioni nervose simpatiche cardiache postgangliari presinaptiche, l'*uptake* di MIBG nell'atro-



1+ fia multisistemica è generalmente conservato, con qualche eccezione segnalata, anche *post-mortem*, in fase avanzata di malattia. La malattia di Parkinson è differenziata dalla paralisi sopranucleare progressiva con sensibilità di pool di 91,4% e specificità di 78%. Particolare attenzione va posta ai trattamenti farmacologici dei pazienti, in particolare antidepressivi triciclici, che possono interferire con l'*uptake* cardiaco. Non è stata valutata la eterogeneità degli articoli selezionati.

Uno studio<sup>4</sup> ha recentemente esplorato l'accuratezza diagnostica del test da carico in acuto di L-dopa rispetto alla diagnosi clinica dopo un follow up di 2 anni, confrontandola con quella di MIBG verso lo stesso test di riferimento clinico. È stata analizzata una serie consecutiva di 45 pazienti, *de novo* o già in trattamento farmacologico, sospeso la notte prima del test farmacologico, cui è stato somministrato un carico di 250 mg di L-dopa/25 mg carbidopa, in doppio cieco rispetto a placebo. La valutazione clinica è stata condotta ogni 15 minuti fino al miglior risultato ottenuto. La diagnosi clinica al follow up ha identificato 22 pazienti con malattia di Parkinson, cinque con paralisi sopranucleare progressiva, cinque con parkinsonismo vascolare, tre con atrofia multisistemica, due con degenerazione cortico-basale, uno con demenza a corpi di Lewy, uno con parkinsonismo indotto da farmaci e sei con parkinsonismo non meglio determinabile. Ponendo la soglia di miglioramento al 25% del punteggio motorio della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), la sensibilità nel predire la diagnosi appare dell'81,8% e la specificità all'81,8%, con VPP e VPN 81,8%. Dividendo i pazienti in due gruppi sulla base dello stadio H&Y 1-2, la sensibilità sale a 90,9%; se si stratifica per H&Y 2,5-3 scende a 72,7%. Dei 45 soggetti, in 32 è stata effettuata anche MIBG cardiaca, che ha mostrato sensibilità del 62,5% e specificità del 62,5%. L'accuratezza diagnostica della MIBG nella diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e parkinsonismi appare inferiore a quella del test da carico di L-dopa. Le conclusioni dello studio non sono tuttavia generalizzabili considerato lo scarso livello metodologico.

2-

## Sintesi delle prove

L'indicazione all'uso di una tecnica diagnostica come quella dell'*imaging* dovrebbe, in condizioni ideali, beneficiare di studi controllati e randomizzati (RCT) secondo il disegno *test and treat*. Sarebbe cioè utile disporre di studi che hanno confrontato soggetti sottoposti e non sottoposti all'esame, per i quali è stato valutato un *outcome* clinico relativo al miglioramento della malattia. In alternativa, uno studio diagnostico (osservazionale) ben condotto richiederebbe l'arruolamento consecutivo di soggetti con sospetto diagnostico ai quali effettuare il test in studio (tecnica di *imaging*) e per i quali affidare la conferma diagnostica a un test di comprovata efficacia rappresentato, in questo caso, dalla diagnosi istopatologica che, non potendosi avvalere di biopsia, viene riservata alla osservazione *post-mortem*. In questo caso lo studio consentirebbe il calcolo di tutti i parametri della validità (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo). Nel caso di studi caso-controllo, invece, utilizzati per affrontare quesiti diagnostici, oltre ai possibili *bias* insiti nel disegno, risulta preclusa la possibilità del calcolo dei valori predittivi, poiché la prevalenza della condizione è alterata dalle modalità di arruolamento. Tale condizione si realizza tuttavia raramente e, nella migliore delle ipotesi, il test di riferimento è rappresentato dai criteri clinici diagnostici di ricerca o *consensus*, applicati solo in alcuni casi dopo adeguato follow up. Solo in uno degli studi analizzati, su un limitato sottogruppo di pazienti, viene utilizzata come *gold standard* la conferma diagnostica istopatologica<sup>1</sup>.



L'*imaging* funzionale del sistema dopaminergico nigrostriatale consente di rappresentare, sensibilmente, l'integrità del circuito attraverso la visualizzazione dell'attività, a livello presinaptico, del trasportatore della dopamina -DAT. La SPECT con tracciante presinaptico, particolarmente  $^{123}\text{I}$ -FP CIT (DaTScan), si conferma valida nel differenziare pazienti con malattia di Parkinson in fase precoce e soggetti sani<sup>7</sup>, dal momento che, già in fase precoce di malattia, l'attività dopaminergica è patologicamente ridotta di almeno il 50%. La metodica si mostra inoltre accurata nel differenziare sindromi parkinsoniane degenerative da sindromi parkinsoniane o tremore di altra origine, compreso il parkinsonismo indotto da farmaci, condizioni non associate a degenerazione della *substantia nigra* e deficit dopaminergico striatale e, con supporto dell'*imaging* strutturale, da parkinsonismo vascolare<sup>2,5,6,8,9</sup>. La *performance* diagnostica di SPECT con [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TRODaT-1, analizzata in un solo studio, ha confermato buona sensibilità nell'individuare una alterazione della funzionalità nigrostriatale<sup>10</sup>. In uno studio che analizza sia la funzionalità presinaptica con FP-CIT che la densità recettoriale postsinaptica mediante [ $^{123}\text{I}$ ] IBZM, tracciante postsinaptico per i recettori della dopamina D2/D3 (D2R), si conferma la non utilità di entrambe le metodiche nella diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e altri parkinsonismi degenerativi<sup>2</sup>. La SPECT con DaT-scan appare un valido supporto nei casi di incertezza diagnostica tra parkinsonismo degenerativo e parkinsonismo/tremore di altra origine, rilevando la disfunzione del sistema dopaminergico nigrostriatale quando presente, senza tuttavia consentire la discriminazione tra malattia di Parkinson e altri parkinsonismi degenerativi che ne condividono la degenerazione nigrostriatale.

Due studi sono stati condotti con impiego di PET e *target* rappresentato dallo striato, in un caso con valutazione del metabolismo del glucosio con  $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>1</sup>, in un altro utilizzando il ligando recettoriale D2/3 con  $^{18}\text{F}$ -DMFP<sup>1</sup>. Le prove attualmente a disposizione, non mostrando una superiorità di tale metodica rispetto a SPECT e considerandone i costi più elevati, non sono a sostegno dell'utilizzo di PET per la diagnosi di malattia di Parkinson e altri parkinsonismi degenerativi nella pratica clinica, e la riservano ad ambiti di ricerca.

La meta-iodobenzilguanidina (MIBG) è un analogo della guanetidina, agente bloccante adrenergico, con meccanismo di *uptake* e stoccaggio simile a quello della noradrenalina. È attivamente captata dalle terminazioni nervose presinaptiche postgangliari del sistema nervoso adrenergico attraverso meccanismo di trasporto energia-dipendente della noradrenalina e attivamente assunto dalle vescicole di noradrenalina attraverso pompa protonica ATP-dipendente, mediante il trasportatore vescicolare monoaminico. La scintigrafia miocardica marcata con MIBG radiomarcata con iodine 123 ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) può quindi valutare in modo non invasivo le terminazioni nervose simpatiche cardiache presinaptiche postgangliari. Dopo infusione endovenosa di  $^{123}\text{I}$ -MIBG, sono ottenute immagini SPECT del torace a 15-30 minuti (fase precoce) e 3-4 ore (fase tardiva) dalla iniezione. L'*uptake* cardiaco di MIBG precoce riflette principalmente la densità delle terminazioni nervose cardiache simpatiche presinaptiche, mentre la fase tardiva riflette anche il tono funzionale presinaptico dei nervi simpatici cardiaci. L'*uptake* può essere valutato semiquantitativamente calcolando il rapporto *heart-to-mediastinum* (H/M) attraverso l'individuazione di regioni di interesse su cuore e mediastino superiore, sulla visione planare del torace. La scintigrafia miocardica  $^{123}\text{I}$ -MIBG, originariamente applicata allo studio di patologie cardiache, ha successivamente dimostrato una riduzione dell'*uptake* in pazien-

ti con malattie caratterizzate dalla presenza di corpi di Lewy come la malattia di Parkinson e la demenza a corpi di Lewy. Studi *post-mortem* hanno mostrato una riduzione degli assoni simpatici cardiaci in pazienti con malattia di Parkinson e demenza a corpi di Lewy. Diversi studi hanno riportato il significato della scintigrafia cardiaca nella diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson, altri parkinsonismi e tremore essenziale, tuttavia la maggior parte di essi sono stati condotti in un singolo centro su un numero relativamente esiguo di pazienti e quindi hanno un potere limitato.

La  $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT, in particolare nella sua fase tardiva, sembra in grado di differenziare con maggiore accuratezza la malattia di Parkinson da altri parkinsonismi degenerativi, in particolare l'atrofia multisistemica, cosa che al momento non sembra consentita a nessun'altra tecnica di *imaging* funzionale cerebrale, PET o SPECT. Tale dato necessita tuttavia di essere confermato con studi che utilizzino un *gold standard* diagnostico istopatologico, multicentrici e su ampie casistiche. Dal momento che la sensibilità di *pool* della scintigrafia miocardica  $^{123}\text{I}$ -MIBG è comparabile a quella della diagnosi clinica, questa metodica può essere considerata solo per assistere la diagnosi clinica, ma non in sostituzione di questa, soprattutto in fase di incertezza diagnostica e iniziale di malattia. Inoltre vanno considerate tre rilevanti questioni di epidemiologia clinica:

- a) non è chiaro se gli studi inclusi nella metanalisi sono stati condotti su soggetti già diagnosticati clinicamente o con incertezza diagnostica e adeguato follow up;
- b) i valori di sensibilità e specificità della metanalisi riportati sia per la fase precoce che per la fase tardiva non raggiungono i valori dei rapporti di verosimiglianza ( $\text{LR}+ >10$ ,  $\text{LR}- <0,1$ ) tali da permettere di rendere conclusivo l'uso del test nella diagnosi differenziale dei parkinsonismi;
- c) la prevalenza della malattia di Parkinson raggiunge il valore di circa il 74% dell'intera casistica influenzando quindi in maniera consistente il calcolo del valore predittivo positivo.

Nelle raccomandazioni per la diagnosi di malattia di Parkinson promosse da una *task force* della European Federation of Neurological Societies e della Movement Disorder Society – European Section, la scintigrafia miocardica con  $^{123}\text{I}$ -MIBG è indicata con un livello di evidenza A in quanto può assistere nella diagnosi differenziale fra malattia di Parkinson e i parkinsonismi atipici<sup>12</sup>. Si rimanda al paragrafo corrispondente del quesito 6 per maggiori dettagli sullo schema di classificazione delle prove per i test diagnostici promosso dalla EFN<sup>13</sup>.

Considerando le finalità delle raccomandazioni redatte in questa linea guida, orientate verso la pratica clinica corrente e la sanità pubblica, e sulla base delle tre questioni di epidemiologia clinica riportate precedentemente, si ritiene di dover raccomandare l'uso della scintigrafia miocardica con  $^{123}\text{I}$ -MIBG con un livello B, come supporto alla diagnosi clinica in pazienti con incertezza diagnostica tra malattia di Parkinson e i parkinsonismi atipici.

## Raccomandazioni

### GPP

L'uso della PET non è raccomandato come parte del percorso diagnostico per le sindromi parkinsoniane, se non in ambito di ricerca.

**B**

L'uso della 123I-FP-CIT SPECT può essere considerato come supporto, e non come sostituto, alla diagnosi clinica in pazienti in cui esiste un'incertezza diagnostica tra malattia di Parkinson e parkinsonismo non degenerativo/tremore.

**C**

L'uso di routine dell'*imaging* funzionale non è raccomandato per la diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e parkinsonismi atipici quali paralisi sopranucleare progressiva e atrofia multisistemica.

**B**

L'uso della scintigrafia miocardica con <sup>123</sup>I-MIBG può essere considerato come supporto e non come sostituto alla diagnosi clinica in pazienti in cui esiste un'incertezza diagnostica tra malattia di Parkinson e altri parkinsonismi atipici.

## Raccomandazione per la ricerca

In considerazione dei risultati raggiunti, si sollecitano ulteriori studi relativi all'impiego dell'*imaging* funzionale cerebrale (PET, SPECT, fMRI, scintigrafia miocardica con 123I-MIBG ) per la diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e altri parkinsonismi degenerativi.

## Bibliografia

1. Tang CC et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 149-58.
2. Vlaar AM et al. Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol* 2008; 59: 258-66.
3. la Fougère C et al. The value of the dopamine D2/3 receptor ligand 18F-desmethoxyfallypride for the differentiation of idiopathic and nonidiopathic parkinsonian syndromes. *J of Nucl Med* 2010; 51: 581-7.
4. Asayama S et al. Levodopa challenge test and <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy for diagnosing Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2013 DOI: 10.1111/ane.12104.
5. Ceravolo R et al. Predictive value of nigrostriatal dysfunction in isolated tremor: a clinical and SPECT study. *Mov Disord* 2008; 23: 2049-54.
6. Marshall VL et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2009; 24: 500-8.
7. Iranzo A et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1070-7.
8. Doepp F et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Dis* 2008; 23: 405-10.
9. Diaz-Corrales FJ et al. Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Eur J of Nucl Med Mol Imag* 2010; 37: 556-564.
10. Felicio AC et al. Evaluation of patients with Clinically Unclear Parkinsonian Syndromes submitted to brain SPECT imaging using the technetium-99m labeled tracer TRODAT-1. *J Neurol Sci* 2010; 291: 64-8.
11. Orimo S et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Park Relat Disord* 2012; 18: 494-500.
12. Berardelli A et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16-34.
13. Brainin M et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-81.

- **Quesito 4** • In pazienti con sospetto parkinsonismo, qual è l'accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, rapporti di verosimiglianza) dell'*imaging* strutturale cerebrale (TC, RM, ecografia parenchimale transcranica) per la diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson idiopatica e altre patologie (parkinsonismo indotto da farmaci, parkinsonismo degenerativo, parkinsonismo vascolare, tremore essenziale, demenza a corpi di Lewy, paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multisistemica, distonia o malattia di Wilson)?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	301
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	48
Studi inclusi e valutati	8

## Analisi delle prove

Sono stati selezionati un totale di otto studi, una revisione sistematica e sette studi osservazionali.

Due studi valutano l'accuratezza dell'ecografia transcranica (TCS), da sola o in combinazione con SPECT, nella diagnosi differenziale dei diversi parkinsonismi degenerativi in fase precoce<sup>1,2</sup>.

Alterazioni della intensità di segnale in risonanza magnetica (sequenze T1, T2 e DWI) sono state descritte in alcune regioni di interesse in tre lavori<sup>3,4,5</sup>.

Due studi riportano valutazioni morfometriche misurando il volume di alcune aree di interesse<sup>3,6</sup> con l'intento di differenziare parkinsonismi degenerativi atipici, in particolare paralisi sopranucleare progressiva e atrofia multisistemica da malattia di Parkinson e controlli.

Un limitato studio osservazionale e una *review* sistematica analizzano la validità del tensore di diffusione (DTI) in risonanza magnetica nella diagnosi precoce e riguardo alla capacità di differenziare tra sindromi parkinsoniane degenerative<sup>7,8</sup>.

Gaenslen et al<sup>1</sup> hanno studiato in modo prospettico, per 12 mesi, una popolazione di 60 pazienti selezionati, alla prima osservazione, sulla base della recente comparsa di sintomatologia parkinsoniana di tipo acinetico-rigido, in alcuni casi di incerta classificazione clinica, per stabilire il valore predittivo diagnostico della ecografia transcranica per *substantia nigra* e gangli della base nel differenziare in stadio precoce i diversi parkinsonismi degenerativi (malattia di Parkinson verso parkinsonismi atipici quali atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione corticobasale, demenza a corpi di Lewy) rispetto ai criteri clinici di ricerca e *consensus*. Al follow up clinico, è stata posta diagnosi di parkinsonismo degenerativo in 56 pazienti (43 con malattia di Parkinson, 6 con atrofia multisistemica, 4 con paralisi sopranucleare progressiva, 3 con degenerazione corticobasale). L'ecografia transcranica ha mostrato qualche abilità nel differenziare tra malattia di Parkin-

son e atrofia multisistemica o paralisi sopranucleare progressiva, in particolare nei 38 casi di incertezza diagnostica al *baseline*, con sensibilità del 90,7%, specificità dell'82,4%, VPP del 92,9% e VPN 77,8%.

Vlaar et al<sup>5</sup> hanno condotto una osservazione retrospettiva su 82 pazienti con sindrome parkinsoniana non definita, con l'obiettivo di determinare il valore predittivo dell'ecoDoppler transcranico (*transcranial duplex scanning*, TCD), associato o rispetto alla *performance* diagnostica di SPECT (presinaptica FP CIT e post sinaptica IBZM) verso la diagnosi clinica a sei mesi di follow up. Un ampio spettro di patologie, degenerative e non, emerge dalla diagnosi al follow up sul 91% dei pazienti (51 con malattia di Parkinson, due con atrofia multisistemica, due con paralisi sopranucleare progressiva, due con degenerazione corticobasale, uno con demenza a corpi di Lewy, due con tremore essenziale, cinque con parkinsonismo vascolare, quattro con parkinsonismo indotto da farmaci mentre negli altri casi sono state individuate sindromi non parkinsoniane). L'ecografia transcranica ha mostrato scarsa accuratezza nel differenziare la malattia di Parkinson sia da sindromi senza degenerazione nigrostriatale (sensibilità 50%, specificità 82%), sia da altre sindromi parkinsoniane degenerative (sensibilità 50%, specificità 43%, VPP 86%, VPN 10%). L'accuratezza diagnostica nell'individuare un parkinsonismo con degenerazione nigrostriatale resta superiore per SPECT con tracciante presinaptico (sensibilità 97%, specificità 100%) rispetto all'ecografia transcranica.

Sulla base del riscontro di una atrofia del peduncolo cerebellare superiore (SCP) in studi *post-mortem* su pazienti con paralisi sopranucleare progressiva, Nicoletti et al<sup>3</sup> hanno verificato la capacità della risonanza magnetica di diffusione (DWI) e del derivato coefficiente di diffusione apparente (ADC), di rilevare alterazioni della integrità di tale regione di interesse, e differenziare, *in vivo*, questa patologia da malattia di Parkinson e atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante. Tra i 58 pazienti con sindrome parkinsoniana già diagnosticata in base a criteri di ricerca e di *consensus* (28 con paralisi sopranucleare progressiva, 15 con malattia di Parkinson e 15 con atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante) e rispetto ai 16 controlli, i pazienti con paralisi sopranucleare progressiva mostrano un aumento significativo dei valori relativi di ADC (rADC) nel peduncolo cerebellare superiore rispetto a quelli con malattia di Parkinson o atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante e ai controlli. Ai valori di *cut off* derivati nello studio, rADC del peduncolo cerebellare superiore discriminerebbe la paralisi sopranucleare progressiva da altre sindromi parkinsoniane (malattia di Parkinson, atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante) con sensibilità del 100%, specificità del 93,3%, VPP del 93,3%. Separando i pazienti con sospetta malattia di Parkinson da quelli con sospetta atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante, la risonanza magnetica di diffusione sembra differenziare la paralisi sopranucleare progressiva dalla malattia di Parkinson con sensibilità, specificità e VPP del 100%. La paralisi sopranucleare progressiva sembra distinta dall'atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante con una sensibilità del 96,4%, una specificità del 93,3% e un VPP del 96,4%. I dati sulla capacità discriminativa basata sul diametro mesencefalico, ma non sulla atrofia del peduncolo cerebellare superiore, sono incoraggianti, ma l'esiguità del campione non li rende generalizzabili.

Ito et al<sup>6</sup> indagano, retrospettivamente, la capacità delle sequenze in T1 della risonanza magnetica a livello putaminale di discriminare tra atrofia multisistemica con parkinsonismo

2+

2+

2-

predominante e altri parkinsonismi degenerativi (17 casi di atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante, 11 di paralisi sopranucleare progressiva, 37 di malattia di Parkinson), rispetto ai criteri di ricerca e *consensus*. Una iperintensità di segnale in T1 a livello del putamen discrimina atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante da malattia di Parkinson con buona accuratezza (sensibilità 95%, specificità 98%), ma anche atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante da paralisi sopranucleare progressiva (sensibilità 94%, specificità 99%) e controlli sani (sensibilità 93%, specificità 94%). La *performance* si sovrappone, sostanzialmente, a quanto già descritto e confermato in questo studio, sulla relativa utilità diagnostica delle immagini RM del putamen pesate in T2.

2-

Duchesne et al<sup>7</sup> analizzano retrospettivamente, su una esigua popolazione di pazienti selezionati per la neurochirurgia funzionale, l'abilità di una tecnica automatizzata, fondata su misurazioni morfometriche in sequenze T1 in RM, nel differenziare malattia di Parkinson da atrofia multisistemica e paralisi sopranucleare progressiva, a confronto con una diagnosi clinica longitudinale. Sono riportati parametri di accuratezza (sensibilità 93,32%, specificità 88,2%, un VPP dell'87,5% e un VPN del 93,8%), ma la scarsa numerosità del campione e la non chiara accuratezza metodologica dello studio rende i risultati non generalizzabili.

2-

Quattrone et al<sup>4</sup> studiano una popolazione di pazienti con parkinsonismo degenerativo (33 con paralisi sopranucleare progressiva, 19 con atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante, 108 con malattia di Parkinson) e 50 controlli sani, calcolando l'accuratezza diagnostica, rispetto alla diagnosi clinica di riferimento, di misure in risonanza magnetica di aree di interesse (mesencefalo, ponte, peduncolo cerebellare medio-MCP, peduncolo cerebellare superiore-SCP) e di un indice calcolato sulla base di queste (*MR parkinsonism index*, area ponte/area mesencefalo X larghezza MCP/larghezza SCP) nel differenziare le diverse sindromi. L'area del mesencefalo e del peduncolo cerebellare superiore appaiono significativamente ridotte nei pazienti con paralisi sopranucleare progressiva, mentre una ridotta area di peduncolo cerebellare medio e ponte caratterizza pazienti con atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante. I valori di accuratezza diagnostica differenziale delle varie misure, singole e combinate, variano a seconda dei diversi *cut off* calcolati, con migliore *performance* descritta per *MR parkinsonism index* che discriminerebbe la paralisi sopranucleare progressiva dalle altre sindromi (*cut off* paralisi sopranucleare progressiva vs malattia di Parkinson  $\geq 13,55$ , paralisi sopranucleare progressiva vs atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante  $\geq 12,85$ , paralisi sopranucleare progressiva vs controlli  $\geq 13,58$ ) con specificità, sensibilità e VPP del 100%. Tale dato mostra una correlazione con la durata della malattia.

2-

Un nuovo metodo di partizione del corpo calloso con risonanza magnetica a diffusione di tensione (DTI), con misure *fractional anisotropy* (FA) e *apparent diffusion coefficient* (ADC), è utilizzato su una esigua popolazione di soggetti con paralisi sopranucleare progressiva (7), malattia di Parkinson (29) e in controlli sani (19), per valutarne l'accuratezza diagnostica rispetto a una diagnosi clinica<sup>2</sup>. I parametri rilevati mostrano per la risonanza magnetica di diffusione (DWI) discreti livelli di accuratezza nel differenziare paralisi sopranucleare progressiva da malattia di Parkinson solo in particolari zone del corpo calloso. Tuttavia lo studio è di dubbio inquadramento metodologico.

2-

Una unica revisione sistematica con metaanalisi è stata condotta da Cochrane et al<sup>8</sup>, sul ruolo diagnostico della risonanza magnetica a diffusione di tensione nelle diverse sindromi

parkinsoniane. Su 333 lavori identificati in un *range* temporale molto ampio, ne sono stati selezionati e valutati 66 eleggibili, di cui 43 successivamente inclusi, per un totale di 1722 partecipanti (958 sindromi parkinsoniane e 764 controlli). Su un totale di 21 studi relativi alla malattia di Parkinson, nove misurano la *fractional anisotropy* della *substantia nigra*, trovandola, eccetto in un caso, ridotta, spesso significativamente rispetto ai controlli. Tali studi presenterebbero una ridotta eterogeneità e *bias* di pubblicazione non significativi. In un solo caso sono stati valutati pazienti mai trattati, nei quali l'alterazione della regione caudale della *substantia nigra* ha sensibilità e specificità del 100% nel differenziare i pazienti dai controlli sani, senza associazione con la gravità della malattia. L'integrazione della risonanza magnetica a diffusione di tensione con altre misurazioni volumetriche o sequenze di RM sembrano migliorarne le *performance*.

In pochi studi si analizzano a confronto le diverse sindromi parkinsoniane. Sono segnalate alterazioni a livello di ponte, putamen e cervelletto nella atrofia multisistemica, differenziata dalla malattia di Parkinson con una sensibilità del 70% e specificità del 100%. In uno studio viene descritta una alterazione del peduncolo cerebellare superiore nella paralisi sopranucleare progressiva rispetto alla malattia di Parkinson, mentre quella del peduncolo cerebellare medio differenzerebbe l'atrofia multisistemica dalla paralisi sopranucleare progressiva e dalla malattia di Parkinson. Una significativa riduzione dei valori di *fractional anisotropy* a livello del cingolo posteriore bilaterale sarebbe caratteristica della malattia di Parkinson associata a demenza. La metanalisi non consente di fornire una conclusione sulla accuratezza diagnostica della metodica; l'evidenza di una elevata sensibilità e specificità sul *target substantia nigra*, fornita in un caso, necessita di essere replicata. Non è disponibile al momento nessuno studio longitudinale in stadio preclinico o in stadio precoce di malattia. La capacità della risonanza magnetica a diffusione di tensione di differenziare le diverse sindromi parkinsoniane degenerative appare limitata e necessita di replicazione, con studi longitudinali e su più ampie coorti, soprattutto con *gold standard* neuropatologico.

1+

## Sintesi delle prove

Diverse metodiche di risonanza magnetica strutturale, basate su *visual assessment* o elaborazione morfometrica lineare o volumetrica sono state utilizzate per valutarne l'accuratezza diagnostica nelle diverse sindromi parkinsoniane degenerative.

La risonanza magnetica convenzionale con valutazione ispettiva è utile, nella pratica clinica, nel rivelare modificazioni strutturali cerebrali come riduzione del volume (atrofia) e alterazioni di segnale, evidenziate da modificazioni dei tempi di rilassamento protonico dell'acqua, nelle sequenze T1 e T2. La risonanza magnetica di diffusione (*diffusion-weighted imaging*, DWI) può essere utilizzata per quantificare l'aumento della diffusione dell'acqua in relazione a un danno tissutale. Nella malattia di Parkinson idiopatica, tali metodiche non rilevano alcuna specifica alterazione delle strutture nigrostriatali e si confermano utili solo nel sospetto di condizioni di parkinsonismo sintomatico legate a patologia cerebrovascolare, anche malformativa, in presenza di tumori, idrocefalo, calcificazioni dei gangli della base, deposizione di metalli e sindromi metaboliche (malattia di Wilson, epatopatie).

Alterazioni della intensità di segnale (sequenze T1, T2 e DWI) sono state descritte in alcune regioni di interesse (peduncolo cerebellare superiore, putamen, peduncolo cerebellare medio) in pazienti con parkinsonismo degenerativo atipico<sup>3,4,5</sup>. L'utilità di queste tecni-



che nella diagnosi differenziale con la malattia di Parkinson è ancora da confermare in studi metodologicamente più accurati.

Alcuni autori hanno suggerito che la misurazione del volume di alcune aree cerebrali, in particolare peduncolo cerebellare superiore e mesencefalo da una parte e ponte, peduncolo cerebellare medio e putamen dall'altra sia in grado di differenziare rispettivamente paralisi sopranucleare progressiva o atrofia multisistemica da malattia di Parkinson e controlli<sup>3,6</sup>. Allo stato attuale, tuttavia, in base a diverse considerazioni metodologiche interne agli studi, tali prove non sono generalizzabili.

La risonanza magnetica a diffusione di tensione (DTI) è una avanzata metodica di *imaging* strutturale in RM che valuta l'integrità e l'orientamento dei fasci di sostanza bianca, ottenuta attraverso la misurazione, in vivo, della diffusione delle molecole d'acqua nelle fibre nervose (*mean diffusivity*-MD, *apparent diffusion coefficient*-ADC), con la stima del grado di direzionalità usando la anisotropia (*fractional anisotropy*-FA). Una alterazione è indicativa di distruzione delle fibre di connessione tra le varie aree cerebrali. Uno studio di scarsa validità metodologica individua nella alterazione in DTI in alcune zone del corpo calloso un elemento distintivo capace di differenziare paralisi sopranucleare progressiva da malattia di Parkinson e controlli<sup>7</sup>. Una recentissima *review* sistematica sull'utilizzo della risonanza magnetica a diffusione di tensione nelle sindromi parkinsoniane ne sottolinea tuttavia la limitata utilità diagnostica differenziale, dal momento che i dati necessitano di replicazione in studi longitudinali su ampie coorti, soprattutto in riferimento a *gold standard* neuropatologico, magari utilizzando un approccio di *imaging* multimodale<sup>8</sup>. La scarsità degli studi al momento disponibili e l'esiguità dei campioni esaminati non rendono generalizzabili i risultati descritti.

L'utilizzo della ecografia transcranica parenchimale (TCS) nella malattia di Parkinson si fonda sulla descrizione di una aumentata ecogenicità mesencefalica a livello della *substantia nigra*, che si ritiene associata ad aumentata concentrazione di ferro. I due studi selezionati valutano con ecografia transcranica e osservano poi prospetticamente pazienti con parkinsonismo di incerta classificazione, per stabilire il valore predittivo e diagnostico differenziale della metodica. La tecnica ha mostrato in un caso una certa abilità nel differenziare tra malattia di Parkinson e atrofia multisistemica o paralisi sopranucleare progressiva, in particolare nei 38 casi con incertezza diagnostica al *baseline*<sup>1</sup>, non confermata tuttavia nell'altro studio in cui l'ecografia transcranica parenchimale differenzia la malattia di Parkinson da sindromi con o senza degenerazione nigrostriatale con sensibilità estremamente bassa. L'accuratezza diagnostica di TCS si rileva notevolmente inferiore a quella di SPECT presinaptica, con la quale è confrontata, nell'individuare un parkinsonismo con degenerazione nigrostriatale<sup>2</sup>. L'uso della ecografia transcranica parenchimale appare al momento di utilità limitata considerata anche la necessità di un operatore esperto e la limitazione imposta all'esecuzione dell'esame subordinata alla qualità della finestra transtemporale, che in una elevata percentuale della popolazione appare inadeguata.

Nelle raccomandazioni per la diagnosi di malattia di Parkinson promosse da una *task force* della European Federation of Neurological Societies (EFNS) e della Movement Disorder Society-European Section, l'utilizzo della ecografia transcranica è indicata con un livello di evidenza A<sup>9</sup>. Si rimanda al paragrafo corrispondente del quesito 6 per maggiori dettagli sullo schema di classificazione delle prove per i test diagnostici promosso dalla EFNS<sup>10</sup>. La



*task force* sottolinea che questa tecnica non è universalmente utilizzata e richiede una particolare esperienza. Inoltre a causa della bassa specificità dell'ecografia transcranica nella diagnosi di malattia di Parkinson, questa tecnica dovrebbe essere utilizzata insieme ad altri test.

Considerando le finalità delle raccomandazioni redatte in questa linea guida, orientate verso la pratica clinica corrente e la sanità pubblica, e le difficoltà nell'esecuzione del test (con la necessità di un operatore esperto e la limitazione imposta all'esecuzione dell'esame subordinata alla qualità della finestra trans temporale) si ritiene di non dover raccomandare l'uso dell'ecografia transcranica nella malattia di Parkinson.

L'analisi degli studi attualmente disponibili concorda con le prove che hanno sostenuto le raccomandazioni del SIGN, confermando che l'*imaging* strutturale cerebrale (TC, RM, TCS) non consente di differenziare la malattia di Parkinson da altre forme di parkinsonismo degenerativo.

## Raccomandazioni

C

L'ecografia transcranica parenchimale non dovrebbe essere utilizzata per la diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson idiopatica e altre condizioni associate, se non all'interno di specifici protocolli di ricerca.

C

La tomografia computerizzata cerebrale o la risonanza magnetica cerebrale non dovrebbero essere routinariamente utilizzate per la diagnosi di malattia di Parkinson idiopatica.

D

L'uso della risonanza magnetica cerebrale è raccomandato in pazienti in cui si ritiene clinicamente utile identificare:

- il grado e l'estensione della malattia cerebrovascolare, in particolare in aree cerebrali subcorticali, inclusi i nuclei della base, per differenziare la malattia di Parkinson idiopatica dal parkinsonismo vascolare;
- il grado e la distribuzione dell'atrofia cerebrale, in pazienti con tratti che suggeriscono un disordine da ricondurre ai parkinsonismi atipici;
- anomalie strutturali come idrocefalo, malformazioni arterovenose, tumori cerebrali, che possono presentarsi con parkinsonismo/tremore.

D

L'uso della tomografia computerizzata cerebrale o della risonanza magnetica cerebrale è raccomandato in pazienti in cui si ritiene clinicamente utile identificare la presenza di una lesione o lesioni strutturale/i in grado di causare o contribuire a parkinsonismo/disordine dell'andatura/tremore.

## Raccomandazione per la ricerca

In considerazione dei risultati raggiunti sono sollecitati ulteriori studi relativi all'impiego dell'*imaging* strutturale cerebrale (TC, RM, ecografia transcranica parenchimale) per la diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e altri parkinsonismi degenerativi.

## Bibliografia

1. Gaenslen A et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 417-24.
2. Ito S et al. Diffusion tensor analysis of corpus callosum in progressive supranuclear palsy. *Neuroradiol* 2008; 50: 981-5.
3. Nicoletti G et al. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 2370-6.
4. Quattrone A et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiol* 2008; 246: 214-21.
5. Vlaar AM et al. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurol* 2008; 8: 42.
6. Ito S et al. Putaminal hyperintensity on T1-weighted MR imaging in patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 689-92.
7. Duchesne S et al. Automated computer differential classification in Parkinsonian Syndromes via pattern analysis on MRI. *Acad Radiol* 2009; 16: 61-70.
8. Cochrane CJ, Ebmeier KP. Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes. A systematic review and meta-analysis. *Neurol* 2013; 80: 857-864.
9. Berardelli A et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16-34.
10. Brainin M et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-81.

• **Quesito 5** • In pazienti con sospetto parkinsonismo, qual è l'accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, rapporti di verosimiglianza) di:

- a) test farmacologici con agonisti dopaminergici a dosi massimali (una sola dose?)
- b) test farmacologici con agonisti dopaminergici cronici (periodo minimo di test?)

per la diagnosi tra Parkinson idiopatico e altre patologie (parkinsonismo indotto da farmaci, parkinsonismo degenerativo, parkinsonismo vascolare, tremore essenziale, demenza a corpi di Lewy, paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multisistemica, disordine isolato dell'andatura)?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	217
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	3
Studi inclusi e valutati	3

## Analisi delle prove

Solo tre studi sono stati reperiti, uno con attinenza parziale al quesito.

Estevez et al<sup>1</sup> hanno condotto uno studio retrospettivo per verificare l'ipotesi che i sintomi di intolleranza manifestati durante test con carico di L-dopa in acuto siano predittivi di atrofia multisistemica, considerata la precoce e severa disfunzione autonoma presente in questa patologia. I ricercatori hanno pertanto revisionato 507 test effettuati a scopo

diagnostico nell'arco di dieci anni, che prevedevano valutazione del paziente con UPDRS III prima e dopo 30, 60, 90, 150 e 240 minuti dalla somministrazione di un'unica dose di carbidopa/L-dopa 25/250 mg. I pazienti che hanno manifestato intolleranza sono stati confrontati, per presenza o assenza di risposta alla L-dopa, con pazienti con diagnosi di atrofia multisistemica o malattia di Parkinson (diagnosi clinica retrospettiva di atrofia multisistemica o malattia di Parkinson, posta dopo un follow up medio di 18 mesi secondo i criteri di ricerca e *consensus*), che non hanno mostrato sintomi di intolleranza. L'accuratezza del test rispetto alla diagnosi clinica ha mostrato sensibilità dell'80% (IC 95%: 45-100), specificità 44% (IC 95%: 27-61), VPP 17% (IC 95%: 2-33), VPN 94% (IC 95%: 82-100), LR+ 1,43 (IC 95%: 0,50-1,99), LR- 0,45 (IC 95%: 0,08-2,72). I parametri di accuratezza tuttavia sono relativi alla comparsa di sintomi collaterali, non al test in termini di efficacia sui sintomi valutati dall'UPDRS. La mancanza di conferma istopatologica e la natura retrospettiva del disegno di studio rappresentano limitazioni metodologiche importanti.

Uno studio prospettico di coorte<sup>2</sup> ha verificato il valore predittivo di un test da carico condotto in acuto con dosi incrementali di L-dopa/benserazide, rispetto a diagnosi clinica al follow up (Criteri UK Brain Bank) e ad *outcome* dopo stimolazione cerebrale profonda (DBS) in pazienti con parkinsonismo. I 175 pazienti selezionati, clinicamente inquadrati come malattia di Parkinson (108) e parkinsonismo non-MP (59), hanno completato il protocollo in quattro giorni successivi, durante i quali hanno ricevuto quattro dosaggi progressivamente crescenti di L-dopa (100/25 mg, 150/37,5 mg, 200/50 mg e 300/75 mg) e sono stati quindi valutati, in cieco rispetto al test, a un follow up di 24 mesi, oltre a essere sottoposti a CAPSIT-PD per identificare potenziali candidati al trattamento (DBS). La *performance* del test è stata valutata a diversi *cut off*. Il miglioramento all'UPDRS III del gruppo con malattia di Parkinson è risultato significativamente maggiore rispetto a quello non-MP con tutte e quattro le dosi di L-dopa/benserazide ( $p < 0,001$ ). È emersa una significativa concordanza tra test con 300/75 mg e diagnosi con follow up a 24 mesi, con sensibilità 89,7% e VPN 81,4%, mentre il test con 150/37,5 mg ha mostrato la maggiore specificità (85,5%) e VPP (90,8%). I risultati dei test con 150/37,5 mg, 200/50 mg e 300/75 mg hanno mostrato una correlazione significativa con gli *outcome* della stimolazione cerebrale profonda ( $p < 0,01$ ). VPP e VPN aumentano in sincronia con l'aumento della dose di L-dopa.

Uno studio<sup>3</sup> ha recentemente esplorato l'accuratezza diagnostica del test da carico in acuto di L-dopa rispetto a una diagnosi clinica dopo follow up di due anni, confrontandola con quella di scintigrafia miocardica con tracciante adrenergico MIBG verso lo stesso inquadramento clinico. È stata analizzata una serie consecutiva di 45 pazienti, *de novo* o già in trattamento farmacologico, sospeso la notte prima del test farmacologico, a cui è stato somministrato un carico di 250 mg di L-dopa/25 mg carbidopa, in doppio cieco rispetto a placebo. La valutazione clinica è stata condotta ogni 15 minuti fino al miglior risultato ottenuto. La diagnosi clinica al follow up ha identificato 22 pazienti con malattia di Parkinson, cinque con paralisi sopranucleare progressiva, cinque con parkinsonismo vascolare, tre con atrofia multisistemica, due con degenerazione corticobasale, uno con demenza a corpi di Lewy, uno con parkinsonismo indotto da farmaci e sei con parkinsonismo non meglio determinabile. Ponendo la soglia di miglioramento al 25% dell'UPDRS motorio, la sensibilità nel predire la diagnosi appare dell'81,8% e la specificità dell'81,8%, con VPP e VPN 81,8%. Dividendo i pazienti in due gruppi sulla base dello stadio H&Y 1-2, la sensibilità sale a 90,9%; se si stratifica per

2-

2-

2-

H&Y 2,5 -3 scende a 72,7%. Dei 45 soggetti, in 32 è stata effettuata anche MIBG cardiaca, che ha mostrato sensibilità 62,5% e specificità 62,5%. L'accuratezza diagnostica della MIBG nella diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e parkinsonismi appare quindi inferiore a quella del test da carico di L-dopa. Le conclusioni dello studio non sono tuttavia generalizzabili considerato il livello qualitativo metodologico.

## Sintesi delle prove

Il test acuto con carico di L-dopa associata a inibitori della dopa decarbossilasi (DDI) o con apomorfina è comunemente ritenuto di un certo ausilio nel discriminare tra malattia di Parkinson e altre sindromi parkinsoniane, degenerative e non. Il SIGN riporta considerazioni desunte da una *review* sistematica del 2000 che ha confrontato trial su test con L-dopa in trattamento cronico, definiti dalla somministrazione di oltre 1000 mg di L-dopa/die per almeno un mese, rispetto a carico di L-dopa in acuto (275 mg) e/o apomorfina, rispetto alla loro utilità nella diagnosi di malattia di Parkinson. L'accuratezza diagnostica fornita dal test in acuto appare simile, ma non migliore, a quella dopo trattamento cronico (apomorfina in acuto: sensibilità 86% [IC 95%: 78-94], specificità 85% [IC 95%: 74-96]; test L-dopa acuto: sensibilità 75% [IC 95%: 64-85], specificità 87% [IC 95%: 77-97]; test L-dopa cronico: sensibilità 91% [IC 95%: 85-99], specificità 77% [IC 95%: 61-93]). Dal momento che la maggior parte dei pazienti con sospetta malattia di Parkinson sarà comunque sottoposta a trattamento con terapia dopaminergica a un determinato stadio della malattia, il SIGN ritiene che il test acuto, oltre a non offrire benefici in termini di supporto alla diagnosi, potrebbe accrescere il rischio di effetti indesiderati nel paziente, oltre che rappresentare un fattore di costo aggiuntivo. È importante ricordare, infatti, che alcuni pazienti, particolarmente anziani o con disfunzioni cognitive, possano non tollerare alte dosi di carico con L-dopa, manifestando significativi effetti collaterali neuropsichiatrici o ipotensione posturale.

I soggetti in cui, dopo adeguato test cronico con L-dopa condotto per almeno un mese, non sia evidente un miglioramento della bradicinesia/ipertonia, possono essere considerati non responsivi alla L-dopa. In questi casi il trattamento può essere interrotto.

I tre studi analizzati non modificano le raccomandazioni del SIGN.

## Raccomandazioni

**A** Il test farmacologico a dosi massimali non è raccomandato per la diagnosi di malattia di Parkinson. I pazienti con sospetta malattia di Parkinson possono essere considerati per un test di trattamento cronico con L-dopa.

**GPP** I pazienti la cui rigidità/bradicinesia non migliora dopo il test cronico con L-dopa possono essere considerati non responsivi alla L-dopa. In questi casi il trattamento dovrebbe essere gradualmente interrotto.

**GPP** La L-dopa, come parte di un test cronico, dovrebbe essere titolata lentamente sotto monitoraggio clinico finché il paziente risponde alla terapia, sviluppa un'intolleranza o raggiunge una dose giornaliera di 1.000 mg/di per 3-4 mesi senza rispondere.

## Bibliografia

1. Estévez S et al. Does clinical intolerance to a diagnostic acute levodopa challenge differentiate multiple system atrophy from PD? *Int J Neurosci* 2009; 119: 2257-61.
2. Feng T et al. Acute stepwise challenge test with levodopa in treated patients with parkinsonism. *Park Rel Disord* 2009; 15: 354-8.
3. Asayama S et al. Levodopa challenge test and <sup>123</sup>I-metaiodo-benzylguanidine scintigraphy for diagnosing Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2013 DOI: 10.1111/ane.12104.

• **Quesito 6** • In pazienti con sospetto parkinsonismo, qual è l'accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, rapporti di verosimiglianza) del test olfattivo per la diagnosi differenziale tra Parkinson idiopatico e altre patologie (tremore essenziale, parkinsonismo vascolare, atrofia multisistemica)?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	77
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	20
Studi inclusi e valutati	4

## Analisi delle prove

In un gruppo di 42 soggetti con malattia di Parkinson e 42 con probabile atrofia multisistemica (di cui 19 con atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante, MSA-P e 23 con atrofia multisistemica con prevalente disfunzione cerebellare, MSA-C) non differenti per età e durata dei sintomi, è stato valutato il potere discriminativo diagnostico del test olfattivo OSIT-J (*Odor Stick Identification Test for Japanese*) e della scintigrafia miocardica (MIBG)<sup>1</sup>. Le diagnosi cliniche secondo i criteri della UK Brain Bank per la malattia di Parkinson e della seconda *consensus* per la probabile atrofia multisistemica sono state confermate per tutti i casi inclusi nello studio dopo un periodo di follow up di due anni. Un punteggio dell'OSIT-J maggiore di 8,5 ha una sensibilità del 73,81% e una specificità dell'85,71% nel differenziare le due patologie.

In uno studio trasversale<sup>2</sup> condotto su 77 pazienti con malattia di Parkinson, 57 con atrofia multisistemica e 87 controlli sono stati valutati come possibili *index test* la <sup>18</sup>F fluorodopa PET sulle regioni di interesse rappresentate da putamen, caudato, *substantia nigra*, e corteccia occipitale, la scintigrafia miocardica del setto, il dosaggio delle catecolamine su plasma e *liquor*, e infine il test UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*) nella diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e l'atrofia multisistemica. I risultati mostrano che i pazienti parkinsoniani hanno un valore più basso all'UPSIT rispetto a quelli con atrofia multisistemica (20±2 vs 32±2; p=0,0002). Inoltre, circa metà dei pazienti con atrofia multisistemica ha un

2+

2- olfatto normale, nessuno invece tra quelli con malattia di Parkinson. Una anosmia è presente

in circa metà dei pazienti con malattia di Parkinson, ma in nessuno di quelli con atrofia multisistemica ( $\chi^2 = 12.1, p = 0,002$ ). La sensibilità al test UPSIT nel discriminare i casi di malattia di Parkinson da quelli con atrofia multisistemica è pari al 78% mentre la specificità all'80%.

In un altro studio trasversale<sup>3</sup> condotto su 59 pazienti con tremore essenziale, 64 con malattia di Parkinson tremorigena, e 245 controlli, il test UPSIT presenta, a un punteggio di *cut off* di 30, una sensibilità del 97%, una specificità dell'87% e un'accuratezza dell'88% nel discriminare i casi di tremore essenziale da quelli con malattia di Parkinson. Una percentuale di pazienti con malattia di Parkinson ha effettuato anche una SPECT con <sup>123</sup>I-ioflupano (DaT-scan) che nel 95,5% dei casi è risultata alterata. Lo studio non è in cieco e i pazienti con malattia di Parkinson sono molto più anziani rispetto ai pazienti con tremore essenziale (età media=67,2 vs 30 e 29 rispettivamente in malattia di Parkinson, tremore essenziale familiare e non familiare). Non si può quindi escludere un'influenza dell'età sul test olfattivo.

2- L'accuratezza diagnostica del test olfattivo OSIT-J è stata valutata in uno studio trasversale<sup>4</sup> eseguito su 94 pazienti con malattia di Parkinson, 15 con atrofia multisistemica, 7 con paralisi sopranucleare progressiva e 29 controlli sani. I risultati mostrano una sensibilità dell'81%, una specificità del 73%, un VPP del 95% e un VPN del 38% nel differenziare la malattia di Parkinson dalla atrofia multisistemica con parkinsonismo predominante. Si rileva inoltre una sensibilità dell'81%, una specificità del 71%, un VPP del 97% e un VPN del 78% nel distinguere la malattia di Parkinson dalla paralisi sopranucleare progressiva.

## Sintesi delle prove

Lo studio ideale in questo ambito è quello condotto su un gruppo di pazienti con sospetto diagnostico di parkinsonismo sui quali viene valutato il possibile uso del test olfattivo (*index test*) con la finalità di migliorare il potere discriminativo diagnostico. Il test di riferimento ideale da considerare in una valutazione prospettica è quello istopatologico o in alternativa quello clinico. I quattro studi identificati sono tutti trasversali e, oltre a possibili *bias*, sono stati condotti su una casistica già ben definita clinicamente e con una prevalenza della malattia di Parkinson che è compresa tra il 50 e il 93%, precludendo la possibilità del calcolo di un valore predittivo positivo utile. Inoltre, i rapporti di verosimiglianza positivi e negativi dei quattro studi non raggiungono la soglia del >10 per il LR positivo e del <0,10 per il LR negativo, soglia identificata come quella che comporta una grande probabilità di cambiamento del test diagnostico nell'identificare una malattia.

L'insieme di queste prove e di quelle già identificate dalla linea guida del SIGN permettono quindi di concludere, analogamente al SIGN, che il test olfattivo non è raccomandato per la diagnosi di malattia di Parkinson.

Recentemente sono state pubblicate le raccomandazioni per la diagnosi di malattia di Parkinson promosse da una *task force* della European Federation of Neurological Societies (EFNS) e della Movement Disorder Society-European Section<sup>5</sup>. Il test olfattivo viene indicato con un livello di evidenza A nel differenziare la malattia di Parkinson dai parkinsonismi atipici e secondari. Le raccomandazioni di questa *task force* sono state elaborate in accordo a uno schema di classificazione delle prove per i test diagnostici promosso dalla EFNS<sup>6</sup>.

In questo articolo viene considerato con un livello di evidenza A il test diagnostico utile/

predittivo quando è disponibile uno studio convincente di classe I o almeno due studi consistenti e convincenti di classe II. Gli studi di classe I sono definiti nel suddetto schema di classificazione delle prove per i test diagnostici promosso dalla EFNS<sup>6</sup> come uno studio prospettico in un ampio spettro di persone con la sospetta condizione, utilizzando un *gold standard* per la definizione dei casi, dove il test viene applicato in cieco e consente la valutazione degli indici di accuratezza diagnostica. Gli studi di classe II sono definiti come uno studio prospettico di uno spettro ristretto di persone con la sospetta condizione, o di uno studio retrospettivo ben disegnato di un ampio spettro di persone con una condizione stabilita da un *gold standard* rispetto a un ampio spettro di controlli, dove viene applicato il test in cieco e si possono individuare gli indici di accuratezza diagnostica. La *task force* sottolinea che il livello A o B della raccomandazione non significa che il test dovrebbe essere utilizzato in tutti i pazienti di un determinato gruppo ma semplicemente che il test ha una buona accuratezza diagnostica. Il neurologo deciderà poi se utilizzare o no un test nel singolo paziente<sup>5</sup>.

A una complessiva e critica valutazione delle prove scientifiche riportate dalla *task force* relative all'uso del test olfattivo nel differenziare la malattia di Parkinson dai parkinsonismi atipici e secondari, e considerando le finalità delle raccomandazioni redatte in questa linea guida orientate verso la pratica clinica corrente e la sanità pubblica, si ritiene di non dover raccomandare l'uso di questo test.

## Raccomandazione

B

**Il test olfattivo non è raccomandato per la diagnosi della malattia di Parkinson.**

## Raccomandazioni per la ricerca

**Sono necessari studi longitudinali su casistiche di pazienti con sospetta sindrome parkinsoniana aruolati in modo consecutivo e valutati in cieco per poter valutare il possibile contributo del test olfattivo nella diagnosi differenziale della malattia di Parkinson rispetto alle altre forme di parkinsonismo.**

## Bibliografia

1. Kikuchi A et al. Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [<sup>123</sup>I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test. *Park Relat Disord* 2011; 17: 698-700.
2. Goldstein DS et al. Biomarkers to detect central dopamine deficiency and distinguish Parkinson disease from multiple system atrophy. *Park Relat Disord* 2008; 14: 600-7.
3. Shah M et al. Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. *Park Relat Disord* 2008; 14: 563-8.
4. Suzuki M et al. The odor stick identification test for Japanese differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy and progressive supra nuclear palsy. *BMC Neurol* 2011; 11: 157.
5. Berardelli A et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16-34.
6. Brainin M et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-81.

- **QUESITO 6a (nuovo)** • Esistono prove a supporto dell'uso di esami strumentali (per esempio test olfattivo, scintigrafia miocardica, test cardiovascolari) e/o segni clinici (depressione, ipo/anosmia, disturbi del sonno nella fase REM, stipsi, ipotensione ortostatica) ai fini della formulazione di una diagnosi precoce pre-motoria nella malattia di Parkinson?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	139
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	30
Studi inclusi e valutati	14

## Analisi delle prove

### Valutazione del test olfattivo

In uno studio longitudinale<sup>1</sup> condotto su 250 familiari sani di pazienti con malattia di Parkinson (84% figli e 16% fratelli) la somministrazione dei test olfattivi ha consentito di identificare rispetto a una distribuzione dei punteggi superiore al 10% dei migliori valori e inferiore al 10% dei punteggi peggiori un gruppo di 23 soggetti con olfatto definito normale e un gruppo di 25 soggetti con iposmia.

Questi 48 soggetti sani sono stati sottoposti a <sup>123</sup>I β-CIT DAT SPECT. Una SPECT alterata è stata documentata solo in quattro dei 25 familiari iposmici, due dei quali svilupparono dopo 6 e 12 mesi dall'esame neuroradiologico un parkinsonismo, che non si è verificato invece in nessuno dei 23 soggetti con olfatto normale. In questo studio non è stato eseguito alcun follow up sistematico né dei soggetti sottoposti alla SPECT né dei rimanenti soggetti ai quali sono stati somministrati solo i test olfattivi.

2-

In uno studio prospettico<sup>2</sup> condotto su una coorte di soggetti costituita da 361 familiari sani (285 figli, 73 fratelli, tre genitori) di pazienti affetti da malattia di Parkinson secondo i criteri della UK Brain Bank sono stati utilizzati due *index test*: olfattivi (combinazione di individuazione, discriminazione e identificazione per l'olfatto) e <sup>123</sup>I β-CIT DAT SPECT. Sulla base della distribuzione del 10% dei punteggi più bassi e del 10% dei punteggi più elevati rispetto allo Z-score dei test olfattivi somministrati, sono stati definiti come iposmici 40 soggetti mentre 38 sono stati ritenuti i migliori soggetti con nessun deficit olfattivo. Questi 78 soggetti hanno eseguito SPECT al *baseline* e dopo due anni di follow up 72 di questi sono stati valutati clinicamente, con test neuropsicologici e nuovo controllo con SPECT. Un questionario validato per lo screening del parkinsonismo è stato invece somministrato nel follow up a 275 dei rimanenti 283 soggetti asintomatici (otto persi al follow up) non selezionati per la SPECT al *baseline*. Dal *baseline* al follow up, quattro familiari del gruppo dei 40 iposmici (10%) hanno sviluppato una malattia di Parkinson clinicamente evidente (con un *onset* clinico compreso tra i 9 e i 19 mesi). I quattro iposmici mostravano anche al *baseline* una maggiore riduzione del <sup>123</sup>I-CIT *binding*. Nessuno dei 275 soggetti ai quali è stato somministrato il questionario per lo screening dei parkinsoni-



smi ha presentato, durante il follow up, una malattia di Parkinson. Si rileva che nello studio non è stata eseguita alcuna valutazione con i parametri tipici dell'epidemiologia clinica (sensibilità, specificità, VPP, VPN).

Due ulteriori lavori sono stati successivamente pubblicati sulla stessa coorte<sup>3,4</sup>. Nel primo si è esteso il follow up a cinque anni e si è documentato che per cinque dei 40 familiari (12,5%) iposmici si è sviluppata una malattia di Parkinson (tra 9-52 mesi da test *baseline*). Tutti gli individui iposmici che hanno sviluppato una malattia di Parkinson avevano una SPECT alterata al *baseline*. A un'analisi multivariata utilizzando il modello di Cox, solo il test per la discriminazione degli odori ha presentato un risultato statisticamente significativo nel predire l'insorgenza della malattia di Parkinson (HR=0,81; IC 95%: 0,665-0,986; p=0,036)<sup>3</sup>. Nel secondo articolo viene proposto un uso combinato del test olfattivo e della SPECT eseguita anche al quinto anno di follow up. I risultati alla SPECT non consentono però di discriminare il gruppo dei soggetti iposmici da quello con olfatto normale al *baseline* mediante l'analisi del tasso medio di declino del <sup>123</sup>I-CIT *binding* allo striato durante i cinque anni di follow up<sup>4</sup>.

In uno studio longitudinale<sup>5</sup> condotto su 30 soggetti con diagnosi di deficit olfattivo idiopatico è stata eseguita al *baseline* una <sup>123</sup>I FP-CIT SPECT e un'ecografia transcranica parenchimale della *substantia nigra*. Il deficit olfattivo è stato identificato con lo *sniffin' stick test* che permette di valutare la complessa funzione olfattiva nelle sue componenti di individuazione e discriminazione degli odori con definizione della soglia olfattiva. In base a questo test un soggetto con un punteggio inferiore a 16 viene definito anosmico. Dopo un follow up di quattro anni 24 dei 30 soggetti sono stati valutati da un neurologo esperto in disordini del movimento. Due di questi hanno presentato un punteggio di 3-5 punti all'UPDRS motorio (soggetti *borderline*), e due punteggi compresi tra 9 e 12 (casi con sintomatologia clinica rilevante). Solo il soggetto con punteggio di 12 all'UPDRS motorio ha ricevuto però una diagnosi di malattia di Parkinson. Questo paziente presentava al *baseline* un'ecografia transcranica normale ma una SPECT alterata. Gli autori hanno individuato, al termine dei quattro anni di follow up, un 7% di soggetti con anosmia con sintomi clinici di parkinsonismo (2/30).

In un ampio studio di coorte<sup>6</sup> condotto su una popolazione di 2.267 uomini sani arruolati dal 1991 al 1996 nell'ambito dell'Honolulu Heart Program sono stati identificati dopo otto anni di follow up 35 casi incidenti di malattia di Parkinson. Tutti i soggetti della coorte erano stati valutati al *baseline* con il Brief Smell Identification Test che contiene 12 dei 40 punti del test UPSIT. Dopo i primi quattro anni di follow up l'incidenza di malattia di Parkinson per distribuzione in quartili dei valori del test olfattivo è stata pari a 54,5 casi per 10.000 anni/persona nel quartile più basso, 26,6 casi nel secondo quartile, 8,2 nel terzo e 8,4 nel quarto (p<0,001 per trend).

Dopo aver corretto per una serie di possibili fattori confondenti (età, fumo, caffè, stipsi, eccessiva sonnolenza diurna, funzioni cognitive), il rischio di malattia di Parkinson per il più basso valore in quartili del test olfattivo rispetto ai primi due della distribuzione è stato pari a un OR di 5,2 (IC 95%: 1,5-25,6). Nei secondi quattro anni di follow up non c'era alcuna apparente relazione tra la funzione olfattiva e il rischio di malattia di Parkinson. I tassi di incidenza per malattia di Parkinson infatti erano pari a 18 casi per 10.000 anni/persona nel quartile più basso, 42,1 nel secondo, 23,9 nel terzo e 28,6 in quello più elevato (p=0,694 per trend). Gli autori riportano che le caratteristiche cliniche dei pazienti con

2-

2-

2-

2-

**2+** malattia di Parkinson identificati nei primi quattro anni di follow up (n=19) sono identici a quelli dei secondi quattro anni (n=16) a esclusione dell'uso di caffè.

### Valutazione della depressione

In uno studio epidemiologico longitudinale<sup>7</sup>, condotto nell'ambito dell'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition in Norfolk (EPIC-Norfolk study), è stata valutata l'associazione tra misure selezionate di benessere emotivo quali il disturbo depressivo maggiore (MDD), il disturbo d'ansia generalizzato (GAD), lo stress psichico (Mental Health Inventory-MHI-5), la nevrosi, e l'incidenza di sospetta malattia di Parkinson.

Dal 1996 al 2000, 20.921 partecipanti, con un'età compresa tra i 41 e gli 80 anni, pari al 73% del totale del campione eleggibile, hanno completato un questionario autosomministrato basato sull'Health and Life Experiences Questionnaire (HLEQ) teso a raccogliere informazioni sulle circostanze sociali e psicologiche individuali. Le diagnosi di depressione maggiore e disturbo d'ansia generalizzato sono state definite in accordo ai criteri del DSM-IV. I casi di malattia di Parkinson sono stati identificati tramite un questionario somministrato due volte durante il follow up sulle patologie presenti e sulla terapia antiparkinsoniana nonché attraverso i ricoveri ospedalieri di patologia e i certificati di morte.

Tra i 20.921 partecipanti che avevano completato il questionario HLEQ sono stati identificati 175 casi incidenti con sospetta diagnosi di malattia di Parkinson. I soggetti in cui al follow up veniva posta diagnosi di sospetta malattia di Parkinson mostravano una maggiore probabilità di diagnosi di depressione maggiore e disturbo d'ansia generalizzato al *baseline*, e riportavano più bassi punteggi al MHI-5 (five-question Mental Health Inventory), indice di un maggiore disagio psichico, e una maggiore nevrosi al *baseline*. Nessuna associazione veniva evidenziata tra sospetta malattia di Parkinson ed estroversione. In particolare i soggetti con storia di depressione maggiore avevano una probabilità doppia di presentare una malattia di Parkinson nel follow up. I soggetti con disturbo d'ansia generalizzato 2,5 volte in più; una riduzione di una deviazione standard al punteggio del MHI-5 era associata a un incremento del 35% del rischio di malattia di Parkinson, mentre l'incremento di una deviazione standard al punteggio della scala sulla nevrosi era associato a un aumento di rischio di malattia di Parkinson del 34%.

**2-** In uno studio caso-controllo<sup>8</sup> condotto su 371 casi con malattia di Parkinson diagnostici entro tre anni e 402 controlli di popolazione è stata valutata la relazione tra ansia/depressione e malattia di Parkinson. Tutti i soggetti hanno fornito tramite un questionario autosomministrato informazioni su precedenti diagnosi di depressione e ansia, durata e tipo di trattamento. I casi hanno mostrato una maggiore probabilità di aver ricevuto una diagnosi di depressione oppure di ansia in qualsiasi momento prima della diagnosi di malattia di Parkinson (OR 1,42, IC 95%: 1,01- 2,00), ma non una maggiore probabilità di aver ricevuto entrambe le diagnosi e relativi trattamenti prima della malattia di Parkinson (OR 1,11, IC 95%: 0,77-1,60). I casi di malattia di Parkinson maschi avevano ricevuto più spesso rispetto al gruppo di controllo una diagnosi di patologia psichiatrica e un trattamento nei cinque anni precedenti la diagnosi di malattia di Parkinson (OR 2,21, IC 95%: 1,21- 4,04).

### Valutazione dei disturbi del sonno nella fase REM

In uno studio caso-controllo<sup>9</sup> condotto su 30 pazienti con disturbi del sonno REM

(*REM sleep Behaviour Disorder*, RBD) e 30 controlli sono stati valutati due *index test*, come possibili indicatori della evoluzione di una  $\alpha$ -sinucleinopatia, quali il test olfattivo *sniffin' sticks* e la <sup>123</sup>I FP-CIT SPECT (valutazione semiquantitativa) eseguita in soli 11 casi e dieci controlli. Una soglia olfattiva significativamente maggiore è risultata evidente nei soggetti col disturbo del sonno ( $p=0,0001$ ), associata a un minore punteggio di discriminazione ( $p=0,003$ ) e ridotto punteggio di identificazione ( $p=0,001$ ) rispetto al gruppo di controllo. Il 97% dei soggetti con disturbo del sonno avevano una soglia olfattiva patologicamente aumentata, nel 63% dei casi un'alterata discriminazione dell'odore, e nel 63% una ridotta capacità di identificazione degli odori. All'esame neurologico con somministrazione di UPDRS, si sono rilevati segni di parkinsonismo identificati per la prima volta in cinque pazienti con disturbi del sonno REM non associati a narcolessia che avevano una lunga storia di RBD idiopatico. Quattro dei cinque pazienti soddisfacevano i criteri della UK Brain Bank per la diagnosi di malattia di Parkinson. Alla valutazione semiquantitativa della SPECT non si rileva una differenza significativa tra i casi e i controlli. La sottostante degenerazione nigrostriatale è stata confermata alla SPECT in un paziente e una precoce degenerazione identificata in ulteriori due pazienti degli 11 che hanno accettato di sottoporsi all'esame.

Iranzo et al<sup>10</sup> hanno condotto uno studio descrittivo su una popolazione di 44 soggetti retrospettivamente selezionati in un periodo di 12 anni (1991-2003) sulla base della diagnosi di disturbo del sonno REM idiopatico posta in un unico centro di riferimento, e seguiti da almeno due anni dalla diagnosi, che hanno sviluppato un disturbo neurologico durante il follow up. In 20 pazienti (45%) è stato individuato un disturbo neurologico caratterizzato in nove casi da malattia di Parkinson, in sei da demenza a corpi di Lewy, in uno da atrofia multisistemica con prevalente disfunzione cerebellare, e in quattro deterioramento cognitivo lieve. Successivamente gli stessi Autori<sup>11</sup> hanno pubblicato uno studio a integrazione, sulla stessa popolazione, sulle prove combinate di SPECT ed ecografia transcranica nel predire l'insorgenza di sinucleopatia, per cui si rimanda al quesito 3. Recentemente sulla stessa coorte<sup>12</sup>, sono stati valutati i dati di follow up a sette anni dalla prima osservazione. Dei 44 pazienti della coorte originaria, 36 (82%) hanno sviluppato una sindrome neurodegenerativa diagnosticata in base ai criteri clinici (16 malattia di Parkinson, 14 demenza a corpi di Lewy, uno atrofia multisistemica, cinque deterioramento cognitivo lieve). Il tasso di sopravvivenza libero da patologia neurologica dal tempo della diagnosi di RBD idiopatico è stato 65,2% (IC 95%: 50,9-79,5) a cinque anni, 26,6% (IC 95%: 12,7-40,5) a dieci anni, 7,5% (IC 95%: 1,9-16,9) a 14 anni. Negli altri quattro soggetti era evidente una SPECT con DaTscan alterata, in un caso con ipercogenicità della *substantia nigra* all'ecografia transcranica, e in due si associavano alterazioni dell'olfatto. In tre pazienti la diagnosi in vita di malattia di Parkinson e demenza a corpi di Lewy è stata confermata dall'esame neuropatologico, che ha mostrato corpi di Lewy diffusi a livello dell'encefalo e in un caso aggregati di  $\alpha$ -sinucleina nel sistema nervoso autonomo.

Postuma et al<sup>13</sup> hanno incluso 68 pazienti con disturbo del sonno REM, e controlli con rapporto 2:1, in uno studio di follow up per otto anni in cui i soggetti sono stati rivalutati regolarmente ogni anno con UPDRS, *tap-test*, Purdue Pegboard, *up-and-go test* a tempo, oltre che valutati con test neuropsicologici per eventuale presenza di disturbi cognitivi. 28 pazienti hanno sviluppato un disordine neurodegenerativo, in 22 casi un parkinsonismo secondo i criteri UKBB, e sei demenza senza parkinsonismo. In 20 dei 22 casi di parkinsoni-

2-

2-

2-

2-

2+

2-

simo (due non considerati nell'analisi), nove hanno sviluppato demenza entro un anno dalla diagnosi clinica, diagnosticati dunque come demenza a corpi di Lewy. Al momento dell'esame *baseline* è segnalata una durata dei sintomi di RBD di  $6,5 \pm 4,0$  anni, e  $2,8 \pm 3,0$  anni dalla diagnosi con polisonnografia. In un successivo lavoro<sup>14</sup>, circa un anno dopo, gli stessi autori rivalutano la popolazione costituita di 91 pazienti con disturbi del sonno REM, durante un follow up medio di circa tre anni. Durante il follow up 32 pazienti hanno sviluppato sintomi indicativi di patologia neurodegenerativa, in 17 casi malattia di Parkinson, in 15 probabile e possibile demenza a corpi di Lewy.

## Sintesi delle prove

Le prove disponibili sull'uso dei test olfattivi in soggetti sani documentano in cinque dei sei studi identificati un numero di poche unità di casi con malattia di Parkinson. I test olfattivi utilizzati mancano inoltre, in ben cinque studi, di un *cut off* normativo rendendoli difficilmente utilizzabili a livello individuale. In quattro studi i soggetti sani inclusi appaiono molto selezionati in quanto familiari di pazienti con malattia di Parkinson. Lo studio di Ross permette di identificare nel corso del follow up di otto anni 35 casi con malattia di Parkinson. Questo studio presenta alcuni limiti:

- a) i risultati riguardano solo una coorte di soggetti di sesso maschile;
- b) non si può escludere un bias culturale nell'uso di un test olfattivo in una popolazione di origine asiatica;
- c) non si comprende perché non sia stata condotta un'analisi complessiva del rischio di malattia di Parkinson associato alla distribuzione in quartili dei valori del test olfattivo negli otto anni di follow up e si sia invece scelta un'analisi per due periodi di quattro anni di follow up, senza ipotizzare alcun presupposto che, a priori, possa sostenere una plausibilità biologica;
- d) non sono riportate le caratteristiche cliniche dei pazienti con malattia di Parkinson identificati nei due differenti periodi di follow up in modo tale da potere valutare possibili *bias*;
- e) non è chiaro perché sia stato utilizzato un approccio statistico di regressione logistica e non invece un modello multivariato di Cox proprio degli studi di coorte. Non vengono inoltre riportate le caratteristiche dei 421 soggetti, pari al 18,6% dell'intera coorte, che non sono stati inclusi nel secondo periodo di follow up;
- f) non è stata eseguita alcuna valutazione di accuratezza clinica con i parametri di sensibilità, specificità, VPP e VPN.

Nelle raccomandazioni per la diagnosi di malattia di Parkinson promosse da una *task force* della European Federation of Neurological Societies e della Movement Disorder Society–European Section, il test olfattivo viene indicato con un livello di evidenza A come uno strumento di screening per la fase pre-motoria della malattia di Parkinson<sup>15</sup>. Si rimanda al paragrafo corrispondente del quesito 6 per maggiori dettagli sullo schema di classificazione delle prove per i test diagnostici promosso dalla EFNS<sup>16</sup>. La *task force* sottolinea però che il test olfattivo può essere immaginato in una batteria di screening per la malattia di Parkinson: qualora venisse identificato un soggetto con iposmia altri specifici test per malattia di Parkinson dovrebbero essere poi utilizzati.

Le prove scientifiche riportate dalla *task force* relative all'uso del test olfattivo nella fase

pre-motoria della malattia di Parkinson sono riportate anche in questa linea guida. In considerazione però dell'orientamento volto alla pratica clinica corrente e alla sanità pubblica delle raccomandazioni di questa linea guida, si ritiene, vista la scarsa accuratezza clinica delle prove scientifiche finora disponibili, di non dover raccomandare l'uso del test olfattivo come strumento di screening per la fase pre-motoria della malattia di Parkinson.

Per quanto riguarda le prove identificate sulla relazione fra ansia, depressione, disturbi del sonno nella fase REM e la fase premotoria della malattia di Parkinson si rileva come queste siano ancora molto preliminari e provengano da studi che presentano numerosi *bias*. Le prove su RBD, disturbo del sonno caratterizzato da perdita della normale atonia nella fase REM per cui i pazienti apparentemente “agiscono” i propri sogni, indurrebbero a ipotizzare, tutt'al più, un aumento di rischio per sviluppo di  $\alpha$ -sinucleinopatia, senza tuttavia consentire di supportare una diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson, atrofia multi-sistemica e demenza a corpi di Lewy.

Nessuno studio è stato identificato in relazione all'utilizzo di scintigrafia miocardica con  $^{123}\text{-I}$  MIBG in relazione alla fase premotoria della malattia.

## Raccomandazione

**Non esistono prove a supporto dell'uso di esami strumentali, per esempio test olfattivo, scintigrafia miocardica con  $^{123}\text{-I}$  MIBG, test cardiovascolari, e/o segni clinici (depressione, ipo/anosmia, disturbi del sonno nella fase REM, stipsi, ipotensione ortostatica) ai fini della formulazione di una diagnosi precoce pre-motoria nella malattia di Parkinson.**

## Raccomandazioni per la ricerca

**Sono necessari studi longitudinali di adeguata numerosità e follow up condotti con maggiore rigore metodologico e clinico nella popolazione generale tali da fornire indicatori di accuratezza clinica quali sensibilità, specificità, VPP e VPN.**

## Bibliografia

1. Berendse HW et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001; 50: 34-41.
2. Ponsen MM et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 173-81.
3. Ponsen MM et al. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2009; 24: 1060-5.
4. Ponsen MM et al. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2010;81(4):396-9.
5. Haehner A et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 839-42.
6. Ross GW et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 63: 167-73.
7. Ishihara-Paul L et al. Prospective association between emotional health and clinical evidence of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1148-54.
8. Jacob E et al. Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. *Park Rel Disord* 2010; 16: 576-81.
9. Stiasny-Kolster K et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005; 128: 126-37.
10. Iranzo A et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 572-77.

11. Iranzo A et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1070-7.
12. Iranzo A et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational color study. *Lancet Neurol* 2013 dx.doi.org /10.1016/S1474-4422(13)70056-5.
13. Postuma RB et al. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain* 2012; 135: 1860-1870.
14. Postuma RB et al. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy Bodies. *Mov Disord* 2013 DOI:10.1002/mds.25445.
15. Berardelli A et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16-34.
16. Brainin M et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-81.

• **Quesito 7** • In relazione alla genetica della malattia di Parkinson

- a) qual è la prevalenza delle forme monogeniche di malattia di Parkinson?
- b) qual è il valore dei test genetici in pazienti e familiari (conseguenze positive, per esempio certezza della diagnosi e rassicurazione in caso di negatività, e conseguenze negative, per esempio senso di colpa rispetto alle generazioni future, persistenza di incertezza in caso di negatività, bambini che vivono nel rischio in caso di positività)?

### Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	277
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	5
Studi inclusi e valutati	2

### Analisi delle prove

Le prove disponibili sulla prevalenza delle principali forme monogeniche di malattia di Parkinson permettono di stimare per le forme autosomiche dominanti una frequenza dell'1-2% in casi familiari di malattia di Parkinson compatibili con una trasmissione autosomica dominante per le mutazioni nel gene  $\alpha$ -synucleina (SNCA) dovute essenzialmente alle duplicazioni e del 10% per le mutazioni nel *gene leucine-rich repeat kinase 2* (LRRK2). Per quanto riguarda le forme autosomiche recessive le mutazioni nel gene della parkina sono responsabili di circa il 50% dei casi familiari compatibili con una trasmissione ereditaria recessiva e un inizio di malattia inferiore ai 45 anni, e del 15% dei casi sporadici con un inizio prima dei 45 anni; le mutazioni nel gene PINK1 e DJ-1 sono meno comuni, raggiungendo l'1-8% dei casi familiari con un'insorgenza della malattia prima dei 45 anni e dell'1-2% dei casi sporadici sempre con un'età d'inizio della malattia inferiore ai 45 anni<sup>1,2</sup>. In considerazione delle complesse mutazioni nei geni autosomici recessivi identificati nella malattia di Parkinson

(parkina, PINK1 e DJ-1), specialmente frequenti per il gene della parkina, il dosaggio di tutti gli esoni è richiesto in aggiunta al sequenziamento degli esoni per poter raggiungere un'elevata sensibilità nello screening mutazionale di questi tre geni<sup>2</sup>.

## Sintesi delle prove

Nelle raccomandazioni per la diagnosi di malattia di Parkinson promosse da una *task force* della European Federation of Neurological Societies e della Movement Disorder Society – European Section, i test genetici sono indicati con un livello di prova B<sup>3</sup>. Si rimanda al paragrafo corrispondente del quesito 6 per maggiori dettagli sullo schema di classificazione delle prove per i test diagnostici promosso dalla EFNS<sup>4</sup>. La *task force* sostiene che il test genetico per specifiche mutazioni è raccomandato su base individuale e specifiche caratteristiche cliniche; in particolare devono essere prese in considerazione la storia familiare e l'età di inizio della malattia.

Gli studi selezionati tuttavia mettono in evidenza numerose difficoltà nel poter disporre di test genetici con elevato livello di sensibilità nella pratica clinica corrente, in grado cioè di poter identificare routinariamente tutte le mutazioni note dei geni identificati nelle forme monogeniche della malattia di Parkinson. Per queste ragioni, e considerando l'orientamento delle raccomandazioni di questa linea guida verso la pratica clinica corrente e la sanità pubblica, l'uso di routine dei test genetici non è raccomandato.

## Raccomandazioni

GPP

L'uso di routine nella pratica clinica dei test genetici per i parkinsonismi monogenici non è raccomandato.

GPP

I pazienti che richiedono il test genetico, in particolare i pazienti con parkinsonismi a esordio giovanile, dovrebbero essere indirizzati a cliniche specialistiche per disordini del movimento, per eventuale *counselling* genetico e test.

## Bibliografia

1. Singleton AB et al. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord* 2013; 28: 14-23.
2. Bonifati V. Autosomal recessive parkinsonism. *Park Relat Disord* 2012; 18: S4-6.
3. Berardelli A et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16-34.
4. Brainin M et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-81.



- **Quesito 8** • In pazienti con malattia di Parkinson, quali sono i criteri diagnostici per la depressione (valori predittivi positivi/negativi delle scale di valutazione a confronto con i criteri ICD-10 dell'OMS)?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	118
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	9
Studi inclusi e valutati	3

## Analisi delle prove

Uno studio trasversale<sup>1</sup> ha valutato l'accuratezza diagnostica delle scale UPDRS, 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15) e Beck Depression Inventory (BDI) per la diagnosi di depressione maggiore in pazienti con malattia di Parkinson rispetto a un *gold standard* costituito dai criteri di depressione secondo il DSM-IV. Sono stati arruolati 50 pazienti di una clinica brasiliana con diagnosi clinica di malattia di Parkinson (con i criteri di Gelb), assenza di deficit cognitivi (secondo UPDRS) e livello di scolarità sufficiente per riportare propriamente le scale. Un neurologo ha valutato in cieco tutti i pazienti in trattamento con L-dopa in fase *on*, in cui cioè la terapia era efficace.

I pazienti sono stati poi rivalutati da un altro specialista, in cieco alla prima valutazione neurologica e ai punteggi delle scale, in un colloquio mirato alla diagnosi di depressione maggiore secondo i criteri DSM-IV. Dodici dei 50 pazienti (24%) hanno ricevuto una diagnosi di depressione maggiore secondo i criteri DSM-IV, 38 non hanno ricevuto diagnosi di depressione. I pazienti depressi hanno mostrato punteggi significativamente maggiori in tutte le scale per la depressione: sezione depressione dell'UPDRS ( $p < 0,0001$ ), GDS-15 ( $p < 0,0001$ ) e BDI ( $p < 0,0001$ ). I punteggi non hanno mostrato correlazioni con la durata della malattia o con altre scale cliniche per la malattia di Parkinson. La discriminazione massimale tra depressi e non depressi è stata raggiunta con il GDS-15 con il valore *cut off* di 8/9 (sensibilità del 91%, specificità del 92%), mentre per scopo diagnostico il *cut off* migliore è risultato quello di 10/11 (specificità del 97%, VPP 88%). Per la BDI la discriminazione massima è stata raggiunta con *cut off* 17/18 (sensibilità del 100%, specificità 76%), mentre per la diagnosi il *cut off* migliore è risultato quello di 26/27 (specificità del 95%, VPP 80%). Lo studio dimostra che l'uso delle scale compilate dai pazienti migliora la diagnosi di depressione effettuata solamente tramite la valutazione di routine con UPDRS (considerando che i clinici non erano specificamente istruiti a ricercarla), che la scala GDS-15 è migliore del BDI per lo screening della depressione in pazienti con malattia di Parkinson e che i sintomi della depressione non sono correlati con la gravità della malattia.

2+

In uno studio longitudinale<sup>2</sup> si è valutata l'accuratezza diagnostica della Cornell Scale nella diagnosi di depressione della demenza (CSDD) in pazienti con malattia di Parkinson con e senza deterioramento cognitivo. È stata quindi calcolata una curva ROC



per valutare la validità della discriminazione da parte della Cornell Scale in confronto alla diagnosi clinica di depressione maggiore e minore secondo i criteri DSM-IV. Sono stati arruolati 134 pazienti dei quali 36 (27%) avevano un disturbo depressivo, mentre 49 (36,6%) avevano ricevuto una diagnosi di deficit cognitivo. La percentuale di decadimento cognitivo tra il gruppo dei depressi e il gruppo dei non depressi è paragonabile. I punteggi medi della scala sono maggiori nel gruppo dei pazienti depressi rispetto a quelli non depressi. I partecipanti con disturbi cognitivi hanno un punteggio significativamente più alto in entrambi i gruppi (depressi e non-depressi) rispetto ai soggetti che non presentano disturbo cognitivo. Due differenti punteggi della CSDD hanno mostrato una sensibilità e specificità quasi equivalenti nel discriminare casi con depressione, in particolare per il *cut off* di >6 si sono ottenuti una sensibilità dell'83%, specificità del 73%, VPP 54%, VPN 92%; per il *cut off* >8 invece una sensibilità del 75%, specificità dell'82%, VPP 60%, VPN 90%. Gli autori raccomandano ulteriori studi sull'uso della Cornell Scale nella diagnosi di depressione della demenza come misura della gravità della depressione o della risposta al trattamento.

2-

## Sintesi delle prove

I disturbi dell'umore, soprattutto depressione e ansia, sono comunemente riportati nella malattia di Parkinson, sebbene con prevalenze ampiamente variabili, legate essenzialmente ai diversi approcci diagnostici utilizzati e all'inquadramento stesso del disturbo. In una *review* sistematica<sup>3</sup> è stata recentemente riportata una prevalenza del 17% di disturbo depressivo maggiore, 22% di disturbo depressivo minore, 13% di distimia. Sintomi depressivi, indipendentemente dall'inquadramento di un disturbo depressivo secondo il DSM-IV, sarebbero presenti nel 35% dei soggetti. In molti studi è stata esaminata l'efficacia di diversi strumenti nella valutazione della depressione, in genere rappresentati da questionari autosomministrati o scale cliniche, non sviluppate con lo specifico scopo di valutare pazienti con malattia di Parkinson. L'opinione di esperti suggerisce che la diagnosi di depressione debba essere posta, nel caso individuale, dopo una intervista strutturata dello specialista, con il supporto dei criteri DSM, che tuttavia presentano qualche difficoltà interpretativa. La sovrapposizione di termini, infatti, utilizzati in alcune sezioni delle scale, potrebbero indurre erroneamente a interpretare un disturbo della iniziativa del movimento come un disturbo psichiatrico. Inoltre, maggiore attenzione dovrebbe essere posta alla presenza di fluttuazioni dell'umore nel contesto di fluttuazioni non motorie correlate alla terapia farmacologica. L'utilizzo di scale e questionari autosomministrati dovrebbe essere riservato a un ruolo di supporto, e non in sostituzione, della diagnosi clinica di depressione.

Gli studi selezionati permettono di identificare le scale Geriatric Depression Scale (GDS-15) e Beck Depression Inventory (BDI) come utili strumenti autosomministrati da utilizzare nel percorso diagnostico della depressione, mentre la Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) è una scala utile per valutare la sintomatologia depressiva associata al deficit cognitivo.

## Raccomandazioni

**B** È possibile utilizzare scale compilate dal paziente o dal clinico per valutare la depressione in pazienti con malattia di Parkinson.

**GPP** In caso sia possibile eseguire una valutazione dovrebbero essere utilizzate le scale Hamilton Depression Rating Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale o la Beck Depression Inventory e la Geriatric Depression Scale (GDS-15) per stabilire la gravità dei sintomi depressivi.

**GPP** La diagnosi di depressione non deve essere basata esclusivamente su scale di valutazione.

**GPP** La valutazione/formulazione di diagnosi di depressione deve essere eseguita tramite colloquio clinico, con una particolare attenzione ai cali di umore, e con la dovuta cautela in relazione all'interpretazione di sintomi cognitivi/somatici che potrebbero essere sintomi della malattia di Parkinson più che di depressione.

**GPP** I familiari e *caregiver* che conoscono bene il paziente dovrebbero essere invitati a fornire informazioni supplementari per assistere la diagnosi, in particolare nell'ambito del deterioramento cognitivo.

## Bibliografia

1. Tumas V et al. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory. *Arq Neuro-psiq* 2008; 66: 152-6.
2. Williams JR, Marsh L. Validity of the Cornell scale for depression in dementia in Parkinson's disease with and without cognitive impairment. *Mov Disord* 2009; 24: 433-7.
3. Reijnders JSAM et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183-189.

## **Quesiti farmacologici**

## Introduzione ai quesiti farmacologici

La malattia di Parkinson è caratterizzata principalmente dall'insorgenza di disturbi del movimento, ma è apparso evidente negli ultimi anni come la sintomatologia motoria sia associata a sintomi non motori e non dopaminergici, presenti inevitabilmente durante la progressione naturale della malattia, e talvolta anche nella fase che precede l'esordio del disturbo motorio. I sintomi non motori possono divenire rilevanti nelle fasi avanzate, divenendo determinanti sulla disabilità e la qualità della vita, anche in considerazione della scarsa responsività alla terapia con L-dopa. La terapia farmacologica dopaminergica inoltre, appare efficace nel migliorare solo alcuni dei sintomi del Parkinson, peraltro perdendo efficacia con l'avanzare della condizione, e mostrandosi scarsamente utile nel modificare i sintomi cosiddetti assiali, rappresentati dai disturbi del linguaggio, dalla rigidità assiale, dall'alterazione della postura, del cammino e della stabilità posturale. Il corredo di sintomi non motori concorrono nel determinare la grave disabilità del paziente compromettendo la sua stessa qualità di vita e, di conseguenza, di quella dei *caregiver*.

A oggi non esiste un trattamento risolutivo in grado di migliorare la degenerazione e arrestare la progressione di malattia. Le strategie terapeutiche adottate hanno pertanto una efficacia sintomatica, mirata al controllo dei sintomi senza capacità di interferire, modificandolo, con il decorso della malattia.

La risposta alla terapia viene misurata sulla base di diverse scale validate che valutano ogni sintomo o gruppo di sintomi. La scala di valutazione più utilizzata per descrivere la condizione funzionale globale del paziente al momento della osservazione clinica, suscettibile di modificazione a seconda che la terapia sia efficace o no (stato *on* e *off*), è la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), che nelle prime tre sezioni indaga aspetti cognitivi, comportamentali e psichici, autonomia nelle attività della vita quotidiana, e disabilità motoria analizzando singolarmente i sintomi e segni caratteristici della malattia.

La scala Hoehn & Yahr (H&Y) è la più utilizzata per definire lo stadio di malattia, mentre la scala Schwab and England (S&E) fornisce una ulteriore definizione dell'autonomia quotidiana del paziente.

A fronte di una riconosciuta efficacia terapeutica della L-dopa nel controllo dei sintomi motori, associata a un relativamente basso profilo di rischio, la ricerca sul trattamento farmacologico del paziente parkinsoniano si è orientata alla individuazione di trattamenti alternativi che consentissero di ritardare l'inserimento di L-dopa modificando i tempi di comparsa degli effetti indesiderati da trattamento a lungo termine e il deterioramento della risposta.

La terapia prolungata con L-dopa può, infatti, dar luogo a diverse complicazioni. Le discinesie e altri sintomi motori sono tra le più frequenti, assieme a una riduzione e una fluttuazione della risposta al trattamento. La riduzione della risposta al trattamento è legata alla natura cronico-degenerativa della patologia che determina una progressiva compromissione del sistema dopaminergico. La fluttuazione giornaliera della risposta è invece legata alla durata dell'emivita del farmaco, che può determinare una variazione delle concentrazioni plasmatiche di principio attivo, a una variazione della risposta dei recettori dopaminergici o un'alterazione dell'assorbimento intestinale del farmaco.

Nuove categorie farmacologiche sono state inserite in commercio nel corso degli anni, con l'obiettivo di posticipare l'inserimento, e/o di migliorarne l'efficacia riducendo le fluttuazioni motorie, la durata delle fasi *off*, in cui maggiore appare la disabilità motoria legata al diminuito livello di disponibilità del farmaco, e ridurne le complicazioni, motorie e non, rappresentate da discinesie e fluttuazione di sintomi non motori.

La L-dopa (3,4-diidrossi-l-fenilalanina) è un precursore della dopamina che trova il suo razionale impiego nel ripristino dei livelli di dopamina nel sistema nervoso centrale, basandosi sul presupposto che i sintomi motori della malattia sono principalmente determinati dalla degenerazione del circuito dopaminergico nigrostriatale.

L'utilizzo di L-dopa, un precursore della dopamina, è legato al fatto che, a differenza della dopamina stessa, essa è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, essendo poi metabolizzata a dopamina. Tuttavia, il catabolismo di un grosso contingente di farmaco avviene a livello periferico, determinando l'insorgenza di diversi eventi avversi, e riducendo notevolmente la quota di farmaco poi disponibile a livello centrale, che si rivela quindi scarsamente efficace sui sintomi. Allo scopo di ridurre tali problematiche, la L-dopa viene attualmente somministrata in associazione a una molecola che inibisce la dopa-decarbossilasi (DDI), un enzima di degradazione, riducendone il metabolismo periferico e aumentandone così la biodisponibilità a livello centrale. La combinazione di L-dopa e DDI è considerato monoterapia con L-dopa. Le due combinazioni farmaceutiche di L-dopa e DDI più diffuse sono L-dopa-benserazide e L-dopa-carbidopa.

La prima classe di farmaci studiata, in grado di attivare i recettori dopaminergici in assenza di dopamina, è rappresentata dai cosiddetti agonisti dopaminergici. Gli agonisti della dopamina sono classificabili in due gruppi, ergolinici e non ergolinici, sulla base della molecola da cui è derivato il principio attivo. Gli agonisti della dopamina (DA) ergolinici (bromocriptina e cabergolina), sono derivati dall'ergolina, un alcaloide prodotto dall'ascomiceta *Claviceps purpurea*. Tra gli agonisti della dopamina non ergolinici più utilizzati ci sono apomorfina, lisuride, piribedil, pramipexolo, ropinirolo, rotigotina.

Diversi effetti avversi sono stati recentemente segnalati in associazione al trattamento con queste due categorie farmacologiche. Gli agonisti della dopamina ergolinici sembrano associati a un aumentato rischio di valvulopatia e fibrosi pleuropolmonare, cardiaca e retroperitoneale, mentre entrambi i gruppi sono stati associati a un aumento del rischio di disturbi del controllo degli impulsi e aumentata sonnolenza.

Si è considerata anche un'altra categoria farmacologica con l'obiettivo di aumentare la disponibilità di dopamina, riducendone il catabolismo attraverso la inibizione di uno degli enzimi di degradazione, la monoamino ossidasi (MAO). Gli inibitori delle MAO, I-MAO, disponibili in commercio sono selegilina e rasagilina.

Gli inibitori delle catecol-O-metiltransferasi (COMT), tolcapone ed entacapone, bloccano questi enzimi di degradazione, a livello centrale e/o periferico, della dopamina, e sono utilizzati con lo scopo di aumentare la biodisponibilità della L-dopa, riducendone il dosaggio, le fluttuazioni (*wearing off*) e le complicazioni motorie, principalmente discinesie.

Anche altre classi di farmaci sono stati testate e utilizzate negli anni, tra cui anticolinergici e amantadina. Recentemente, anche molti integratori alimentari, quali omega 3, tocoferolo e coenzima Q10, sono stati studiati per identificare una loro possibile azione protettiva o terapeutica dei sintomi motori e/o non motori della malattia di Parkinson.

L'approccio farmacologico al trattamento del paziente parkinsoniano resta comunque una questione aperta, soprattutto in relazione alla scelta del farmaco iniziale da utilizzare in monoterapia, la decisione di utilizzare una combinazione di più farmaci, il momento opportuno in cui inserire un altro trattamento. La valutazione terapeutica si basa sulla valutazione clinica complessiva del paziente operata dal neurologo, che tiene conto non solo della disabilità clinica, ma anche delle necessità del singolo soggetto, in relazione all'età, all'attività lavorativa e al contesto sociale, sempre considerando il quadro di efficacia e sicurezza del singolo agente e lo stadio della malattia. La gestione del paziente si modifica nella storia naturale della malattia, in fase precoce, intermedia o tardiva, e in relazione alla associazione di sintomi non motori e non dopaminergici che appaiono determinanti, soprattutto nelle fasi più avanzate, per la disabilità e la qualità della vita del paziente. Il trattamento dei sintomi motori che non rispondono al trattamento dopaminergico riguarda essenzialmente i cosiddetti sintomi assiali, quali disturbi del linguaggio, alterazioni del cammino, della postura e della stabilità posturale. Il trattamento dei sintomi non motori appare mirato essenzialmente al controllo dei disturbi neuropsichiatrici (depressione, apatia, anedonia, psicosi, demenza), del sonno, disautonomici (genitourinari, ipotensione ortostatica), gastrointestinali, della sensibilità, della deglutizione e della salivazione, che sono determinati dalla malattia stessa e/o dal trattamento farmacologico.

Attualmente non appare univoca l'indicazione di trattamenti per i diversi sintomi non motori, considerando anche la scarsa efficacia di alcuni di essi o la non tollerabilità di altri. In relazione alla progressione della malattia, le strategie terapeutiche sono dettate dalle condizioni individuali del paziente. La scelta di un approccio terapeutico non è al momento guidata da linee guida o prove assolute, considerata l'assenza di uno strumento specifico o di un *cut off* ideale delle misure disponibili che facciano preferire un trattamento rispetto a un altro, se non l'esperienza e la formazione specialistica del neurologo.

Il problema relativo alla scelta del trattamento idoneo nelle varie fasi di malattia è particolarmente critico, in quanto la malattia di Parkinson si presenta prevalentemente in pazienti al di sopra dei 60 anni e la probabilità che in tale fascia di età siano presenti comorbidità che necessitano un trattamento farmacologico è più alta. È necessario, pertanto, considerare l'impatto di tali comorbidità e della terapia associata. Tale aspetto costituisce un problema non irrilevante, dal momento che nella maggior parte dei trial, i pazienti con comorbidità o rischi correlati all'età, per esempio rischi cardiovascolari, vengono esclusi al momento della selezione del campione, limitando la generalizzabilità dei risultati.

Il trattamento delle fasi avanzate della malattia si rivolge principalmente al controllo del deterioramento dei sintomi motori, delle complicanze motorie causate dal trattamento prolungato e di tutti gli eventuali sintomi non motori legati al progredire della malattia e agli effetti collaterali farmacologici. Per incrementare e facilitare l'assorbimento della L-dopa a livello intestinale sono state sperimentate anche formulazioni di L-dopa gel da somministrare per via intraduodenale o intradigunale.

In termini di sanità pubblica appare urgente stimolare un'attività di ricerca su tre principali direttrici:

- conduzione di studi clinici sperimentali di elevata qualità sui trattamenti farmacologici per il controllo soprattutto dei sintomi non motori;
- caratterizzazione dei meccanismi eziopatogenetici sull'insorgenza dei disturbi sul con-

trollo degli impulsi in relazione alla personalità dei pazienti parkinsoniani e all'uso concomitante di terapie farmacologiche;

- ideazione di scale validate di tipo ecologico in grado cioè di valutare le attività della vita quotidiana e la qualità di vita dei pazienti parkinsoniani nel loro specifico ambiente di vita in tutte le fasi di malattia. Queste scale saranno elaborate solo dopo il fertile incontro fra le metodologie di ricerca qualitativa e quantitativa e potranno quindi contribuire a migliorare la valutazione del profilo tra rischio e beneficio dei trattamenti terapeutici in relazione agli aspetti quotidiani della vita del paziente parkinsoniano.

## Quesiti farmacologici

• **Quesito 9** • Qual è l'efficacia relativa, misurata sulla base di miglioramenti del punteggio su scale di valutazione validate, dei vari trattamenti antiparkinsoniani (L-dopa, agonisti della dopamina, anticolinergici, COMT inibitori, MAO inibitori e amantadina) per pazienti con malattia di Parkinson nei seguenti sottogruppi:

a) <75 alla diagnosi

b) >75 alla diagnosi

Quali sono gli effetti collaterali associati a ciascun trattamento?

### Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	244
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	58
Studi inclusi e valutati	5

La malattia di Parkinson interessa prevalentemente il sistema motorio, ma può interessare anche l'umore, il comportamento, gli aspetti cognitivi, autonomici e altri sistemi. Esistono linee guida che ben descrivono l'efficacia e tollerabilità di varie classi di farmaci. L'efficacia dei trattamenti viene solitamente misurata adoperando scale cliniche validate, in particolare la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), la scala Hoen and Yahr (H&Y) o la scala Schwab and England (S&E). Alcune ricerche hanno studiato quali modificazioni dei punteggi delle scale adoperate possano avere un significato clinico rilevante nella gestione del paziente.

La scelta dei vari agenti terapeutici dipende da una serie di fattori che includono ovviamente l'efficacia, il profilo di eventi avversi, le condizioni demografiche, in particolare l'età, e sociali del paziente, le sue aspettative, o i costi dell'assistenza. Allo stesso tempo, anche la scelta del momento più giusto per iniziare il trattamento farmacologico, cioè al momento della diagnosi oppure all'inizio della disabilità funzionale, dipende da fattori non tutti completamente acclarati.

### Analisi delle prove

In una valutazione sistematica che ha incluso RCT eseguiti negli anni 1999-2007 sono stati identificati sulla banca dati Medline 79 RCT con un totale complessivo di 19.156 pazienti: di questi è stato possibile stimare che circa l'85% aveva meno di 75 anni, e il 94% meno di 80 anni<sup>1</sup>. Questo *bias* dell'età presente nelle sperimentazioni cliniche randomizzate influenza la validità esterna delle prove, in quanto nella popolazione generale i più elevati tassi di prevalenza età-specifici per la malattia di Parkinson si osservano per i soggetti con



età maggiore di 80 anni. Ciò ha notevoli implicazioni terapeutiche se si considera anche l'elevata comorbidità in questa fascia d'età e l'elevato conseguente ricorso ai farmaci.

In una revisione eseguita sulla relazione tra età di insorgenza della malattia e fenotipo clinico sono state sintetizzate le prove scientifiche disponibili acquisite dagli studi pubblicati su Medline negli anni 1950-2007: i pazienti parkinsoniani con un'età di insorgenza precoce (<50 anni) hanno probabilmente una progressione di malattia più lenta, un incremento della frequenza di distonia all'inizio e durante il trattamento, una più bassa frequenza di demenza e un incremento di discinesie in risposta al trattamento con L-dopa<sup>2</sup>. È probabile quindi che queste caratteristiche fenotipiche dei casi di malattia di Parkinson a esordio precoce possano influenzare la scelta e la risposta al trattamento farmacologico.

In uno studio di popolazione condotto su 358 pazienti parkinsoniani, quelli con un'età di insorgenza >64 anni hanno una frequenza doppia di tremore all'esordio rispetto ai pazienti con un'età di insorgenza della patologia inferiore ai 45 anni<sup>3</sup>. La distonia invece colpisce circa il 60% dei pazienti con un'età di insorgenza della malattia inferiore ai 45 anni. Inoltre in un'analisi multivariata l'età precoce di insorgenza della malattia (<55 anni) predice di circa quattro volte le discinesie indotte da L-dopa controllando per durata di malattia, dosaggio di L-dopa e durata del trattamento con L-dopa. Gli autori sostengono che queste informazioni possono avere importanti implicazioni nella diagnosi e nella gestione dei pazienti.

In uno studio longitudinale condotto su 183 pazienti *de novo* valutati al *baseline* e a 12 mesi si è rilevato che il consumo di farmaci L-dopa equivalenti era positivamente correlato con l'età, indicando quindi che i pazienti con malattia di Parkinson più anziani richiedono più elevate dosi di trattamento dopaminergico<sup>4</sup>.

L'obiettivo dello studio condotto da Sharma 2008 et al è stato quello di valutare l'ipotesi che i pazienti discinetici siano stati esposti a più elevati dosaggi di L-dopa per kg di peso corporeo, indipendentemente dal genere<sup>5</sup>. Sono stati utilizzati i dati dello studio REAL-PET per calcolare i dosaggi di L-dopa/kg assunti dai pazienti. Nello studio REAL-PET sono stati arruolati 427 pazienti. Questo studio analizza solo i pazienti in terapia con L-dopa o L-dopa e ropinirolo. I pazienti esposti a L-dopa nello studio REAL-PET e analizzati in questo studio sono 263 (92 femmine, 171 maschi). Sono state considerate le seguenti variabili: sesso, età, dosaggio assoluto di L-dopa, peso corporeo, dosaggio L-dopa per kg di peso corporeo, durata della malattia, punteggio UPDRS iniziale. Come *outcome* primario è stata valutata la prevalenza di discinesie indotte da L-dopa. La regressione logistica rivela che il fattore più significativo associato allo sviluppo di discinesie è stata la dose maggiore di L-dopa per kg di peso corporeo ( $p=0,005$ , OR 1,078 IC 95%: 1,023-1,135), come secondo fattore è emersa un'età minore ( $p=0,026$ ), le altre variabili non sono risultate significative. Per quanto riguarda nello specifico l'età, in pazienti con discinesie l'età media era  $59,9 \pm 9$  anni e la durata di malattia pari a  $27 \pm 31$  mesi, in pazienti senza discinesie l'età media era  $62,9 \pm 8$  ( $p=0,09$ ) anni e la durata della malattia di  $23 \pm 20$  mesi.

## Sintesi delle prove

L'analisi della letteratura disponibile non permette di modificare le conclusioni delle linee guida SIGN. In pratica, anche gli studi successivi alle pubblicazioni delle linee guida non hanno differenziato gli effetti terapeutici di tipo farmacologico relativamente alla età dei pazienti inclusi. Si rileva comunque che vi sono alcune prove di letteratura che mettono

in relazione la precoce età di insorgenza della malattia con specifici fenotipi che potrebbero influenzare la scelta e la risposta ai trattamenti farmacologici.

## Raccomandazioni per la ricerca

L'efficacia relativa dei vari gruppi di farmaci antiparkinsoniani deve essere studiata in diversi gruppi di età prima di poter elaborare una raccomandazione solida. Sono quindi necessari studi sperimentali e osservazionali su questo specifico tema al fine di poter ricavare prove utili da trasferire poi alla pratica clinica corrente.

## Bibliografia

1. Rajapakse A et al. Age bias in clinical trials of Parkinson's disease treatment. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 2353-4.
2. Wickremaratchi MM et al. The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2009; 16: 450-6.
3. Wickremaratchi MM et al. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. *Mov Disord* 2011; 26: 457-63.
4. Tveiten OV et al. Treatment in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *Acta Neurol Scand* 2012 doi: 10.1111/ane.12055.
5. Sharma JC et al. Relationship between weight, L-dopa and dyskinesia: the significance of L-dopa dose per kilogram body weight. *Eur J Neurol* 2008; 15: 493-496.

• **Quesito 10** • In pazienti con sospetta malattia di Parkinson, quali sono i benefici e i rischi, misurati sulla base di variazioni nei punteggi su scale di valutazione validate, associati alla prescrizione di trattamenti con farmaci antiparkinsoniani (levodopa, agonisti della dopamina, anticolinergici, COMT inibitori, MAO-B inibitori e amantadina) a diversi stadi della malattia:

- a) prescrizione immediata del trattamento (meno di un anno dalla diagnosi)?
- b) attesa di un anno o più?
- a) posticipazione del trattamento fino all'insorgenza di un deficit funzionale?

NOTA: tutte le indicazioni riguardanti la sicurezza dei trattamenti sono affrontate nel quesito 12.

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	125
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	31
Studi inclusi e valutati	14

## Analisi delle prove

### Revisioni sistematiche e meta-analisi

È stata eseguita una revisione<sup>1</sup> sistematica della letteratura basata sui seguenti database: Cochrane Central Register of Controlled trials (CENTRAL) (The Cochrane Library Issue 11, 2011), Medline (ultima data 8 Novembre 2011) ed EMBASE (ultima data 8 Novembre 2011); e una ricerca manuale sulle maggiori riviste, *abstract* e *proceedings* di convegni delle principali società di disordini del movimento, esaminando la bibliografia dei lavori. Sono state incluse tutte le ricerche controllate randomizzate che hanno confrontato MAO-B inibitori in presenza o assenza di L-dopa o agonisti della dopamina in pazienti con malattia di Parkinson iniziale e seguiti per almeno un anno. Due autori hanno selezionato e valutato indipendentemente la letteratura identificata.

Sono stati inclusi 12 trial, di cui 11 hanno usato la selegilina. La media del follow up è stata di sei anni. La qualità complessiva dei trial è stata giudicata ragionevole. I MAO-B inibitori non erano associati a un aumento della mortalità (OR di 1,12; IC 95%: 0,90-1,41). Il miglioramento clinico ottenuto con i MAO-B inibitori era complessivamente modesto rispetto al controllo (differenza media pesata per le modificazioni nel punteggio UPDRS: 3,79 punti in meno con MAO-B inibitori; IC 95%: 2,27-5,30). Il miglioramento clinico in termini di disabilità era ugualmente modesto (differenza media pesata per le modificazioni nel punteggio UPDRS-ADL, relativo alle attività della vita quotidiana: MAO-B inibitori 1,49 punti in meno; IC 95%: 0,49-2,49) la cui significatività clinica è poco chiara. L'uso dei MAO-B inibitori è associato a un risparmio di L-dopa con una riduzione significativa delle fluttuazioni motorie ma non delle discinesie (OR di 0,73; IC 95% 0,58-0,91). Gli autori concludono che i MAO-B inibitori non sembrano ritardare la progressione di malattia in termini di aumento della sopravvivenza, ma possono ridurre le fluttuazioni motorie.

È stata condotta una revisione sistematica<sup>2</sup> della letteratura sull'uso della rotigotina nella malattia di Parkinson. La letteratura comprende tre studi di fase III randomizzati, controllati verso placebo, a gruppi paralleli sulla malattia di Parkinson in fase iniziale. Il Parkinson Study Group ha pubblicato uno studio con tre mesi di follow up dimostrando un miglioramento significativo del punteggio combinato UPDRS-ADL e motorio per la rotigotina 6 mg (5,09; p=0,001) e 8 mg (5,30; p<0,001), rispetto al placebo (0,29). Un secondo studio ha incluso un follow up più prolungato (27 settimane). La rotigotina a 6 mg/di produceva un miglioramento di circa 5,3 punti nel punteggio combinato UPDRS-ADL e motorio (p<0,0001). Un miglioramento rispetto al placebo era dimostrato anche nella valutazione della CGI, cioè dell'impressione clinica globale (57 vs 30%; p<0,001). Il terzo studio ha fornito dati riguardo a un confronto con l'altro dopamino-agonista, ropinirolo, in un trial di 37 settimane. La proporzione di pazienti definiti *responders* (con una riduzione>nel punteggio combinato UPDRS-ADL e motorio) era significativa per rotigotina 8 mg (52%) e ropinirolo 24 mg (68%) rispetto al placebo (30%; p<0,0001). Lo studio era stato disegnato per un *endpoint* di non inferiorità di rotigotina rispetto a ropinirolo, e l'*endpoint* non è stato raggiunto. Gli autori sottolineano comunque come il confronto tra le dosi sia poco attendibile in quanto la dose di ropinirolo è molto alta (la massima da scheda tecnica) mentre quella di rotigotina può essere inferiore a quella necessaria. L'analisi *post hoc* con ropinirolo a 12 mg dimostrava la non inferiorità di rotigotina.

1-

1-

Lo studio<sup>3</sup> ha l'obiettivo di stabilire se nel trattamento in prima linea nei pazienti con malattia di Parkinson iniziale dovrebbero essere usati gli agonisti della dopamina o la L-dopa. È la prima metanalisi che definisce gli agonisti della dopamina come classe farmacologica. Una precedente revisione Cochrane e altre revisioni sistematiche avevano investigato i singoli agonisti vs L-dopa. È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sui database Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library), Medline, Embase, PubMed, LILACS e Web of Science. Inoltre, sono stati ricercati trial in corso o recentemente completati tramite il Meta register of Controlled Clinical Trials (mRCT) ed è stata effettuata una ricerca manuale sulle maggiori riviste, *abstract* e *proceedings* di convegni delle principali società di disordini del movimento, esaminando la bibliografia dei lavori. Due autori hanno selezionato indipendentemente la letteratura identificata e un terzo è intervenuto per risolvere i dubbi. Sono stati inclusi tutti gli RCT su pazienti con malattia di Parkinson in fase precoce con un confronto tra agonisti della dopamina assunti per via orale (con o senza L-dopa) vs placebo o L-dopa o entrambi. Sono stati esclusi i trial con agonisti della dopamina somministrati per via endovenosa o per via transdermica. Sono stati inclusi solo trial su pazienti di qualsiasi età con malattia di Parkinson in fase precoce definito come malattia di Parkinson idiopatica, senza storia di complicazioni motorie, non trattati o trattati per un periodo inferiore a 12 mesi con farmaci antiparkinsoniani. La metodologia statistica di valutazione è accurata e ben descritta. Sono stati considerati come sintomi motori *freezing* (cioè la sensazione di avere i piedi incollati a terra), discinesia, distonia e fluttuazioni motorie, come sintomi non motori edema, sonnolenza, stipsi, vertigini, allucinazioni, nausea, insonnia, cefalea, vomito, ipotensione, ansia, depressione, oltre alla mortalità.

Sono stati inclusi otto studi che confrontavano terapia combinata con agonisti della dopamina e L-dopa vs placebo, 12 studi che confrontavano terapia combinata con agonisti della dopamina e L-dopa vs L-dopa e 11 studi su agonisti della dopamina vs L-dopa. Sono stati identificati 29 trial eleggibili per un totale di 5.247 partecipanti. I pazienti randomizzati ad agonisti della dopamina hanno mostrato una minore probabilità di sviluppare discinesia (OR=0,51; IC 95%: 0,43-0,59;  $p<0,00001$ ), distonia (OR=0,64; IC 95%: 0,51-0,81;  $p=0,0002$ ) e fluttuazioni motorie (OR=0,75; IC 95%: 0,63-0,90;  $p=0,002$ ) rispetto ai pazienti trattati con L-dopa.

Nei soggetti in trattamento con agonisti della dopamina risulta però una maggiore incidenza di effetti collaterali non motori tra cui edema (OR=3,68; IC 95%: 2,62-5,18;  $P<0,00001$ ), sonnolenza (OR=1,49; IC 95%: 1,12-2,00;  $p=0,007$ ), stipsi (OR=1,59; IC 95%: 1,11-2,28;  $p=0,01$ ), vertigini (OR=1,45; IC 95%: 1,09-1,92;  $p=0,01$ ), allucinazioni (OR=1,69; IC 95%: 1,13-2,52;  $p=0,01$ ) e nausea (OR=1,32; IC 95%: 1,05-1,66;  $p=0,02$ ) rispetto a quelli trattati con L-dopa. I soggetti trattati con agonisti della dopamina hanno inoltre mostrato una maggiore probabilità di interrompere il trattamento a causa della comparsa di eventi avversi (OR=2,49; IC 95%: 2,08-2,98;  $p<0,00001$ ).

Il controllo sintomatico della malattia risulta migliore in pazienti in trattamento con L-dopa rispetto a pazienti trattati con agonisti della dopamina, ma i dati riportati sono troppo inconsistenti e incompleti. Non sono chiare le differenze tra i diversi tipi degli agonisti della dopamina e sono state osservate maggiori allucinazioni e sonnolenza con gli agonisti della dopamina non ergolinici. Gli autori concludono che la metanalisi conferma che le

complicazioni motorie risultano ridotte con la terapia con agonisti della dopamina rispetto alla terapia con L-dopa, ma stabilisce al contempo che l'uso degli agonisti della dopamina aumenta l'incidenza di altri importanti effetti collaterali e comporta un più scarso controllo dei sintomi. Sono necessari trial comparativi più ampi e di maggiore durata per definire in modo più affidabile la qualità della vita dei pazienti e il bilancio rischi-benefici degli agonisti della dopamina rispetto alla L-dopa.

1+

## RCT

L'obiettivo dello studio STRIDE è stato di verificare l'ipotesi se, in pazienti parkinsoniani in fase iniziale di malattia, la combinazione L-dopa-carbidopa-entacapone (LCE), rispetto alla L-dopa-carbidopa (LC), si associ a una riduzione del rischio di complicazioni motorie (in particolare di discinesie)<sup>4</sup>. Lo studio si basa sull'ipotesi che livelli plasmatici più stabili di L-dopa, ottenuti appunto mediante la combinazione con entacapone, possano essere associati a una minore pulsatilità della stimolazione dopaminergica centrale e quindi a una riduzione del rischio di discinesie. Gli *outcome* secondari considerati sono frequenza delle discinesie, variazioni dei punteggi UPDRS II e III, tempo di insorgenza e frequenza del ritorno dei sintomi negli episodi di *wearing off*. Sono stati inclusi pazienti con età compresa tra 30 e 70 anni, durata di malattia dalla diagnosi <cinque anni, era permesso il trattamento con una dose stabile degli agonisti della dopamina o altri farmaci nelle quattro settimane precedenti all'inclusione. Sono stati esclusi pazienti in trattamento con L-dopa per più di 30 giorni o più di otto settimane prima della randomizzazione e precedente utilizzo di COMT inibitori. I gruppi non differivano per caratteristiche cliniche e demografiche e per l'esposizione a farmaci dopaminergici al momento della randomizzazione. L'età media nel gruppo LCE (n=373) era di 60,6±8,7anni, nel gruppo LC (n=372) era di 59,8±8,2, mentre l'età media totale (n=745) era di 60,2±8,4. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con LC ai dosaggi di 100/25 mg oppure 150/37,5 mg ogni 3,5 ore (4 dosi). Nel gruppo LCE è stato aggiunto entacapone a ogni dose di L-dopa.

Entrambi i gruppi hanno iniziato il trattamento al dosaggio di 50/12,5 mg di LC per 27 giorni. I pazienti che necessitavano di un'ulteriore terapia potevano essere trattati con aggiunte in aperto di LC 50/12,5 mg o 100/25 mg a ogni intervallo. I pazienti sono stati seguiti per un periodo di follow up di 134 settimane. I pazienti in trattamento con LCE quattro volte al giorno hanno mostrato un tempo minore di insorgenza delle discinesie (HR=1,29; p=0,04) rispetto ai pazienti in trattamento con LC e una maggiore frequenza di discinesie alla settimana 134 (42% vs 32%, p=0,02). È stato osservato un trend verso il miglioramento dell'UPDRS nel gruppo LCE (p=0,1). Nei pazienti nel gruppo LCE sono stati registrati più frequentemente effetti collaterali dopamino-correlati (nausea, vomito e discinesie), diarrea e cromaturia.

1+

In uno studio<sup>5</sup> di 39 settimane multicentrico, randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli condotto su 208 pazienti nelle prime fasi della malattia trattati con LCE e 215 trattati con LC è stata osservata una differenza media statisticamente significativa di 1,7 punti nei punteggi UPDRS II e III a favore del gruppo trattato con LCE rispetto a quelli del gruppo trattato con LC (p=0,045). Sono state osservate differenze significative a favore del gruppo LCE nei punteggi UPDRS parte II, nei punteggi di attività di vita quotidiana, sulla base della scala ADL Schwab and England, e nei punteggi riferiti dal paziente della scala Clinical Global

1-

Impression Change. I due gruppi invece non presentano differenze significative nei punteggi UPDRS II e in quelli della Clinical Global Impression valutati dal ricercatore. Per quanto riguarda gli eventi avversi, nausea e diarrea sono stati riportati più frequentemente nel gruppo trattato con LCE (26,6% vs 13,5% per la nausea; 8,7% vs 2,8% per la diarrea). Un'importante limitazione dello studio è che i valutatori e i pazienti non mantengono la cecità.

Lo studio ADAGIO è un trial in doppio cieco che esamina la possibilità che la rasagilina possa modificare il corso della malattia in pazienti con malattia di Parkinson<sup>6</sup>. È uno studio controllato con placebo, disegnato in accordo al protocollo a trattamento ritardato (*delayed start*), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco. Sono stati arruolati pazienti tra 30 e 80 anni di età, non in trattamento con altri farmaci antiparkinsoniani. Sono stati esclusi pazienti con durata di malattia maggiore di 18 mesi e stadio H&Y  $\geq 3$ . Sono stati inclusi 1.176 pazienti, di cui 300 sono stati randomizzati a rasagilina a inizio ritardato 1 mg, 288 a rasagilina a inizio precoce 1 mg, 295 a rasagilina a inizio ritardato 2 mg, 293 a rasagilina a inizio precoce 2 mg. Lo studio è strutturato in due fasi: una prima fase in doppio cieco versus placebo di 36 settimane e una seconda fase di 36 settimane di trattamento attivo in doppio cieco. Come metodo di randomizzazione è stata utilizzata la stratificazione a blocchi, con un criterio di randomizzazione 1:1:1:1. I pazienti sono stati seguiti per un periodo di follow up di 72 settimane. Lo studio ha preso in considerazione *endpoint* gerarchici piuttosto complessi. *Outcome* primario era la variazione del punteggio UPDRS nella fase 1 di studio (12-36 settimane) tra gruppo a trattamento ritardato e gruppo a trattamento precoce con rasagilina (1 e 2 mg), ovvero l'effetto sintomatico della terapia. Il secondo punto gerarchico era la variazione del punteggio UPDRS totale dal *baseline* alla 72<sup>a</sup> settimana tra i gruppi assegnati a ricevere la rasagilina fin dall'inizio o in una fase successiva (*early start* e *delayed start*) (1 e 2 mg). Hanno interrotto il trattamento 30 pazienti nel gruppo assegnato a 1 mg di rasagilina a inizio ritardato durante la fase 1 (sette per eventi avversi, 11 perché hanno ritirato il consenso, 10 perché hanno avuto bisogno di altre terapie per la malattia di Parkinson, due per altre ragioni), 15 pazienti nel gruppo assegnato a 1 mg di rasagilina a inizio precoce durante la fase 1 (nove per eventi avversi, tre perché hanno ritirato il consenso, due perché hanno avuto bisogno di altre terapie). Nel gruppo trattato con 1 mg di rasagilina sin dall'inizio della malattia (*early start group* 1mg) il farmaco ha mostrato sia un effetto sintomatico, sia un effetto di modificazione del decorso. Gli autori ammettono di non saper giustificare la differenza di efficacia misurata in base alle variazioni dei punteggi UPDRS riscontrata utilizzando 1 mg di rasagilina (buoni risultati) e 2 mg di rasagilina (scarsi risultati) tra il gruppo a trattamento precoce o ritardato. Lo stesso risultato non è stato raggiunto con l'utilizzo di rasagilina 2 mg utilizzata anch'essa sin dall'inizio della malattia (gruppo *early start* 2 mg).

1+

Lo studio ADAGIO è stato poi sottoposto a una ulteriore analisi<sup>7</sup>. In particolare gli autori hanno misurato la necessità di aggiungere altri farmaci antiparkinsoniani alla terapia, e le modificazioni nelle scale sulle attività quotidiane e sulla fatica (misure pre-specificate) e nei punteggi delle varie sezioni della UPDRS (*post hoc*). Gli autori dimostrano che alla valutazione eseguita alla 36<sup>a</sup> settimana, la necessità di una terapia aggiuntiva era inferiore nei pazienti assegnati a rasagilina 1 mg (25/288=9%) e 2 mg (26/293=9%) rispetto al placebo (108/593=18%; 1 mg di rasagilina vs placebo OR=0,41; IC 95%: 0,25-0,65, p=0,0002; 2 mg di rasagilina vs placebo OR=0,41; IC 95%: 0,26-0,64, p=0,0001). Entrambe le dosi di rasagilina erano superiori al placebo nel migliorare i sottopunteggi della UPDRS-III (1 mg rasagilina differenza media



-1,88 [SE 0,35]; 2 mg rasagilina -2,18 [0,35]; entrambe  $p < 0,0001$ ), della UPDRS-ADL 1 mg rasagilina -0,86 [SE 0,18]; 2 mg rasagilina -0,88 [0,18]; entrambe  $p < 0,0001$ ). Alla valutazione eseguita alla 72<sup>a</sup> settimana l'unica differenza significativa residua tra il gruppo a trattamento precoce e ritardato era il sottopunteggio relativo alle attività quotidiane della UPDRS per rasagilina alla dose di 1 mg (-0,62 [SE 0,29];  $p=0,035$ ). La progressione del punteggio totale UPDRS nel gruppo placebo era di 4,3 punti [SE 0,3] nelle 36 settimane (sei punti per anno). Uno dei dati più importanti di questo studio è il contributo sostanziale dato dalla scala ADL relativo alle attività quotidiane sulla valutazione dell'efficacia di un trattamento farmacologico nella fase iniziale di malattia.

L'obiettivo di un altro studio<sup>8</sup> è stato quello di valutare l'efficacia e sicurezza del pramipexolo a rilascio prolungato (*extended release, ER*) somministrato una volta al giorno nei pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale, confrontato con il pramipexolo tradizionale a rilascio immediato (*immediate release, IR*) (somministrato tre volte al giorno) e il placebo. Sono stati randomizzati 259 pazienti in accordo a un disegno di randomizzazione 2:2:1 (pramipexolo ER, pramipexolo IR, placebo). L'aggiunta di L-dopa è stata necessaria in sette pazienti del gruppo placebo (14%), tre soggetti del gruppo pramipexolo ER (2,9%,  $p=0,0160$ ) e uno del gruppo pramipexolo IR (1,0%,  $p=0,0017$ ). La media della variazione nel punteggio UPDRS ADL + motorio tra la valutazione al *baseline* e quella eseguita alla settimana 18 era 25,1 (1,3) nel gruppo placebo, 28,1 (1,1) nel gruppo pramipexolo ER ( $p=0,0282$ ), e 28,4 (1,1) nel gruppo pramipexolo IR ( $p=0,0153$ ). Gli eventi avversi più frequenti con pramipexolo ER rispetto al placebo erano sonnolenza, nausea, stipsi e fatica. Gli autori concludono che pramipexolo ER ha una efficacia e tollerabilità simile a quella del pramipexolo IR, ma può essere somministrato una volta al giorno.

In uno studio, multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli verso comparatore attivo e placebo<sup>9</sup>, si è voluta dimostrare la non inferiorità del pramipexolo ER in monoterapia rispetto al pramipexolo IR in monoterapia nella malattia di Parkinson in fase iniziale. L'analisi condotta a 33 settimane ha preso in considerazione le modificazioni nel punteggio UPDRS parte II+III. Sono stati inclusi 213 pazienti in pramipexolo ER e 207 in pramipexolo IR. La media aggiustata della variazione UPDRS II+III (*mean change, MC*) (escludendo i casi che hanno necessitato di aggiunta di L-dopa) è stata di -8,2 per ER e -8,7 per IR (differenza -0,5; IC 95%: 2,3-1). Sia il pramipexolo ER sia il pramipexolo IR si sono dimostrati superiori al placebo ( $n=103$ ). Il profilo degli effetti collaterali era simile tra le due formulazioni.

In uno studio di fase II<sup>10</sup> di 12 settimane, condotto su pazienti con malattia di Parkinson nelle fasi iniziali, sono stati inclusi 94 pazienti randomizzati a istradefillina e 84 randomizzati a placebo. La valutazione dell'*endpoint* primario mostra un lieve miglioramento dei punteggi UPDRS III (*mean change* -0,74, IC 95%: -1,99 -0,51) nel gruppo dei pazienti trattati con farmaco contro un peggioramento rilevato in quelli trattati con placebo (*mean change* 0,36; IC 95%: -0,99 -1,71). Entrambe le differenze non sono statisticamente significative. Per quanto riguarda la sicurezza, nove pazienti hanno interrotto la terapia con istradefillina (tre per mancata efficacia, quattro per eventi avversi, uno perché ha ritirato il consenso, uno per altre ragioni), 11 il trattamento con placebo (cinque per mancata efficacia, cinque per eventi avversi, uno per non *compliance*). Lo studio documenta principalmente la sicurezza del farmaco, ma non la sua efficacia.

In un RCT è stato valutato il sintomo fatica, definito come un punteggio di 4 alla Fatigue

1+

1+

1+

1-

Severity Scale, in una coorte di pazienti con malattia di Parkinson iniziale non in trattamento, arruolati nel trial clinico Earlier vs Later Levodopa (ELLDOPA)<sup>11</sup>. Nel trial ELLDOPA sono stati arruolati un totale di 361 pazienti, assegnati poi a ricevere placebo o carbidopa-L-dopa 37,5/150 mg, 75/300 mg, 150/600 mg al giorno o placebo per 40 settimane, seguite da due settimane di *washout*. Sono stati valutati anche gravità della malattia di Parkinson, punteggio della UPDRS, stadio Hoehn and Yahr e punteggio della Schwab and England Activities of Daily Living Scale. Un sottogruppo di 131 pazienti è stato sottoposto a *imaging* funzionale del sistema dopaminergico mediante <sup>123</sup>I-CIT SPECT per DAT. Sono stati inclusi soggetti con diagnosi ricevuta entro due anni prima dell'arruolamento e uno stadio H&Y inferiore a 3 anni. Sono stati esclusi i pazienti con punteggio  $\geq 3$  per tremore, *freezing*, perdita riflessi posturali, demenza, o depressione. Dei 349 soggetti che hanno completato le scale per la misura della fatica, 128 sono stati classificati al *baseline* come affaticati. Il gruppo con affaticamento è risultato più compromesso significativamente nei punteggi UPDRS (tutte le sottoscale), negli stadi Hoehn and Yahr e Schwab and England, mentre non sono state osservate differenze significative alla SPECT tra i due gruppi. L'analisi della covarianza ha mostrato un maggiore incremento della fatica dal *baseline* alla fine delle due settimane di *washout* nel gruppo placebo (0,75 punti) rispetto ai tre gruppi trattati con L-dopa che hanno mostrato un aumento rispettivamente di 0,30 (150 mg/di), 0,36 (300 mg/di), e 0,33 (600 mg/di) ( $p=0,03$  per eterogeneità). I soggetti con fatica non differivano significativamente da quelli senza fatica in termini di età (63,9 anni vs 64,9 anni), genere (maschi 66% vs 70%) o gravità di denervazione misurata dalla SPECT.

1+

### Studi in aperto

In uno studio in aperto durato due anni<sup>12</sup> sono stati seguiti i pazienti parkinsoniani ai primi stadi di malattia inclusi nella sperimentazione CALM (Comparison of the Agonist Pramipexole with Levodopa on Motor Complication of PD). In particolare lo studio CALM ha incluso 301 pazienti (151 in trattamento con pramipexolo e 150 con L-dopa), mentre in questo studio sono stati arruolati 222 pazienti (108 in trattamento con pramipexolo e 114 con L-dopa). Dopo circa sei anni di follow up, quattro della sperimentazione e due in aperto, i due gruppi sono risultati simili nella valutazione delle attività della vita quotidiana sulla base della scala Schwab and England, mentre le complicazioni motorie (*wearing off*, effetti *on-off*, o discinesia) sono risultate più frequenti nel gruppo in trattamento con L-dopa rispetto al gruppo in trattamento con pramipexolo (68,4% vs 50%;  $p=0,002$ ). La sonnolenza diurna, valutata con la Epworth Sleepiness Scale, è risultata significativamente più elevata nei pazienti trattati con pramipexolo. Lo studio presenta numerose limitazioni tra cui l'assenza all'interno della coorte del gruppo di soggetti più anziani, con malattia più grave e peggiore qualità della vita. Non è possibile inoltre escludere l'azione di uno o più confondenti nei risultati dello studio, sebbene siano state condotte numerose analisi statistiche.

2-

Un altro studio in aperto a lungo termine<sup>13</sup> è un'estensione di una sperimentazione controllata in doppio cieco a gruppi paralleli condotta su 266 pazienti parkinsoniani nelle fasi iniziali, trattati precocemente con 1 mg o 2 mg di rasagilina vs 138 pazienti trattati prima con placebo e poi successivamente con 2 mg di rasagilina (a inizio ritardato) (studio TEMPO). Lo studio in aperto ha avuto una durata massima di follow up di 6,5 anni.

Hanno iniziato lo studio in aperto 198 pazienti del gruppo con trattamento precoce e



108 di quello con trattamento ritardato e lo hanno completato rispettivamente 114 e 63 pazienti trattati tutti inizialmente a 2 mg per poi passare a 1 mg. La valutazione dell'*endpoint* primario dello studio, cioè il punteggio UPDRS parte II e III, mostra una variazione di 2,5 punti a favore del gruppo a inizio precoce del trattamento. Non sono state osservate differenze tra i due gruppi a trattamento precoce o ritardato nella percentuale di pazienti che devono ricorrere a un'ulteriore terapia dopaminergica in base alle due analisi statistiche condotte (ITT - OC e *ongoing patients cohorts*). Si nota comunque che il 69,3% dei pazienti nel gruppo a trattamento precoce assume L-dopa rispetto al 55,6% di quello a trattamento ritardato. Un limite dello studio è rappresentato dal fatto che i pazienti che terminano la fase in aperto, circa la metà dei pazienti inclusi nella sperimentazione, presentano un andamento della malattia più lento rispetto all'altro gruppo che non conclude questa fase in aperto.

1-

### Studi osservazionali

In uno studio retrospettivo<sup>14</sup> si è voluto valutare l'*outcome* clinico all'UPDRS nei pazienti con malattia di Parkinson trattati precocemente (*early stage*) con selegilina rispetto a quelli trattati più tardivamente (*late stage*). Sono stati selezionati da un *database* 4.692 soggetti con malattia di Parkinson in trattamento con L-dopa nel periodo 1998-2003. Sono stati quindi selezionati 106 pazienti con durata di malattia inferiore a cinque anni che hanno ricevuto trattamento con selegilina in associazione nei cinque anni successivi all'esordio e seguiti per sette anni e un gruppo di controllo di 585 pazienti trattati con selegilina per 16 settimane dopo una media di 9,9 anni di malattia. Dallo studio emerge un miglioramento statisticamente significativo del punteggio UPDRS complessivo in sei domini (tremore a riposo, rigidità, disturbo dell'andatura, stabilità posturale, bradicinesia, proporzione di tempo in *off*) nei pazienti trattati precocemente con selegilina rispetto a quelli trattati tardivamente (7,78±4,30 vs 11,41±3,88). Lo studio presenta alcuni limiti: i due gruppi messi a confronto presentano un'età media significativamente differente (67,7±8,7 vs 65,9±9,1) e punteggi UPDRS significativamente differenti nei sei domini all'ingresso nel registro.

2-

### Sintesi delle prove

Le prove disponibili analizzate confermano le raccomandazioni formulate nella linea guida SIGN per ogni categoria di farmaci.

Nelle raccomandazioni per il management terapeutico della malattia di Parkinson promosse dalla *task force* della European Federation of Neurological Societies e della Movement Disorder Society –European Section<sup>15</sup> si rileva che gli anticolinergici vengono indicati con un livello di evidenza B nel controllo dei sintomi parkinsoniani. Le raccomandazioni di questa *task force* sono state elaborate in accordo a uno schema di classificazione delle prove per i trattamenti terapeutici promosso dalla EFNS<sup>16</sup>. In questo articolo viene considerato con un livello di prova A il trattamento terapeutico quando è disponibile uno studio convincente di classe I o almeno due studi consistenti e convincenti di classe II. Gli studi di classe I sono definiti nel suddetto schema di classificazione delle prove per i trattamenti terapeutici dalla EFNS<sup>16</sup> come un trial randomizzato controllato adeguatamente dimensionato e di grande qualità con una valutazione mascherata dell'*outcome* in una popolazione rappresentativa o un'adeguata revisione

sistematica adeguatamente dimensionata di trial randomizzati controllati con una valutazione mascherata dell'*outcome* in una popolazione rappresentativa. Gli studi di classe II sono definiti come uno studio di coorte prospettico per gruppi appaiati in una popolazione rappresentativa o un RCT di qualità inferiore rispetto a quelli inclusi nella classe I<sup>16</sup>.

In questa linea guida si è confermato per gli anticolinergici la raccomandazione di livello A formulata dal SIGN sul non uso come prima linea di questa categoria di farmaci, sulla base di un'attenta valutazione delle prove disponibili relative sia al beneficio limitato sul tremore sia sulla frequenza degli eventi avversi di tipo cognitivo e neuropsichiatrico.

## Raccomandazioni

### L-DOPA

**A** I pazienti con malattia di Parkinson allo stadio iniziale e sintomi motori possono essere considerati per il trattamento con L-dopa in combinazione con inibitori della dopa decarbossilasi. I disturbi del controllo degli impulsi (ICDs) sono poco frequenti con la L-dopa in monoterapia. L'uso di L-dopa e entacapone nelle fasi iniziali di malattia non è raccomandato per l'aumentata incidenza di discinesie rispetto alla L-dopa.

**GPP** Deve essere utilizzata la dose minima efficace di L-dopa per ridurre l'incidenza di eventi avversi.

### AGONISTI DELLA DOPAMINA

**A** I pazienti con malattia di Parkinson allo stadio iniziale e sintomi motori possono essere considerati per il trattamento con agonisti della dopamina per via orale sia in formulazione tradizionale sia in formulazione a rilascio prolungato (*extended release*, ER) o transdermica.

**GPP** Gli agonisti della dopamina derivati dall'ergot non devono essere usati come prima scelta nel trattamento della malattia di Parkinson per il rischio moderato-grave di valvulopatia cardiaca e fibrosi pleurica, pericardica, retroperitoneale.

**GPP** Gli agonisti della dopamina sono associati a un incremento del rischio di disturbi del controllo degli impulsi (gioco d'azzardo patologico, *binge eating*, comportamento sessuale compulsivo e altri), sonnolenza diurna eccessiva rispetto al placebo.

### INIBITORI DELLE MONOAMINO OSSIDASI B (MAO-B inibitori)

**A** I pazienti con malattia di Parkinson allo stadio iniziale e sintomi motori possono essere considerati per il trattamento con inibitori delle monoamino ossidasi.

**GPP** Non possono essere fatte raccomandazioni definitive sull'effetto degli inibitori delle monoamino ossidasi sulla modificazione del decorso della malattia.

### ANTICOLINERGICI

**A** I farmaci anticolinergici non devono essere utilizzati come trattamento di prima linea in pazienti con malattia di Parkinson.

## GPP

Gli anticolinergici non devono essere somministrati a pazienti con comorbidità come deterioramento cognitivo o malattie psichiatriche clinicamente significative.

## AMANTADINA

Non ci sono prove sufficienti a supportare l'uso di amantadina nel trattamento di pazienti con Parkinson iniziale.

## Raccomandazioni per la ricerca

In considerazione dei risultati raggiunti sono sollecitati studi comparativi più ampi e di maggiore durata per definire in modo più affidabile la qualità della vita dei pazienti e il bilancio rischi-benefici degli agonisti della dopamina e MAO-B inibitori rispetto alla L-dopa nella fase iniziale della malattia, nonché studi comparativi tra gli stessi agonisti della dopamina o tra MAO-B inibitori.

Inoltre è necessario approfondire i dati relativi alla progressione della malattia misurata in base al punteggio di UPDRS. Ciò implica la necessità di implementare sempre più disegni di RCT a trattamento ritardato che prevedano l'uso di indicatori di progressione di malattia validati e accurati.

Infine sono necessari studi sperimentali e osservazionali con adeguato follow up per acquisire prove sui tre possibili scenari riportati nel quesito: a) prescrizione immediata del trattamento; b) attesa di un anno o più; c) posticipazione del trattamento fino all'insorgenza di un deficit funzionale.

## Bibliografia

- Turnbull K et al. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 3: CD004898.
- Perez-Lloret S et al. Rotigotine transdermal patch for the treatment of Parkinson's Disease. *Fund Clin Pharmacol* 2013; 27: 81-95.
- Stowe R et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 2: CD006564.
- Stocchi F et al. Initiating L-dopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010; 68: 18-27.
- Hauser RA et al. Double-blind trial of L-dopa/carbidopa/entacapone versus L-dopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 541-50.
- Olanow CW et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2009; 361: 1268-78.
- Rascol O et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 415-23.
- Hauser RA et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2542-9.
- Poewe W et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurol* 2011; 77: 759-66.
- Fernandez HH et al. Istradefylline as monotherapy for Parkinson disease: results of the 6002-US-051 trial. *Park Rel Disord* 2010; 16: 16-20.
- Schiffitto G et al. Parkinson Study Group ELLDOPA Investigators. Fatigue in L-dopa-naïve subjects with Parkinson disease. *Neurol* 2008; 71: 481-5.
- Anonymous (PSG). Long-term effect of initiating pramipexole vs L-dopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 563-70.
- Hauser RA et al. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 564-73.
- Mizuno Y et al. Early addition of selegiline to L-dopa treatment is beneficial for patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 1-4.
- Ferreira JJ et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5-15.
- Brainin M et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577-81.

- **Quesito 11** • Quali sono le prove a sostegno dell'integrazione alimentare in pazienti con malattia di Parkinson (per esempio vitamine o coenzima Q10) in termini di miglioramento del punteggio su scale di valutazione validate, o riduzione della gravità dei sintomi, o riduzione della discinesia?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	417
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	28
Studi inclusi e valutati	5

## Analisi delle prove

### Coenzima Q10

Il coenzima Q<sub>10</sub>, chiamato anche ubiquinone, è un benzochinone, ovvero una molecola organica ubiquitaria nei sistemi biologici, localizzata nelle membrane cellulari, in cui svolge un importante ruolo nella catena di trasporto degli elettroni. Alla luce di alcuni studi preclinici, sia in vivo sia in vitro, su modelli di malattia di Parkinson che hanno dimostrato un possibile effetto protettivo del coenzima Q<sub>10</sub> (Co Q<sub>10</sub>) sul sistema dopaminergico nigrostriatale, sono stati condotti alcuni trial clinici per indagare il possibile effetto neuro-protettivo della sostanza in pazienti con malattia di Parkinson allo stadio iniziale o di moderata gravità.

### REVISIONI

Una revisione sistematica prodotta e pubblicata dalla Cochrane Collaboration nel 2011<sup>1</sup> ha valutato quattro trial clinici randomizzati controllati per un totale di 452 pazienti con malattia di Parkinson. Nei diversi studi il coenzima Q<sub>10</sub> è stato adoperato a dosi da 300 mg/di fino a 2.400 mg/di. Il trattamento ha indotto un miglioramento complessivo a 16 mesi dei punteggi UPDRS-ADL (differenza media pesata WMD=3,12, 95% IC: da -5,88 a -0,36) e dei punteggi S&E (WMD=4,43, 95% IC: 0,05-8,81) nei gruppi trattati con Q<sub>10</sub> 1.200 mg/di rispetto a placebo ma i dati relativi alla UPDRS motoria e totale sono meno chiari.

Tra gli *outcome* relativi alla sicurezza solo il rischio di faringite (RR=1,04, 95% IC: 0,18-5,89) e diarrea (RR=1,39, IC 95%: 0,62-3,16) risultano leggermente maggiori nel gruppo Q<sub>10</sub>, mentre non risultano differenze significative tra i due trattamenti in numero di sospensioni del trattamento a causa di effetti avversi (RR=0,61, IC 95%: 0,23-1,62). Alla luce delle prove raccolte, il coenzima Q<sub>10</sub>, pur se sicuro e ben tollerato, non risulta utile nel trattamento della malattia di Parkinson.

1++

### Tocoferolo (Vitamina E)

Il tocoferolo è un componente biologicamente attivo della vitamina E ed è considerato un potente antiossidante in quanto è in grado di intrappolare i radicali liberi prevenendo l'ossidazione degli acidi grassi polinsaturi e bloccando di fatto la perossidazione lipidica.

## RCT

Le prove su un possibile effetto della vitamina E nella malattia di Parkinson derivano dallo studio DATATOP<sup>2</sup>, un trial clinico randomizzato controllato, che ha indagato l'efficacia della selegilina o del tocoferolo nel rallentare il declino funzionale in 800 pazienti con malattia di Parkinson allo stadio precoce e mai trattata prima. Lo studio ha considerato come *outcome* primario l'inizio della disabilità e la conseguente necessità di trattamento con L-dopa. Il trattamento con tocoferolo non si è dimostrato efficace nel ridurre la probabilità di raggiungere l'*endpoint* (HR=0,91, IC 95%: 0,74-1,12, p=0,35). Il trial non riporta alcuna prova di efficacia del tocoferolo nel rallentare il declino funzionale o nel migliorare i tratti clinici della malattia di Parkinson.

1+

**Omega 3**

Gli omega-3 sono acidi grassi essenziali, non sintetizzabili dall'organismo umano ma essenziali per il metabolismo. Sono necessari durante il periodo prenatale per la formazione delle sinapsi e delle membrane cellulari e sono essenziali anche nello sviluppo postnatale nel meccanismo di risposta ai traumi del sistema nervoso centrale e nella stimolazione della retina. La principale fonte di omega 3 è l'olio di pesce.

## RCT

La revisione della letteratura ha prodotto un solo studio randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo<sup>3</sup> che ha studiato l'efficacia dell'integrazione alimentare con olio di pesce sulla depressione in 31 pazienti con malattia di Parkinson. I pazienti sono stati randomizzati in quattro gruppi, stratificati per uso di antidepressivi. Tutti i gruppi in trattamento hanno mostrato un miglioramento significativo dei punteggi delle scale di Montgomery-Asberg (MADRS) e di Clinical Global Impression (CGI) rispetto al *baseline*, senza nessuna differenza significativa tra gruppi. Nei gruppi trattati con olio di pesce, 14 pazienti (42%) hanno mostrato una riduzione  $\geq 50\%$  del punteggio MADRS, sette pazienti (22%) hanno raggiunto i criteri per remissione (punteggio finale MADRS  $\leq 12$ ) e due pazienti (6%) hanno interrotto il trattamento. Complessivamente, questi due gruppi hanno mostrato una maggiore riduzione dei punteggi MADRS e CGI, ma non dei punteggi del Beck Depression Inventory (BDI), rispetto ai gruppi allocati a placebo. Lo studio riporta un'efficacia degli omega 3 da soli o come terapia coadiuvante nel trattamento della depressione sia in termini di miglioramento dei punteggi, sia in termini di percentuale di remissione rispetto al placebo. Tuttavia la scarsa numerosità del campione, la non coerenza nella risposta alle varie scale cliniche utilizzate (MADRS e BDI) rende i risultati non generalizzabili e del tutto preliminari.

Le prove disponibili non sono sufficienti a formulare una raccomandazione. Possono essere utili nuovi studi clinici per indagare ulteriormente la possibile utilità ed efficacia degli omega 3 come trattamento o terapia coadiuvante nella malattia di Parkinson.

1-

**Altri antiossidanti**

Uno studio multicentrico (13 centri in Nuova Zelanda e Australia) condotto su 128 pazienti parkinsoniani ha indagato l'uso del potente antiossidante mitocondriale MitoQ in

fase precoce di malattia<sup>4</sup>. Dei pazienti arruolati, 16 si sono ritirati per eventi avversi (di cui 13 nel gruppo MitoQ 80 mg, uno nel gruppo placebo e due assegnati a MitoQ 40 mg). Il trattamento con MitoQ risulta associato a nausea e vomito dose dipendenti (nausea: con placebo 17,1%, con MitoQ 40 mg 31,2%, con MitoQ 80 mg 84,7%; vomito: con placebo 4,9%, con MitoQ 40 mg 14,6%, con MitoQ 80 mg: 37,0%). Non sono risultate altre differenze significative nell'insorgenza di effetti avversi. La misura primaria di *outcome*, ovvero la variazione del punteggio UPDRS totale da *baseline* a 12 mesi ha mostrato all'analisi LOCF miglioramenti sovrapponibili in tutti i gruppi (placebo:  $4,94 \pm 7,25$ ; MitoQ 40 mg:  $8,32 \pm 6,96$ ; MitoQ 80 mg:  $7,88 \pm 8,68$ ). Nessuno degli *outcome* secondari ha dimostrato un'efficacia del MitoQ sulla progressione della malattia.

2-

## Vitamina D

In un studio clinico<sup>5</sup> in doppio cieco condotto su 114 pazienti con malattia di Parkinson randomizzati in due gruppi ad assumere vitamina D (n=56) o placebo (n=58) al dosaggio di 1.200 UI/di è stato rilevato, dopo 12 mesi, un peggioramento delle condizioni cliniche del gruppo placebo valutate con lo stadio di H&Y ( $+0,33 \pm 0,70$ ;  $p=0,0006$ ) a fronte di una stabilità del gruppo trattato con vitamina D ( $+0,02 \pm 0,62$ ;  $p=0,79$ ).

Lo studio presenta molti limiti metodologici sia nel disegno sia nella conduzione e nell'analisi statistica. Appare infatti arduo interpretare come clinicamente rilevante un cambiamento di 1/3 di un punto dello stadio clinico della malattia valutato con la scala H&Y.

1-

## Interventi dietetici

L'ipotesi che un'eccessiva assunzione di amminoacidi potesse interagire con la farmacocinetica della L-dopa ha portato all'elaborazione e adozione di interventi dietetici di redistribuzione o restrizione proteica al fine di migliorare l'assorbimento intestinale del farmaco. La revisione sistematica della letteratura operata da Cereda et al<sup>6</sup> offre una buona puntualizzazione sulle prove attuali al riguardo. Gli autori hanno identificato 16 studi sull'uso delle diete di restrizione e di redistribuzione proteica in pazienti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie in trattamento con L-dopa. I problemi emersi sono la eterogeneità, la diversità dell'intervento dietetico adoperato, la possibilità che più che una restrizione dietetica si sia trattato in molti studi di una normalizzazione dell'apporto proteico alle dosi raccomandate per l'adulto. Inoltre molti studi sono a breve termine (da uno a pochi giorni). Non emergono con chiarezza quali siano i pazienti con risposta migliore all'intervento di redistribuzione delle proteine. In generale comunque la risposta alla redistribuzione proteica viene considerata buona in termini di miglioramento della risposta clinica, l'accettabilità è buona nelle prime fasi, meno nell'uso cronico. Possibili sono gli effetti collaterali quali aumento delle discinesie, perdita di peso, scarsa accettazione dell'intervento per riduzione della gradevolezza alimentare. Recenti studi con i prodotti ipoproteici adoperati nell'insufficienza renale sembrano essere meglio accettati dai pazienti<sup>7</sup>. In conclusione sono necessari ulteriori studi per una migliore caratterizzazione dei pazienti che possano trarre beneficio da questo approccio.

1-

## Sintesi delle prove

In generale le prove sugli interventi con integratori, composti vitaminici, antiossidanti

e altri prodotti non forniscono prove tali da incoraggiare l'uso di tali prodotti nella terapia della fase iniziale o avanzata della malattia di Parkinson.

## Raccomandazioni

### COENZIMA Q10

**B** Il coenzima Q10 non è utile nel trattamento della malattia di Parkinson

### TOCOFEROLO (VITAMINA E)

**A** Il tocoferolo non è raccomandato per la neuroprotezione in pazienti con Parkinson iniziale.

### OMEGA 3

Non ci sono prove sufficienti per raccomandare il trattamento con omega 3 nella malattia di Parkinson.

### GPP

L'intervento dietetico con redistribuzione o riduzione dell'apporto proteico può essere consigliato in pazienti con complicanze motorie solo da nutrizionisti in stretta collaborazione con neurologi esperti in disordini del movimento.

## Raccomandazione per la ricerca

In considerazione dei risultati raggiunti sono sollecitati studi sulla possibile efficacia del coenzima Q10 omega 3 e della vitamina D nel trattamento della malattia di Parkinson.

Sulla base degli studi pubblicati sono necessari ulteriori studi sulla redistribuzione proteica in pazienti che rispondono alla terapia dopaminergica per valutarne il profilo rischio-beneficio.

## Bibliografia

1. Liu J et al. Coenzyme Q10 for Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 12: CD008150.
2. The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *New Engl J Med* 1993; 328: 176-83.
3. Da Silva TM et al. Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *J Affect Disord* 2008; 111: 351-9.
4. Snow BJ et al. A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1670-4.
5. Suzuki M et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplement in Parkinson's disease. *Am J Clin Nutr* 2013 Mar 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23485413.
6. Cereda E et al. Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review. *Mov Disord* 2010; 25: 2021-34.
7. Barichella M et al. Special low-protein foods ameliorate post-prandial off in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1682-7.

• **Quesito 12** • Quali sono le prove riguardo agli effetti collaterali associati all'utilizzo degli agonisti della dopamina e ergolinici (per esempio bromocriptina, pergolide, lisuride e cabergolina) vs non ergolinici (ropinirolo e pramipexolo) e L-dopa, in pazienti con malattia di Parkinson:

- a) effetti fibrotici;
- b) disturbi del controllo degli impulsi;
- c) disturbi del sonno?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	469
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	28
Studi inclusi e valutati	12

## Analisi delle prove

È stata condotta una revisione narrativa sui disturbi del controllo degli impulsi (*impulse control disorders*, ICD) nella malattia di Parkinson<sup>1</sup> consultando il database Cochrane e PubMed utilizzando i termini *Parkinson's disease*, *impulse control disorders*, *pathological gambling*, *dopamine dysregulation syndrome*, *behaviour*. Sono stati identificati articoli pubblicati tra il 1990 e il 2008. La letteratura sulla prevalenza di ICD è molto varia. La prevalenza media in pazienti con malattia di Parkinson è 6-7% fino a 14-17% in pazienti trattati con agonisti della dopamina, mentre la prevalenza media nella popolazione generale è stimata intorno allo 0,25% e 3% fino al 10,6%. Da un recente studio su una popolazione selezionata di pazienti con malattia di Parkinson e controlli sani, la frequenza di questi disturbi in pazienti con malattia di Parkinson e controlli sani è risultata del 10% in entrambi i gruppi. Da un ampio studio trasversale multicentrico su più di 3.000 pazienti con malattia di Parkinson emerge un rischio da due a tre volte maggiore di sviluppare queste reazioni in pazienti trattati con agonisti della dopamina rispetto ai non trattati (17,1% vs 6,9%).

In un altro recente studio la prevalenza della sindrome da disregolazione dopaminergica (*dopamine dysregulation syndrome*, DDS) risulta essere tra il 3 e il 4%. Le caratteristiche cliniche associate a ICD e DDS sono: sesso maschile, tratti di impulsività, giovane età all'esordio di malattia, abuso di alcol o stupefacenti personale o familiare. Il comportamento sessuale compulsivo e il gioco d'azzardo patologico sono risultati più frequenti nella popolazione maschile. Le anomalie comportamentali sono risultate legate a dosi troppo elevate di L-dopa o agonisti della dopamina. Pazienti con malattia di Parkinson e disturbi del controllo degli impulsi e controlli con disturbi del controllo degli impulsi hanno mostrato punteggi maggiori nelle scale per la depressione. I pazienti con malattia di Parkinson e gioco d'azzardo patologico e comportamento sessuale compulsivo risultano migliorare con terapie antidepressive. Lo studio presenta dei limiti, tra cui il fatto che non è disponibile una *flow-*



*chart* degli studi analizzati. Non sono inoltre esplicitati i confronti tra i vargli agonisti della dopamina e/o la L-dopa. L'ampiezza degli effetti negli studi non è descritta in termini di RR o OR. Non è descritto il criterio di selezione in base alla qualità o meno dei lavori. Non è chiaro se la *review* raccoglie tipi di studi rilevanti, se la ricerca è sufficientemente rigorosa, dato che non viene fornita una adeguata descrizione della metodologia.

In una metanalisi mirata alla valutazione motoria degli agonisti della dopamina, sia in termini di efficacia e complicazioni sia nella valutazione delle attività di vita quotidiana<sup>2</sup> sono stati citati solo effetti collaterali come nausea, sonnolenza, vertigini, allucinazioni. Sono stati inclusi RCT con agonisti della dopamina che riportavano valutazioni di efficacia al punteggio dell'UPDRS, incidenza di *wearing off*, discinesia, interruzioni per eventi avversi e mortalità. Sono stati esclusi trial che non fornivano risultati cumulativi. Sono stati considerati gli studi pubblicati dal 1990 all'aprile 2007. Il principale obiettivo dello studio era quello di eseguire una metanalisi di RCT per valutare l'efficacia e la sicurezza degli agonisti della dopamina sia in confronto sia in combinazione con L-dopa e placebo in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale. La revisione fornisce una *flow-chart* della identificazione e selezione dei trial. A partire da un numero iniziale di 678 studi, sono stati inclusi 25 trial, di cui dieci con agonisti della dopamina vs placebo, dieci con agonisti della dopamina vs L-dopa, sei con agonisti della dopamina/L-dopa vs L-dopa da sola.

I risultati mostrano che nei trial con agonisti della dopamina vs placebo i pazienti trattati con agonisti della dopamina presentano una riduzione dei punteggi nelle attività quotidiane (WMD=-1,64; IC 95%: da -2,65 a -0,62; p=0,0016) e all'UPDRS (WMD=-5,32; IC 95%: da -6,89 a -3,75; p<0,0001) rispetto ai pazienti trattati con placebo. Gli agonisti della dopamina risultano associati con un rischio significativamente maggiore di interruzione della terapia a causa di eventi avversi rispetto a placebo (OR=2,49; IC 95%: 1,69-3,65; p<0,0001) e a un rischio non significativamente maggiore di discinesia rispetto a placebo (OR=2,20; IC 95%: 0,78-6,14; p=0,13). Gli studi con agonisti della dopamina vs L-dopa mostrano punteggi all'UPDRS e ADL inferiori nei pazienti trattati con agonisti della dopamina rispetto a quelli trattati con L-dopa (WMD=2,09; IC 95%: 1,26-2,92; p<0,0001), punteggi all'ADL minori in pazienti trattati con agonisti della dopamina rispetto a pazienti trattati con L-dopa (WMD=4,69; IC 95%: 3,76-5,61; p<0,0001). I pazienti trattati con agonisti della dopamina risultano avere una minore probabilità di *wearing off* rispetto a quelli trattati con L-dopa (OR=0,52; IC 95%: 0,40-0,66; p<0,0001). Inoltre gli agonisti della dopamina risultano associati a un maggior rischio di sospensione della terapia a causa di effetti avversi rispetto alla L-dopa (OR=2,46; IC 95%: 1,44-4,20; p=0,001) e a rischi minori di discinesia rispetto alla L-dopa (OR=0,36; IC 95%: 0,22-0,60; p<0,0001). Gli studi che mettono a confronto agonisti della dopamina+L-dopa vs L-dopa mostrano che la combinazione agonisti della dopamina+L-dopa è associata a un rischio maggiore di sospensione a causa di effetti avversi rispetto alla sola L-dopa (OR=4,0; IC 95%: 1,50-10,64; p=0,0056), e a probabilità non significativamente minori di discinesia rispetto alla L-dopa da sola (OR=0,40; IC 95%: 0,16-1,01; p=0,053). L'uso degli agonisti della dopamina risulta inoltre associato a una maggiore incidenza di eventi avversi quali nausea, sonnolenza, vertigini e allucinazioni rispetto a placebo e L-dopa.

Una metanalisi di RCT<sup>3</sup> è stata condotta con l'obiettivo di valutare tollerabilità e sicurezza del ropinirolo rispetto ad altri agonisti della dopamina (bromocriptina, cabergolina,

pramipexolo, rotigotina, pergolide) e a placebo sia in monoterapia sia come terapia aggiuntiva a L-dopa. Sono state effettuate ricerche sistematiche su Medline e Cochrane Library per individuare articoli pubblicati tra gennaio 1975 e novembre 2008.

Sono stati inclusi studi su pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale sottoposti a monoterapia con agonisti della dopamina e su pazienti in stadi più avanzati in trattamento combinato con L-dopa.

La metanalisi ha incluso studi di confronto diretto ropinirolo vs L-dopa, o agonisti della dopamina vs placebo analizzando gli eventi avversi. Non sono stati individuati studi con un confronto diretto tra ropinirolo e altri agonisti della dopamina, eccetto tra ropinirolo e bromocriptina e ropinirolo e rotigotina. Sono state incluse nove paia di confronti. L'*outcome* primario considerato è stato la valutazione della tollerabilità e sicurezza di diversi agonisti della dopamina partendo dal ropinirolo come riferimento, analizzando i 12 più rilevanti eventi avversi secondo frequenza e importanza. Inoltre, è stato incluso anche il confronto tra ropinirolo e L-dopa per completare il profilo dei farmaci. Sono stati individuati 794 studi in Medline e 205 nel Cochrane database (RCT e *reviews*). Sono stati inclusi 45 confronti nella metanalisi. Nei 45 confronti, sono stati individuati 5.252 eventi avversi, suddivisi sulla base dei criteri di incidenza in nausea (1.883 casi, 21,1%), discinesia (930 casi, 17,7%), vertigini (1.287 casi, 15,1%), ipotensione ortostatica (665 casi, 14,9%), sonnolenza (1.139, 14,1%), insonnia (679, 9,7%), cefalea (596, 9,5%), stipsi (430, 7,1%), allucinazioni (432, 6,7%), dolore addominale (174, 5,8%), vomito (301, 5,7%), confusione (101, 4,7%). In un confronto diretto tra ropinirolo e bromocriptina, il ropinirolo mostra avere un rischio relativo (RR) minore di stipsi (RR=0,55; IC 95%: 0,35-0,89). In un confronto diretto tra ropinirolo e L-dopa, il ropinirolo mostra un rischio relativo minore di discinesia (RR=0,25; IC 95%: 0,09-0,71). Non sono state individuate differenze significative in relazione a questi due effetti collaterali tra ropinirolo e rotigotina. Ropinirolo, pergolide e rotigotina, confrontati con placebo, mostrano tutti un rischio relativo simile di nausea (RR=2,25; IC 95%: 1,85-2,74; RR=2,28; IC 95%: 1,54-3,37 e RR=2,08; IC 95%: 1,30-3,34, rispettivamente). In un confronto indiretto tra ropinirolo e pramipexolo, il ropinirolo mostra un rischio relativo maggiore di nausea (RR=2,25; IC 95%: 1,85-2,74 vs RR=1,4; IC 95%: 1,24-1,76), vertigini (RR=1,87; IC 95%: 1,48-2,37 vs RR=1,20; IC 95%: 1,01-1,43), sonnolenza (RR=2,45; IC 95%: 1,30-4,61 vs RR=1,68; IC 95%: 1,25-2,25), e discinesia (RR=2,71; IC 95%: 1,74-4,21 vs RR=2,27; IC 95%: 1,58-3,27). Pramipexolo (RR=3,36; IC 95%: 2,41-4,68), pergolide (RR=4,80; IC 95%: 2,24-10,29), ropinirolo (RR=2,84; IC 95%: 1,34-5,99) e la rotigotina (RR=4,02; IC 95%: 1,23-13,11) mostrano entrambi un rischio relativo di allucinazioni maggiori rispetto a placebo. Il pramipexolo ha mostrato un rischio relativo maggiore di confusione (RR=2,64; IC 95%: 1,18-5,91) e stipsi (RR=2,23; IC 95%: 1,53-3,25) rispetto a placebo. In sintesi: ropinirolo, pramipexolo, pergolide, rotigotina e bromocriptina hanno mostrato un RR maggiore di nausea rispetto a placebo; ropinirolo, pergolide, pramipexolo e rotigotina mostrano un RR significativamente maggiore di vertigini rispetto a placebo; con eccezione della cabergolina e della rotigotina, tutti gli altri agonisti della dopamina hanno mostrato un RR maggiore di sonnolenza rispetto al placebo; non sono state individuate differenze, invece, tra ropinirolo e bromocriptina, ropinirolo e L-dopa o ropinirolo e rotigotina; ropinirolo, pramipexolo, pergolide e rotigotina hanno mostrato un RR maggiore di discinesia rispetto a placebo, la bromocriptina risulta al margine della significatività statistica

rispetto a placebo, mentre il RR di discinesia per ropinirolo a confronto con L-dopa indica un effetto protettivo del ropinirolo; pramipexolo, pergolide e rotigotina hanno mostrato un rischio significativamente maggiore di insonnia rispetto a placebo; il pramipexolo ha mostrato un RR maggiore di cefalea in confronto a placebo; la cabergolina è l'unico agonista della dopamina che ha mostrato un alto rischio di ipotensione ortostatica rispetto a placebo; ropinirolo e rotigotina hanno mostrato un rischio maggiore di vomito rispetto a placebo; ropinirolo, pramipexolo, pergolide e rotigotina hanno mostrato un RR maggiore di indurre allucinazioni; il pramipexolo ha mostrato un rischio maggiore di indurre confusione rispetto a placebo; il pramipexolo ha mostrato un rischio maggiore di indurre stipsi rispetto a placebo; nessun agonista della dopamina ha mostrato un rischio di indurre dolore addominale. In tutti gli studi, gli agonisti della dopamina, incluso il ropinirolo, hanno mostrato una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto al placebo. Il ropinirolo ha mostrato un profilo di eventi avversi simile agli altri agonisti della dopamina.

Uno studio di coorte prospettico<sup>4</sup> ha valutato il ciclo sonno veglia e studiato l'effetto della cabergolina (CBG) in monoterapia su sonnolenza diurna e sonno notturno in un gruppo di pazienti con malattia di Parkinson mai sottoposti a trattamento. I pazienti sono stati seguiti per un periodo di follow up di un mese. Sono stati inclusi 12 pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale (6 maschi-6 femmine; età media 59,1±8,5, range 46-70) e 12 controlli sani appaiati per età e sesso (6 maschi-6 femmine; età media 58,5±9,2, range 43-70). Non è stato permesso l'uso di caffeina, tabacco, alcol o farmaci che interferiscono con il sistema nervoso centrale. Sono stati esclusi soggetti con patologia neoplastica, endocrina, psichiatrica, respiratoria, demenza (MMSE<27) e sovrappeso (BMI>28). Sono stati esclusi anche soggetti con depressione e ansia, definite tramite Hamilton Anxiety Scale e Hamilton Depression Rating Scale. I pazienti sono stati sottoposti a due sessioni di monitoraggio con polisonnografia ambulatoriale (A-PSG) della durata di 48 ore per valutare sonnolenza diurna e sonno notturno. La prima sessione di monitoraggio con A-PSG è stata effettuata al *baseline* sui pazienti non trattati con alcun farmaco. Successivamente, tutti i pazienti hanno iniziato il trattamento con cabergolina. La seconda valutazione con A-PSG è stata effettuata un mese dopo sui pazienti in monoterapia stabile con cabergolina. La sonnolenza soggettiva diurna è stata valutata con la Epworth Sleepiness Scale (ESS). Non sono risultate differenze significative tra controlli e pazienti con malattia di Parkinson nei punteggi ESS al *baseline* e nei parametri di sonno diurno. I pazienti con malattia di Parkinson non hanno mostrato variazioni del sonno diurno significative dopo il trattamento con CBG. Al *baseline*, i pazienti con malattia di Parkinson hanno mostrato uno score Sleep Efficiency Index (80,1±9,8 vs 89,4±3,7; p<0,01) ridotto e uno score Wake After Sleep Onset (17,5±9,8 vs 8,3±3; p<0,05) aumentato rispetto ai controlli. Durante il trattamento con cabergolina hanno mostrato un aumento significativo del tempo di latenza dall'addormentamento all'inizio del sonno REM (*REM latency* 204±114 vs 118±51,4; p<0,05) e una riduzione significativa della quantità del sonno REM (7±5 vs 11,9±5,6; p<0,05). La cabergolina non sembra influenzare la propensione alla sonnolenza diurna, ma può indurre effetti negativi sul sonno REM.

È stata condotta una revisione sistematica per stabilire il rischio di rigurgito valvolare (CVR) associato all'uso degli agonisti della dopamina ergolinici e non ergolinici in pazienti con malattia di Parkinson<sup>5</sup>. Sono state effettuate ricerche bibliografiche sui database Pubmed, Medline, BioMed Central, Web of Science, Cochrane Library, utilizzando i termini

1-

2-

di ricerca *DA agonist, fibrosis, valvular hearth disease o valvulopathy*. Sono stati inclusi tutti gli articoli pubblicati fino al 2007 incluso, in tutte le lingue purché avessero l'*abstract* in inglese e sono state riviste le bibliografie delle *review* citate e i trial clinici registrati per i singoli farmaci. Dal momento che la conduzione di un RCT su tali argomenti non è possibile per motivi etici, tutti i *report* considerati sono di studi caso-controllo od osservazionali e *case report*. Sono stati quindi inclusi 14 studi di tipo caso-controllo, osservazionali, di prevalenza e retrospettivi, con una popolazione di più di dieci pazienti per gruppo, intendendo come “gruppo” i soggetti in trattamento con agonisti della dopamina ergolinici o non ergolinici, o i controlli. Sono stati inclusi solo studi comprendenti due gruppi, uno in trattamento attivo e uno di controllo (pazienti con malattia di Parkinson o sani) non in trattamento con agonisti della dopamina o in trattamento con un diverso agonista. Sono stati inclusi solo studi che riportano incidenza, OR o rischio di fibrosi, malattia valvolare cardiaca o valvulopatia confermata ecocardiograficamente. Degli studi inclusi sono stati registrati e riportati tutti i dati relativi a numero e proporzione di pazienti con rigurgito mitralico, aortico o tricuspide, o qualsiasi evento di rigurgito, e ogni rischio associato.

Gli studi inclusi comprendevano le seguenti popolazioni: 1) studio osservazionale su 146 pazienti con malattia di Parkinson, 2) studio caso-controllo su 70 pazienti con malattia di Parkinson e due con sindrome delle gambe senza riposo (*restless leg syndrome*, RLS), 3) studio su 46 pazienti con malattia di Parkinson e 46 controlli sani, 4) studio di prevalenza su 245 pazienti con malattia di Parkinson e 90 controlli sani, 5) studio caso controllo *nested* su 31 pazienti con rigurgito valvolare cardiaco (CVR), 6) studio retrospettivo su 123 pazienti di cui 85 pazienti con malattia di Parkinson e 38 controlli sani, 7) studio su 75 pazienti con malattia di Parkinson e 49 controlli sani, 8) studio caso-controllo su 210 pazienti con malattia di Parkinson in trattamento con agonisti della dopamina e senza agonisti della dopamina, 9) studio retrospettivo su 118 pazienti con malattia di Parkinson, 10) studio osservazionale su 96 pazienti con malattia di Parkinson, 11) studio retrospettivo su 46 pazienti con malattia di Parkinson e 46 controlli sani, 12) studio osservazionale su 58 pazienti con malattia di Parkinson probabile e 20 controlli sani, 13) studio retrospettivo su 234 pazienti con malattia di Parkinson, 14) studio caso-controllo su 90 pazienti con malattia di Parkinson e 36 controlli sani.

Gli studi utilizzavano come esami per la valutazione degli eventi avversi ecografia trans toracica bidimensionale, ecografia e cateterizzazione cardiaca, analisi retrospettiva dei sintomi suggestivi di fibrosi pleuropolmonare, cardiaca o retroperitoneale.

Gli interventi inclusi sono: pergolide vs nessuna terapia, pergolide vs agonisti della dopamina non ergolinici, pergolide e/o cabergolina vs nessuna terapia, pergolide o cabergolina o ropinirolo o pramipexolo vs nessuna terapia, pergolide o cabergolina vs nessun agonista della dopamina, pergolide o cabergolina o ropinirolo vs nessuna terapia, pergolide o cabergolina o ropinirolo o pramipexolo vs nessuna terapia, pergolide o cabergolina o pramipexolo vs sospensione di sei mesi di farmaci ergolinici o mai trattati con agonisti della dopamina, pergolide vs mai trattati con pergolide, pergolide 5 mg o pergolide <5 mg vs agonisti della dopamina non ergolinici, pergolide vs nessuna terapia, pergolide o bromocriptina vs nessuna terapia, cabergolina.

Gli *outcome* considerati sono determinazione del rigurgito valvolare cardiaco a livello della valvola aortica, mitrale o tricuspide e individuazione di segni di fibrosi cardiaca, pleuropolmonare o retroperitoneale.

Nel primo studio 15 (17,4%) pazienti trattati con pergolide e due (4,3%) controlli hanno mostrato un rigurgito da moderato a grave ad almeno una valvola (OR=4,75; IC 95%: 1,02-22,1;  $p=0,03$ ).

Nel secondo studio è stata osservata una differenza significativa nei punteggi riportati per la valvola aortica ( $p=0,01$ ), mitrale ( $p<0,01$ ) e tricuspide ( $p<0,001$ ) che suggerisce un aumento significativo di rigurgito valvolare cardiaco nel gruppo pergolide rispetto al gruppo trattato con agonisti della dopamina non ergolinici.

Nel terzo studio è stata osservata un'associazione significativa tra rigurgito valvolare cardiaco moderato e uso di pergolide e/o cabergolina (CVR aortica,  $p=0,021$ ; CVR mitrale  $p=0,005$ ; CVR tricuspide,  $p=0,021$ ).

Nel quarto studio è stato osservato un aumento della frequenza di rigurgito valvolare cardiaco da moderato a grave sia con pergolide (15/64 pazienti; 23%) sia con cabergolina (14/49 pazienti; 29%), rispetto agli agonisti della dopamina non ergolinici (0/42) e ai controlli (5/90; 6%). Nel gruppo pergolide, inoltre, è stato osservato un aumento di rigurgito valvolare della mitrale rispetto ai controlli (RR=6,3,  $p=0,008$ ), ma non della tricuspide (RR=5,6,  $p=0,16$ ), mentre nel gruppo cabergolina è stato osservato un aumento di rigurgito della valvola aortica (RR=7,3,  $p=0,001$ ), ma non della mitrale (RR=4,6,  $p=0,09$ ) o della tricuspide (RR=5,5,  $p=0,12$ ). Il rischio di rigurgito valvolare cardiaco con agonisti della dopamina non ergolinici è risultato invece simile rispetto ai controlli sani.

Nel quinto studio è stato osservato un aumento del rischio di rigurgito valvolare cardiaco sia per il gruppo con pergolide (IRR=7,1) sia per il gruppo con cabergolina (IRR=4,9). Il rischio di rigurgito valvolare cardiaco nel gruppo di controllo trattato senza agonisti della dopamina è risultato simile a quello dei controlli sani (IRR=1,0).

Il sesto studio mostra un aumento della frequenza di rigurgito valvolare cardiaco nel gruppo trattato con agonisti della dopamina ergolinici (11/49 pazienti; 22%) rispetto al gruppo trattato con agonisti della dopamina non ergolinici (1/36 pazienti; 3%) e ai controlli (0 pazienti) ( $p=0,001$ ). Il rischio di rigurgito valvolare cardiaco nel gruppo di pazienti trattati con agonisti della dopamina non ergolinici è risultato simile a quello riportato nei controlli sani.

Nel settimo studio è stato riportato un numero maggiore di casi di rigurgito valvolare cardiaco nel gruppo trattato con pergolide (9/29 pazienti; 31%) e nel gruppo trattato con cabergolina (6/13 pazienti; 47%) rispetto al gruppo trattato con agonisti della dopamina non ergolinici (3/33 pazienti; 10%) e ai controlli (6/49 pazienti; 13%). È stato riscontrato un aumento di rigurgito valvolare cardiaco nel gruppo trattato con pergolide rispetto ai controlli ( $p=0,04$ ) e nel gruppo trattato con cabergolina rispetto ai controlli ( $p=0,013$ ). Il rischio di rigurgito valvolare cardiaco non è risultato associato alla dose cumulativa o alla durata del trattamento.

Nell'ottavo studio è stato osservato un aumento significativo della frequenza di rigurgito valvolare cardiaco in pazienti trattati con cabergolina (11/16 pazienti; 69%) rispetto ai controlli (15/85 pazienti; 18%) ( $p<0,001$ ). La proporzione di pazienti con rigurgito è risultata del 29% (19/66 pazienti) nel gruppo pergolide e del 25% (4/16 pazienti) nel gruppo pramipexolo, ma entrambi i risultati non sono risultati statisticamente significativi al confronto con il gruppo di controllo. Il rischio di rigurgito valvolare cardiaco è risultato maggiore nel gruppo trattato con cabergolina (OR=12,96; IC 95%: 3,59-46,85) rispetto al gruppo trattato

con pergolide (OR=2,18; IC 95%: 0,90-5,30), pramipexolo (OR=1,62; IC 95%: 0,45-5,87) e al gruppo precedentemente trattato con agonisti della dopamina ergolinici (OR=1,26; IC 95%: 0,40-4,02). Il rischio è risultato associato alla dose cumulativa e alla durata del trattamento con cabergolina ( $p < 0,05$ ).

Nel nono studio il 64% dei pazienti è stato trattato per sindrome delle gambe senza riposo e il 29% per malattia di Parkinson. È stato osservato un aumento di rigurgito valvolare aortico nel gruppo trattato con pergolide per ogni grado di gravità della malattia (25/55 pazienti; 45%) rispetto al gruppo di controlli (13/63 pazienti; 21%) ( $p=0,006$ ). Non sono state osservate differenze significative nella frequenza di rigurgito valvolare cardiaco da moderato a grave della valvola mitrale (7/55; 13% vs 3/63; 5%), aortica (7/55; 13% vs 5/63; 8%) o tricuspide (6/55; 11% vs 5/63; 8%) nel gruppo trattato con pergolide rispetto ai controlli (rispettivamente  $p=0,19$ ,  $p=0,55$  e  $p=0,75$ ). È stata osservata un'associazione tra elevate dosi giornaliere di pergolide e rigurgito valvolare cardiaco da moderato a grave ( $p=0,05$ ).

Il decimo studio riporta un aumento del rischio di rigurgito valvolare cardiaco nel gruppo trattato con pergolide (26/78 pazienti; 33%) rispetto ai controlli (0 pazienti) ( $p=0,0025$ ). La variazione di rischio di rigurgito valvolare cardiaco per tutte le valvole non è risultata statisticamente significativa (15/78 pazienti, 19% vs 0 pz) ( $p=0,066$ ). È stata osservata una frequenza maggiore di rigurgito valvolare cardiaco da moderato a grave in pazienti trattati con alte dosi di pergolide (11/26 pazienti; 42%) rispetto a pazienti trattati con basse dosi (29%).

Nell'undicesimo studio i pazienti trattati con pergolide (41/46 pazienti; 89%) hanno mostrato un qualche danno valvolare. È stato osservato un aumento statisticamente significativo ( $p < 0,03$ ) da due a tre volte del rischio di rigurgito valvolare cardiaco rispetto ai controlli. Il rischio di rigurgito della valvola aortica è risultato aumentato quattro volte ( $p=0,04$ ), mentre il rischio di rigurgito valvolare cardiaco della tricuspide è risultato aumentato di 14 volte ( $p=0,02$ ).

Nel dodicesimo studio non è stato osservato un aumento significativo della frequenza di rigurgito valvolare cardiaco di qualsiasi gravità nei gruppi trattati con pergolide e bromocriptina rispetto ai controlli. La dose giornaliera di pergolide è risultata associata alla *tenting area* della valvola mitrale compresa tra i lembi e il piano valvolare all'ecocardiografia bidimensionale ( $r=0,385$ ;  $p=0,020$ ).

Nel tredicesimo studio 15 pazienti (6%) hanno mostrato sintomi suggestivi di fibrosi polmonare o cardiaca, di questi solo tre casi sono stati possibilmente associati a eventi avversi fibrotici.

Nel quattordicesimo studio 40 pazienti (40/90 pazienti; 45%) con malattia di Parkinson e 13 controlli (13/36 pazienti) hanno mostrato un lieve rigurgito valvolare mitrale. Non è stata osservata alcuna correlazione tra la dose di pergolide e *tenting area* e *tenting distance* (un altro parametro di deformazione della valvola), all'ecocardiografia. La revisione prevedeva una metanalisi per analizzare specificatamente la condizione di rigurgito valvolare cardiaco da moderato a grave indipendentemente per ogni valvola. Tuttavia sono stati reperiti troppo pochi studi rispondenti ai criteri di inclusione per la metanalisi e i pochi inclusi avevano metodologie eterogenee. Inoltre, non è stato reperito nessuno studio prospettico, quindi il lavoro sarebbe stato limitato a studi trasversali e caso-controllo. Pertanto, data l'eterogeneità dei disegni di studio, delle popolazioni incluse, delle misure di *outcome* utilizzate e lo scarso numero di studi inclusi, la metanalisi non è stata realizzata.



La revisione sistematica dei dati disponibili ha rilevato un aumento del rischio di rigurgito valvolare cardiaco in pazienti con malattia di Parkinson trattati con agonisti della dopamina ergolinici rispetto a pazienti trattati con agonisti della dopamina non ergolinici o controlli. Inoltre questo aumento del rischio è stato riportato sia con cabergolina sia con pergolide. Il rischio riportato per la cabergolina risulta comunque consistente con numerosi *report* di rigurgito valvolare cardiaco. L'incidenza di rigurgito valvolare cardiaco è risultata simile a quella riportata in pazienti trattati con metisergide ed ergotamina per emicrania o con inibitori dell'appetito quali fenfluramina e dexfenfluramina, ergolinici con stessa affinità recettoriale 5-HT<sub>2B</sub> rispetto agli agonisti della dopamina non ergolinici ropinirolo e pramipexolo. A ogni modo, nonostante tali limitazioni, tutti gli studi riportano un aumento di rischio con gli agonisti della dopamina ergolinici.

In sintesi, 11 di 13 studi riportano un aumento significativo della frequenza di rigurgito valvolare cardiaco di qualsiasi grado nel gruppo trattato con agonisti della dopamina ergolinici rispetto al gruppo trattato con agonisti della dopamina non ergolinici. La dose di pergolide varia tra gli studi, ma da alcuni lavori si deduce che dosi più basse possono essere associate a un rischio minore. Per la cabergolina, invece, la dose media (3,6-4,0 mg) utilizzata è simile nei vari studi ed è simile anche l'aumento di rischio riportato.

Gli studi riportano anche un'associazione tra rischio e dose cumulativa. Alcuni riportano un aumento del rischio all'aumentare della durata di trattamento; tuttavia, nonostante la durata media di terapia con cabergolina sia inferiore a quella del pergolide, il rischio risulta comunque maggiore nel gruppo cabergolina.

È stata riportata una possibile reversibilità dei sintomi in caso di sospensione della terapia. Un limite evidenziato nello studio è la mancanza di controllo della variabilità tra cardiologi nel riportare il grado di danno.

Sebbene non siano state osservate associazioni significative al rischio di rigurgito valvolare cardiaco con gli agonisti della dopamina non ergolinici, il risultato dovrebbe essere interpretato con cautela dato il basso numero di pazienti in terapia con agonisti della dopamina non ergolinici considerati nella revisione. Sono evidenti differenze metodologiche tra gli studi, come per esempio il fatto che non sempre è disponibile un ecocardiogramma (in alternativa ci si basa su visita o cateterismo cardiaco). Inoltre, non sempre è disponibile un ecocardiogramma pre-trattamento. Sono evidenti inoltre differenze nel punteggio del danno. L'American Society of Echocardiography stabilisce un punteggio per la valutazione del rigurgito valvolare che va da 0 a 4, ovvero, rispettivamente, assente, tracce, lieve, moderato, severo. Alcuni gruppi, però, lo interpretano diversamente.

Uno studio in doppio cieco *crossover* ha valutato l'efficacia dell'amantadina sul rischio di gioco d'azzardo patologico (PG) o la sua non influenza nel causare ludopatia rispetto ad altri agonisti della dopamina<sup>6</sup>. Sono stati inclusi pazienti con malattia di Parkinson diagnosticata secondo i criteri della UK Brain Bank, ludopatia grave identificata negli ultimi dieci mesi, diagnosticata secondo i criteri del DSM IV e la South Oaks Gambling Scale (SOGS), non migliorata dalla riduzione o sospensione degli agonisti della dopamina o da strategie comportamentali. I pazienti inclusi sono stati selezionati da una coorte di 1.096 pazienti con malattia di Parkinson seguiti in un centro specializzato ed esaminati secondo la Gambling Symptom Assessment Scale (G-SAS) e la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale II (Y-BOCS II). Sono stati esclusi pazienti con episodi maniacali o disordini bipolarari,

pazienti trattati con antipsicotici o anticolinergici o precedentemente esposti ad amantadina. Sono stati inclusi solamente 17 pazienti (13 maschi-4 femmine; età media 61,0±1,6 con range 53-74; H&Y 1,9±0,2 con range 1-3, UPDRS-IV 4,2±1,5, SOGS II 15,1±2,3, G-SAS 30,9±0,7, Y-BOCS II 28,0±0,6).

I pazienti sono stati assegnati al trattamento con amantadina 200 mg/dì o a placebo, con un successivo follow up in aperto. L'amantadina è stata somministrata come terapia aggiuntiva ai trattamenti antiparkinsoniani, cioè in monoterapia con agonisti della dopamina (n=4 pazienti), monoterapia con L-dopa (n=4 pazienti), terapia combinata con L-dopa e agonisti della dopamina (n=9 pazienti), entacapone (n=7 pazienti) o rasagilina, che sono rimasti immutati durante tutta la durata dello studio. Lo studio è stato disegnato in quattro settimane per il *baseline*, otto settimane di trattamento con amantadina o placebo, una settimana di *washout* e quattro settimane di follow up. Le valutazioni sono state eseguite nelle quattro settimane di *baseline* (*run-in*), due volte durante le quattro settimane di trattamenti in cui solo 12 pazienti hanno ricevuto amantadina. Durante il periodo *crossover* le valutazioni sono state eseguite dopo due settimane di trattamento, alla fine della settimana di *washout* e dopo due settimane di trattamento (primo braccio *crossover*). Il trattamento attivo è stato iniziato a una dose di 50 mg due volte al giorno per due giorni, aumentata a 100 mg due volte al giorno per le seguenti due settimane, ed è stato sospeso in due giorni (50 mg due volte al giorno) al termine della prima settimana di *washout*. Dei pazienti inizialmente arruolati, cinque, tutti con amantadina, hanno interrotto lo studio a causa di effetti avversi (confusione, ipotensione ortostatica, insonnia, allucinazioni). Come misure di *outcome* principali sono stati utilizzati i punteggi UPDRS e, per valutare la ludopatia, i punteggi Gambling Symptom Assessment Scale (G-SAS), Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) per il gioco d'azzardo e diari giornalieri compilati dai pazienti e controllati con i *caregiver*, con il resoconto del tempo passato a giocare e del costo del gioco per ogni giorno della settimana. Il tipo di gioco osservato consisteva in tutti i casi in lotterie "gratta e vinci", con sei pazienti che utilizzavano anche *slot machine*. In sette pazienti l'amantadina ha risolto il gioco patologico e abolito le spese quotidiane, in cinque pazienti ha ridotto i punteggi G-SAS e Y-BOCS, le spese quotidiane del 75-90% e il tempo passato a giocare. L'effetto è risultato visibile dal giorno due al quattro. Nel gruppo placebo i punteggi G-SAS e Y-BOCS sono rimasti invariati rispetto al *baseline* mentre si sono ridotti dell'80% nel gruppo amantadina dopo due settimane di trattamento. Le differenze tra i gruppi nello studio *crossover* sono risultate statisticamente significative (G-SAS: F=522,9; p<0,001; Y-BOCS: F=698,2; p<0,001) indipendentemente dall'inclusione o meno dei *drop-out*. È stata rilevata una riduzione dei punteggi G-SAS p<0,001) e Y-BOCS (p<0,001) in entrambe le valutazioni dello studio aperto nei sette pazienti trattati con placebo nella seconda fase *crossover*. La sperimentazione è stata condotta su una popolazione poco numerosa e risulta attinente al quesito se interpretata come amantadina vs altri gli agonisti della dopamina, non precisamente ergolinici vs non ergolinici.

È stato effettuato uno studio di coorte retrospettivo per valutare l'efficacia e la tollerabilità sia in monoterapia sia in terapia combinata dell'agonista della dopamina non ergolinico ropinirolo (RPN) in pazienti con malattia di Parkinson. Sono stati identificati 643 pazienti ambulatoriali in trattamento con il farmaco<sup>7</sup>. Di questi, ne sono stati selezionati casualmente 423 trattati con ropinirolo nei precedenti 18 mesi. L'*endpoint* primario considerato è stato la



percentuale di pazienti rimasti in trattamento durante il periodo di studio (*maintenance*), gli eventi avversi riportati, l'eventuale sospensione del trattamento (*tollerabilità*), la variazione della gravità del sintomo come definito dai punteggi Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) (*efficacia*), e la dose media di ropinirolo dall'inizio alla fine dello studio. I pazienti sono stati seguiti per un periodo di follow up di 12,8 mesi. Sono stati inclusi 417 pazienti, 100 con ropinirolo (età media 64,6; H&Y 36,8% I 45,2% II 17,8% III; fluttuazioni motorie 13,8%; discinesie 7%); 317 con ropinirolo e altre terapie (età media 69,9; H&Y 4% I 36,3% II 40,7% III 16,1% IV 2,7% V; fluttuazioni motorie 55,9%; discinesie 37%). Il 24% dei pazienti è stato esposto a ropinirolo in monoterapia, il 76% a ropinirolo in terapia combinata con altri farmaci. La dose media di mantenimento è risultata  $9,54 \pm 5,34$  mg/di. In un totale di 423 pazienti sono state osservate 189 reazioni avverse in 121 pazienti (28,6%). Sono state osservate differenze statisticamente significative tra pazienti trattati con ropinirolo in monoterapia e pazienti trattati con ropinirolo in combinazione con altri farmaci. La frequenza di eventi avversi è risultata simile tra i due gruppi eccetto per discinesie (5,9% del campione totale), 24 dei 25 pazienti che hanno presentato discinesia erano in terapia combinata con L-dopa. La percentuale di pazienti in terapia combinata che ha ottenuto il maggiore miglioramento clinico dei sintomi al termine del periodo di osservazione è risultata dell'83,5% rispetto al 77,02% dei pazienti in monoterapia ( $p=0,0009$ ). Gli effetti avversi osservati più frequentemente sono risultati essere la sonnolenza e la sedazione (9,2%), disturbi gastrointestinali (6,9%), aumento delle discinesie (5,9%) e ipotensione ortostatica (3,8%). Nessun paziente ha presentato gioco d'azzardo patologico, comportamento sessuale compulsivo, allucinazioni, colpi di sonno e fibrosi valvolare, retro peritoneale, pleurica o pericardica durante il periodo di studio. Altri effetti avversi osservati in percentuali inferiori al 3% sono stati la perdita di peso (0,2%), reazioni cutanee (0,7%), alterazioni della minzione (0,2%), aumento della libido (0,5%), aumento (0,5%) o riduzione (0,7%) della durata del sonno. Si sono verificati solo cinque casi di effetti collaterali di forte intensità (1,18%), cioè eccessiva sedazione in due casi, astenia, nausea e vomito, e aumento delle discinesie in un caso. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i pazienti in monoterapia e quelli in terapia combinata in relazione al dosaggio dei farmaci. La percentuale di pazienti che hanno sospeso il trattamento a causa di eventi avversi è risultata maggiore nei pazienti che ricevevano dosi minori di 12 mg/di, rispetto ai pazienti che ricevevano dosi maggiori di 12 mg/di. Tra i pazienti che hanno ricevuto meno di 12 mg/di ( $n=250$  pazienti) di ropinirolo, 18 (7,2%) hanno sospeso la cura a causa di eventi avversi e solo 3 (1,9%) dei 159 pazienti che hanno ricevuto dosi maggiori hanno sospeso il trattamento. Quindi, è stata osservata un'incidenza significativamente maggiore di eventi avversi in pazienti trattati con dosi minori di ropinirolo (7,2% vs 1,9%). Il 14,4% (61) dei pazienti ha sospeso il trattamento durante il periodo di osservazione. I principali motivi di sospensione della terapia sono stati la mancanza di efficacia ( $n=9$ ; 2,1%), insorgenza di eventi avversi ( $n=25$ ; 5,9%), desiderio di provare altri farmaci ( $n=8$ ; 1,9%), altre ragioni ( $n=19$ ; 4,5%). In entrambi i gruppi (monoterapia e terapia combinata) il ropinirolo si è mostrato efficace. L'85,6% dei pazienti ( $n=362$ ; IC 95%: 81,9-88,8%) ha continuato il trattamento fino alla fine del periodo di osservazione, l'83,6% dei pazienti ha riportato un miglioramento durante il trattamento con ropinirolo. Secondo la valutazione del neurologo il miglioramento è stato ottenuto nell'81,5% dei pazienti. Non sono state osservate differenze significative tra il beneficio riportato dai pazienti

e la valutazione del neurologo. Il livello di concordanza è risultato molto alto (Kappa index: 0,8019). Il tempo richiesto in media per ottenere un controllo adeguato dei sintomi è risultato di tre mesi. Alla fine del periodo di osservazione è stato rilevato un miglioramento clinico, misurato dal neurologo utilizzando la scala CGI-I, nell'80% dei pazienti. La percentuale di pazienti che hanno ottenuto il maggior miglioramento (al momento di maggiore risposta?) e la percentuale al termine del periodo di osservazione è: in monoterapia dell'86,6% rispetto all'89,69% ( $p=0,1797$ ), e in terapia combinata dell'83,50% rispetto al 77,02% ( $p=0,0009$ ). È stato riportato un peggioramento dei sintomi clinici in 64 pazienti, in 18 casi probabilmente legato ad aumento delle discinesie e a un peggioramento della malattia.

Uno studio trasversale si è proposto di stimare la prevalenza e le caratteristiche cliniche di quattro disturbi del controllo degli impulsi in pazienti con malattia di Parkinson ed esaminarne l'associazione con terapie sostitutive con agonisti della dopamina<sup>8</sup>. Sono stati inclusi 3.090 pazienti (1.981 maschi-1.109 femmine; età compresa tra 30 e 75 anni) con malattia di Parkinson provenienti da 46 centri specialistici di USA e Canada. Sono stati inclusi solo pazienti in terapia con un farmaco antiparkinsoniano per almeno un anno che hanno mostrato una risposta documentata, e in cui il trattamento con agonisti della dopamina non era stato iniziato o terminato nei sei mesi precedenti alla valutazione. Sono state ammesse variazioni con altri farmaci nei sei mesi precedenti. È stata condotta una intervista semistrutturata secondo criteri diagnostici definiti per identificare la frequenza di sintomi presenti, o comunque insorti nei precedenti sei mesi, di quattro disturbi del controllo degli impulsi (gioco d'azzardo problematico o patologico, comportamento sessuale compulsivo, acquisti compulsivi, *binge eating*) in pazienti con malattia di Parkinson in trattamento. La selezione dei partecipanti è stata effettuata nell'ambito di un ricovero di mezza giornata da un membro dello staff della clinica non al corrente di eventuali disturbi del controllo degli impulsi e della terapia del paziente. Come misure di valutazione sono stati utilizzati i punteggi Massachusetts Gambling Screen (MAGS) per il gioco d'azzardo patologico, Minnesota Impulsive Disorders Interview 10 per lo shopping e il comportamento sessuale compulsivo, DSM IV per i disturbi compulsivi della sfera alimentare. Quasi tutti i pazienti ( $n=3.031$ , 98,1%) erano in terapia con L-dopa o un agonista della dopamina, 2/3 ( $n=2.040$ , 66,0%) erano in terapia con uno o più agonisti della dopamina, l'86,8% ( $n=2.682$ ) con L-dopa, incluso un 37% ( $n=991$ ) che non assumeva agonisti della dopamina. Una piccola percentuale di pazienti ( $n=59$ , 1,9%) dei pazienti non era in terapia né con agonisti della dopamina né con L-dopa: di questi 35 erano in terapia con un MAO B inibitore, 20 con amantadina, nonve con anticolinergici. Nei pazienti in trattamento con agonisti della dopamina, la dose media giornaliera e la dose giornaliera equivalente di levodopa (LEDD) sono risultate rispettivamente: 3,1 mg (DS=1,7 mg) e 306,9 mg (DS=168,2 mg) di pramipexolo, 11,1 mg (DS=6,6 mg) e 277,9 mg (SD 164,9 mg) di ropinirolo e 2,9 mg (DS=1,7 mg) e 286,6 mg (DS=169,3mg) di pergolide. I pazienti in trattamento con pramipexolo hanno mostrato un LEDD maggiore degli agonisti della dopamina rispetto a quelli in trattamento con ropinirolo ( $p=0,001$ ). Nel 13,6% dei pazienti è stato identificato un disturbo del controllo degli impulsi (gioco d'azzardo patologico 5,0%, comportamento sessuale compulsivo 3,5%, shopping compulsivo 5,7%, *binge eating* 4,3%), mentre nel 3,9% dei pazienti sono stati riscontrati due o più di questi disturbi. L'incidenza di disturbi del controllo degli impulsi è risultata maggiore nei pazienti trattati con agonisti della dopamina rispetto ai soggetti non

in trattamento con questi farmaci (17,1% vs 6,9%; OR=2,72; IC 95%: 2,08-3,54; p=0,001). È stato identificato uno di questi disturbi nel 17,7% dei pazienti in trattamento sia con agonisti della dopamina sia con L-dopa, nel 14% dei pazienti in trattamento con agonisti della dopamina senza L-dopa e nel 7,2% dei pazienti in trattamento con L-dopa senza agonisti della dopamina. L'analisi multivariata ha mostrato maggiore rischio di sviluppare un disturbo del controllo degli impulsi nei pazienti trattati con agonisti della dopamina rispetto a quelli trattati con L-dopa senza agonisti della dopamina (OR=2,60; IC 95%: 1,97-3,43; p=0,001). I pazienti trattati con la combinazione degli agonisti della dopamina e L-dopa, confrontati con i pazienti trattati solo con agonisti della dopamina, hanno mostrato un maggior rischio di sviluppare questi disturbi (OR=1,42; IC 95%: 1,02-1,98; p=0,001). Dei 59 pazienti non in trattamento né con agonisti della dopamina né con L-dopa, solo un paziente ha mostrato un disturbo del controllo degli impulsi (1,7%). La frequenza di disturbi del controllo degli impulsi è risultata simile nei pazienti trattati con pramipexolo e in quelli trattati con ropinirolo (17,7% vs 15,5%; OR=1,22; IC 95%: 0,94-1,57; p=0,14). Fare uso di L-dopa, vivere negli USA, avere un'età <65 anni, essere nubile/celibe, avere abitudine al fumo e una storia familiare di gioco d'azzardo sono risultate variabili addizionali indipendenti associate a questi disturbi. Il trattamento con agonisti della dopamina in pazienti con malattia di Parkinson è risultato associato a un rischio da 2 a 3,5 volte maggiore di andare incontro a questi problemi. Le associazioni evidenziate mostrano quindi una relazione di classe farmacologica tra gli agonisti della dopamina e i disturbi del controllo degli impulsi nella malattia di Parkinson. L'associazione di altre variabili demografiche e cliniche all'insorgenza di disturbi del controllo degli impulsi suggerisce una relazione complessa che richiede addizionali indagini per ottimizzare prevenzione e strategie di trattamento.

2+

In uno studio osservazionale si è indagato il rischio di insufficienza cardiaca associato con l'uso degli agonisti della dopamina nei pazienti con malattia di Parkinson<sup>9</sup>. Le fonti dei dati di questo studio sono stati quattro diversi *database* sanitari basati sulla popolazione del Regno Unito, Italia e Paesi Bassi. È stato condotto uno studio caso-controllo nidificato (*nested*) all'interno di una coorte di pazienti con malattia di Parkinson che da poco avevano iniziato ad assumere un agonista della dopamina o L-dopa. Casi di insufficienza cardiaca sono stati identificati e convalidati utilizzando i criteri di Framingham. Controlli sono stati appaiati ai casi in base a età, sesso e *database*. Per stimare il rischio di una nuova diagnosi di insufficienza cardiaca con agonisti della dopamina ergolinici e non ergolinici, rispetto alla L-dopa, odds ratio e intervalli di confidenza del 95% sono stati calcolati mediante regressione logistica condizionale. Nella coorte di 25.459 pazienti con malattia di Parkinson (n=11.151 nuovi assuntori degli agonisti della dopamina, n=14.308 nuovi assuntori di L-dopa), sono stati identificati 518 casi incidenti di insufficienza cardiaca durante il follow up. Rispetto alla L-dopa, nessun aumento del rischio di insufficienza cardiaca è stato trovato per gli agonisti della dopamina di tipo ergolinico (OR=1,03; IC 95%: 0,69-1,55). Tra gli agonisti della dopamina non ergolinici, solo il pramipexolo è stato associato con un aumentato rischio di insufficienza cardiaca (OR=1,61; IC 95%: 1,09-2,38), soprattutto nei primi tre mesi di terapia (OR=3,06; IC 95%: 1,74-5,39) e nei pazienti di età compresa tra 80 anni e più anziani (OR=3,30; IC 95%: 1,62-7,13).

I risultati di questo studio indicano che gli agonisti della dopamina di tipo ergolinico non sono associati a un aumentato rischio di infarto. Tra gli agonisti della dopamina non

**2-** ergolinici, si è osservata un'associazione statisticamente significativa tra uso di pramipexolo e insufficienza cardiaca, soprattutto durante i primi mesi di terapia e nei pazienti molto anziani.

In un altro studio osservazionale condotto su 26.814 utilizzatori di farmaci antiparkinsoniani sono stati rilevati durante il follow up 783 nuovi casi di insufficienza cardiaca. L'incidenza di insufficienza cardiaca era associata con il corrente uso di agonisti della dopamina (RR=1,58; IC 95%: 1,26-1,96), in particolare con pramipexolo (RR=1,86; IC 95%: 1,21-2,85) e la cabergolina (RR=2,07; IC 95%: 1,39-3,07). L'incremento non era significativo per il ropinirolo e la pergolide<sup>10</sup>.

**2-** In uno studio caso-controllo condotto all'interno di una coorte di assuntori di farmaci antiparkinsoniani sono stati identificati 542 casi con eventi ischemici e 2.155 controlli. Si è rilevato che gli agonisti della dopamina non sono associati sia complessivamente (OR=1,19; IC 95%: 0,95-1,49) sia nei due sottogruppi ergolinici (OR=1,22; IC 95%: 0,93-1,60) e non ergolinici (OR=1,15; IC 95%: 0,83-1,57) a un evento ischemico che abbia richiesto il ricovero in ospedale<sup>11</sup>.

**2+** Infine in un altro studio caso-controllo<sup>12</sup> condotto in una coorte di pazienti parkinsoniani composta da 7.893 utilizzatori di agonisti della dopamina e 11.766 di L-dopa in cui sono stati identificati 85 casi incidenti di insufficienza cardiaca valvolare e 9.178 controlli è stato rilevato un rischio per gli agonisti della dopamina di tipo ergolinico (OR=3,82; IC 95%: 2,14-6,81) ma non per quelli non ergolinici (OR=1,20; IC 95%: 0,63-2,29).

## Sintesi delle prove

Gli articoli selezionati consentono di caratterizzare e definire in modo più accurato il profilo di rischio dei farmaci antiparkinsoniani in relazione soprattutto ai possibili effetti fibrotici, ai disturbi del controllo degli impulsi e ai disturbi del sonno. Tali prove si sono concretizzate nelle decisioni delle Autorità regolatorie del farmaco sia per quanto riguarda gli effetti fibrotici sia nelle modifiche della scheda tecnica degli agonisti della dopamina per gli altri eventi avversi. L'insieme delle raccomandazioni formulate in questa linea guida su questo specifico tema evidenziano la necessità di un costante e attento monitoraggio di possibili eventi avversi associati all'uso di farmaci antiparkinsoniani, al fine di migliorare nella pratica clinica corrente, in una valutazione complessiva del profilo rischio-beneficio, l'appropriatezza prescrittiva.

## Raccomandazioni

**A** Gli agonisti della dopamina ergolinici non devono essere utilizzati come trattamento di prima linea per la malattia di Parkinson. Il pramipexolo dovrebbe essere impiegato con cautela nei pazienti cardiopatici e in età avanzata. Qualora si utilizzasse un agonista della dopamina ergolinico i pazienti dovrebbero essere sottoposti a:

- monitoraggio ecografico all'inizio della terapia e controlli regolari durante tutto il periodo di trattamento per identificare eventuali anomalie cardiache;
- indagini di laboratorio (per esempio velocità di eritrosedimentazione, creatininemia) e radiologiche

**A** (per esempio RX torace) all'inizio della terapia e con regolari follow up per identificare l'eventuale comparsa di fibrosi pleurica, pericardica e retroperitoneale.

**A** I pazienti devono essere informati della possibilità che gli agonisti della dopamina si associno a disturbi del controllo degli impulsi ed eccessiva sonnolenza diurna e dovrebbero essere informati riguardo le conseguenze per la guida o l'utilizzo di macchinari.

**GPP** I pazienti in terapia con L-dopa o apomorfina intermittente devono essere sorvegliati per il rischio di sindrome da disregolazione dopaminergica.

**GPP** I pazienti in terapia con L-dopa e/o agonisti della dopamina devono essere sorvegliati per il rischio di sindrome da astinenza da dopamina.

**GPP** Gli operatori sanitari devono informare i pazienti con malattia di Parkinson in trattamento con agonisti della dopamina riguardo i disturbi del controllo degli impulsi e l'eccessiva sonnolenza diurna.

**GPP** I pazienti con malattia di Parkinson sottoposti e non a trattamento con L-dopa devono essere sorvegliati per il rischio di melanoma.

## Raccomandazione per la ricerca

I disturbi del controllo degli impulsi nella malattia di Parkinson richiedono la conduzione di studi sperimentali e osservazionali per identificare le migliori strategie terapeutiche possibili. Inoltre appare necessaria l'adozione di strumenti validati per la corretta identificazione del fenomeno nella popolazione generale dei pazienti affetti da malattia di Parkinson. In tal senso il Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS) dovrebbe essere tradotto e validato in Italia. Ulteriori studi sono necessari per verificare la possibile associazione tra agonisti della dopamina non ergolinici e insufficienza cardiaca.

## Bibliografia

1. Antonini A et al. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Safety* 2009; 32: 475-88.
2. Baker WL et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Park Rel Disord* 2009; 15: 287-294.
3. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 2010; 33: 147-161.
4. Placidi F et al. Sleep-wake cycle and effects of cabergoline monotherapy in de novo Parkinson's disease patients. An ambulatory polysomnographic study. *J Neurol* 2008; 255: 1032-7.
5. Steiger M et al. Risk of valvular heart disease associated with the use of dopamine agonists in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neur Transm* 2009; 116: 179-91.
6. Thomas A et al. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol* 2010; 68: 400-4.
7. Valdeoriola F et al. A multicentre retrospective study of the clinical use of ropinirole in the treatment of Parkinson's disease: the ROPI-PARK study. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 742-7.

8. Weintraub D et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a trasversale study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589-95.
9. Mokhles MM et al. The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson's disease. *Pharmacol Res* 2012; 65: 358-64.
10. Renoux C et al. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 34-41.
11. Arbouw MEL et al. Dopamine agonists and ischemic complications in Parkinson's disease: a nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 83-88.
12. Trifirò G et al. Risk of cardiac valve regurgitation with dopamine agonist use in Parkinson's disease and hyperprolactinaemia, a multi-country, nested case-control study. *Drug Saf* 2012; 35: 159-171.

• **Quesito 13** • In pazienti con malattia di Parkinson sottoposti a monoterapia non-L-dopa nelle fasi iniziali della malattia, quali sintomi suggeriscono l'aggiunta di un ulteriore farmaco (L-dopa)?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	448
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	16
Studi inclusi e valutati	4

## Analisi delle prove

Lo studio MONOCOMB è un trial clinico randomizzato controllato condotto per esaminare l'impatto della monoterapia con selegilina sul tempo di inizio della terapia con L-dopa e, successivamente, per confrontare la progressione di malattia di Parkinson in pazienti trattati con L-dopa e selegilina vs placebo. 157 pazienti sono stati randomizzati a selegilina (10 mg/dì) o placebo fino a necessità di assumere L-dopa<sup>1</sup>. I farmaci sono stati sospesi poi per otto settimane e i pazienti sono stati poi randomizzati a L-dopa più selegilina o placebo. L'*outcome* primario di efficacia per la fase di monoterapia è stato il tempo di introduzione della L-dopa; gli *outcome* primari per la fase di terapia combinata sono stati il tempo di sviluppo di fluttuazioni nella disabilità e il tempo di inserimento di ulteriori trattamenti antiparkinsoniani. La selegilina ha dimostrato di ritardare significativamente il momento in cui si rende necessaria l'introduzione di L-dopa. La selegilina è risultata anche associata a miglioramenti nello stato dei sintomi di malattia di Parkinson e disabilità sulla base di vari indici. Dopo le otto settimane di washout le condizioni cliniche dei pazienti nel gruppo selegilina sono rimaste significativamente migliori rispetto al placebo. I risultati del MONOCOMB, tra gli studi più ampi e di durata più lunga sull'esperienza con monoterapia con selegilina nelle fasi iniziali di malattia di Parkinson, confermano che la selegilina è efficace nel ritardare la progressione di malattia di Parkinson in fase iniziale, che ha capacità di risparmio di L-dopa negli stadi più avanzati e che è ragionevolmente ben tollerata a lungo termine.

In una metanalisi di trial clinici randomizzati controllati sugli agonisti della dopamina

in monoterapia o come terapia aggiuntiva per il trattamento di malattia di Parkinson in fase iniziale è stata condotta una revisione sistematica della letteratura su Medline, EMBASE, CINAHL, Web of Science e il Cochrane Database dal 1990 al 2007, utilizzando i termini MeSH e liberi: *dopamine agonist, bromocriptine, pergolide, cabergoline, lisuride, a-dihydroergocryptine, pramipexole, ropinirole, rotigotine, in combination with Parkinson's, Parkinson's disease, PD*. Sono stati inclusi gli RCT che riportavano dati di efficacia tramite punteggi all'UPDRS, incidenza di *wearing off*, incidenza di discinesia, ritiro a causa di eventi avversi e mortalità. La tollerabilità è stata determinata valutando l'incidenza di eventi avversi comunemente riportati inclusi sonnolenza, vertigini, allucinazioni, nausea, vomito e ipotensione<sup>2</sup>. Per valutare la qualità metodologica dei trial inclusi è stata utilizzata la scala Jadad (uso e metodo di randomizzazione e doppia cecità, descrizione di *withdrawal* e *dropout*). Sono stati combinati i risultati di ogni trial utilizzando metodi metanalitici standard per stimare l'efficacia complessiva del trattamento.

I trial sono stati classificati per trattamenti comparati: agonisti della dopamina vs placebo; agonisti della dopamina vs L-dopa; agonisti della dopamina+L-dopa vs solo L-dopa. Di 678 articoli identificati solo 25 trial sono stati considerati conformi ai criteri di inclusione. Di questi, 14 trial valutano agonisti della dopamina ergolinici e 11 trial valutano agonisti della dopamina non ergolinici. Nello specifico, 10 trial valutano agonisti della dopamina vs placebo, dieci trial valutano agonisti della dopamina vs L-dopa, sei trial valutano la combinazione degli agonisti della dopamina più L-dopa vs solo L-dopa. Le analisi di sensitività e le conclusioni della metanalisi sono rimaste robuste a variazioni metodologiche. Dagli *endpoint* di tollerabilità emerge che l'uso degli agonisti della dopamina è associato a rischi significativamente più alti di insorgenza di sonnolenza, vertigini, allucinazioni e nausea rispetto sia a placebo sia a L-dopa. Gli eventi avversi non sono stati riportati di routine nel confronto tra agonisti della dopamina+L-dopa vs solo L-dopa e per tale motivo è stato possibile condurre solo un'analisi limitata. Nello specifico un solo studio riporta un rischio maggiore di allucinazioni (OR=3,38; IC 95%: 0,59-19,21).

Una metanalisi di 25 trial randomizzati e controllati fornisce prove a sostegno dell'uso degli agonisti della dopamina come potenziali agenti di prima linea in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale. Chiarisce anche le incertezze, incluse quelle sull'efficacia e la sicurezza, riguardo al ruolo di questi farmaci come monoterapia rispetto alla L-dopa per la terapia iniziale. Dimostra che i pazienti che ricevono agonisti della dopamina come monoterapia riportano miglioramenti significativi dei sintomi della malattia di Parkinson (punteggio UPDRS) rispetto a quelli su placebo. Tali benefici devono essere però pesati contro un aumento significativo di abbandono della terapia per eventi avversi e un aumento dell'incidenza di eventi avversi individuali. Sia gli agonisti della dopamina ergolinici sia quelli non ergolinici si sono dimostrati efficaci, ma gli agonisti della dopamina ergolinici sono risultati associati a malattie delle valvole cardiache quindi non devono essere utilizzati se sono disponibili agonisti della dopamina non ergolinici.

Sulla base dei risultati, gli agonisti della dopamina possono essere raccomandati come monoterapia in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale per la loro efficacia e la minore probabilità di sviluppare complicazioni motorie. Qualora il paziente sospendesse la terapia per eventi avversi, può essere utilizzata la L-dopa, data la sua efficacia misurabile e il minor rischio di interruzione ed eventi avversi.



Una revisione Cochrane ha messo a confronto efficacia e sicurezza a lungo termine di MAO-B inibitori rispetto ad altri agenti dopaminergici in malattia di Parkinson in fase iniziale<sup>3</sup>. Sono state effettuate ricerche su diversi database inclusi: Cochrane Register of Controlled Trials, Medline e Embase. Sono stati inclusi tutti gli RCT con confronti tra MAO-B inibitori (selegilina, rasagilina o lazabemide) e altri agenti dopaminergici (L-dopa o agonisti della dopamina) in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale (stadio H&Y 3 o minore, non precedentemente trattati o trattati da meno di 12 mesi) e con un periodo di trattamento e di follow up di almeno un anno.

Gli *outcome* utilizzati per la valutazione dell'efficacia dei MAO-B inibitori sono il numero di pazienti deceduti o disabilitati per qualsiasi causa, il numero di deceduti, la progressione della malattia (in termini di: gravità della malattia di Parkinson, disabilità e QoL; necessità di L-dopa, a quale dose e quanti pazienti; tempo di introduzione di trattamento dopaminergico aggiuntivo con L-dopa o agonisti della dopamina; numero di pazienti con fluttuazioni motorie incluso *wearing off* e distonia al risveglio; numero di pazienti con discinesie).

Gli *outcome* utilizzati per la valutazione della sicurezza dei MAO-B inibitori sono stati invece il numero di pazienti con eventi avversi (nausea, ipotensione posturale e effetti neuropsichiatrici), il numero totale di interruzioni, il numero di interruzioni per eventi avversi. Due revisori hanno selezionato indipendentemente i trial per l'inclusione e ne hanno valutato la qualità metodologica ed estratto i dati. Sono stati inclusi solo due trial con un totale di 593 pazienti. L'età media dei pazienti inclusi è circa 60 anni, la maggioranza dei pazienti è allo stadio I o II Hoehn & Yahr e ci sono leggermente più uomini che donne.

Nel primo studio (Italian PDSG 2001) i pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi: selegilina (fino a 10 mg/di), L-dopa + inibitori della decarbossilasi (fino a 600 mg/di di L-dopa), o agonista della dopamina (bromocriptina fino a 60 mg/di o lisuride fino a 6 mg/di). È stato previsto un follow up di cinque anni, poi esteso a sette, per valutare la mortalità. Il follow up mediano per la maggioranza degli altri *outcome* è stato di 34 mesi.

Nel secondo studio (PARJUPAR 1996) i pazienti sono stati randomizzati a ricevere selegilina 10 mg, bromocriptina fino a un massimo di 30 mg o entrambe. I dati della terapia combinata non sono stati inclusi nella revisione. I pazienti sono stati seguiti per un massimo di tre anni di follow up con una media di durata del follow up di 20 mesi. In entrambi i trial è stata autorizzata l'aggiunta di L-dopa nei gruppi selegilina o agonisti della dopamina se necessario. Come *outcome* primari sono stati considerati lo sviluppo di complicanze motorie (Italian PDSG 2001) e la necessità di L-dopa (PARJUPAR 1996). Un solo studio era in cieco e ha specificato la modalità di randomizzazione (PARJUPAR), mentre nessuno dei due ha utilizzato una vera analisi *intention to treat*. Nello studio italiano 28 pazienti si sono ritirati subito dopo la randomizzazione, non è riportato il motivo del ritiro e sono stati esclusi dall'analisi, altri 16 sono stati persi al follow up per mortalità ma non per altri *outcome*. Nello studio PARJUPAR 26 pazienti sono stati esclusi dall'analisi perché non hanno raggiunto la prima valutazione o non rispettavano i criteri di inclusione e, dal momento che non è chiaro a che gruppo fossero allocati, il numero effettivo di pazienti randomizzati in ogni gruppo non risulta chiaro. Nessuno dei due trial riporta dati sul numero di pazienti deceduti o disabilitati alla fine del follow up. Non sono risultate differenze nel numero di deceduti tra pazienti assegnati a MAO-B inibitori e L-dopa (un trial, n=303, 91% dei pazienti randomizzati, OR=0,96; IC 95%: 0,52-1,76)



né tra MAO-B inibitori e agonisti della dopamina (due trial, n=400, 92% di pazienti randomizzati, OR=1,30; IC 95%: 0,69-2,45). Nessuno dei due trial riporta dati a lungo termine sulla gravità della malattia di Parkinson. Il trial italiano riporta dati di 311 pazienti sulla necessità di terapia aggiuntiva con L-dopa nei gruppi MAO-B inibitori e L-dopa, quelli nel gruppo MAO-B inibitori sono risultati avere più probabilità (63,3% vs 12,8%) di richiedere una terapia aggiuntiva (OR=12,02; IC 95%: 6,78-21,31; p<0,00001). Entrambi i trial riportano il numero di pazienti che hanno richiesto una terapia aggiuntiva alla fine del follow up nei gruppi MAO-B inibitori e agonisti della dopamina. Sono disponibili dati per 401 pazienti, i pazienti con MAO-B inibitori sono risultati avere una maggiore probabilità (63,3% vs 12,8%) di richiedere una terapia aggiuntiva (61,4% vs 42,0%, OR 2,00; IC 95%: 1,05-3,81; p=0,04). Nessuno dei due trial riporta dati sull'utilizzo medio di L-dopa. Il trial italiano riporta, sulla base di 317 pazienti, un tempo medio di aggiunta di L-dopa di 15 mesi nel gruppo MAO-B inibitori e di 30 mesi nel gruppo agonisti della dopamina. Il PARJUPAR riporta, sulla base di 92 pazienti, un tempo medio di 29,5 mesi nel gruppo MAO-B inibitori e 26,4 mesi nel gruppo agonisti della dopamina. Solo il trial italiano riporta dati sul numero di pazienti con fluttuazioni motorie o discinesie e non emergono differenze tra i gruppi alla fine del follow up. Nello studio italiano sono riportate interruzioni significativamente maggiori nel gruppo MAO-B inibitori rispetto a L-dopa (n=332 pazienti; OR=2,39; IC 95%: 1,33-4,30; p=0,003) principalmente per inefficacia della selegilina. Paragonando MAO-B inibitori e agonisti della dopamina i dati di 417 pazienti mostrano interruzioni significativamente minori nel gruppo MAO-B inibitori (OR=0,60; IC 95%: 0,39-0,91; p=0,02). Lo studio italiano non riporta differenze significative nel tasso di interruzioni per eventi avversi tra MAO-B inibitori e L-dopa. Entrambi gli studi riportano meno interruzioni per eventi avversi nel gruppo MAO-B inibitori rispetto agli agonisti della dopamina (OR=0,11; IC 95%: 0,01-0,99; p=0,05). Solo lo studio PARJUPAR riporta dati sul numero di pazienti con eventi avversi e non riporta differenze significative tra i gruppi MAO-B inibitori e agonisti della dopamina.

I MAO-B inibitori rappresentano un'opzione per il trattamento di malattia di Parkinson in fase iniziale. Ritardano la necessità di L-dopa, il che riduce il tasso di fluttuazioni motorie rispetto alla terapia iniziale con L-dopa, anche se potrebbero non essere migliori in questo ruolo degli agonisti della dopamina. Sembrano avere effetti sintomatici più deboli degli agonisti della dopamina, ma con meno effetti collaterali gravi. Quindi sebbene le prove siano insufficienti per elaborare una raccomandazione ferma sull'uso routinario in opposizione ad altri agenti dopaminergici nella malattia di Parkinson in fase iniziale, i clinici possono considerare il loro uso in situazioni in cui ritengono importante ritardare o limitare l'esposizione a L-dopa, per esempio in pazienti giovani, minimizzando gli effetti collaterali.

Uno studio di coorte ha valutato gli *outcome* a lungo termine (follow up di due anni) di soggetti trattati inizialmente con pramipexolo rispetto a quelli trattati inizialmente con L-dopa nel trial CALM-PD<sup>4</sup>. I soggetti del CALM sono 301 pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale (Parkinson idiopatico da meno di sette anni) con necessità di terapia dopaminergica per il trattamento di disabilità emergente. Sono stati esclusi pazienti trattati con L-dopa o un agonista della dopamina nei due mesi precedenti all'arruolamento. Dopo il termine del trial CALM, ai pazienti è stato offerto di entrare nel CALM Cohort study. Di questi, 222 pazienti (n=108 pramipexolo, n=114 L-dopa) sono

stati reclutati nel CALM Cohort, inclusi 158 dei 183 che hanno completato i quattro anni di follow up del CALM-PD trial e 64 dei 118 che si sono ritirati prematuramente dal CALM-PD trial. Nel trial CALM i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a trattamento iniziale con L-dopa (n=150) o con pramipexolo (n=151). È stato concesso di aggiungere L-dopa (*open label*) o altri farmaci antiparkinsoniani in caso di disabilità. I due gruppi della coorte CALM sono paragonabili per la maggioranza delle caratteristiche *baseline* eccetto punteggi più bassi di qualità della vita, più donne e dosaggi iniziali maggiori di farmaci nel gruppo pramipexolo. I pazienti che non sono entrati nello studio di coorte sono più anziani, con malattia più grave e peggiore qualità della vita. L'*outcome* primario dello studio è stata la media ponderata nel tempo dei punteggi di disabilità riferiti dai pazienti negli stati *on* e *off* di risposta e resistenza alle cure misurati tramite la Schwab and England Activities of Daily Living Scale modificata. Sono stati utilizzati metodi diretti e indiretti per ottenere il punteggio. Con il metodo diretto, ai soggetti è stato richiesto di fornire una stima generale del punteggio di disabilità della versione modificata della scala Schwab and England Activities of Daily Living (S/E ADL) nella settimana precedente alla visita. Con il metodo indiretto, è stato chiesto ai pazienti di stimare la proporzione di tempo di veglia in stato *on*, e successivamente di stimare il proprio punteggio S/E ADL nei periodi *on* e *off*. Utilizzando sia disabilità sia stime temporali è stata calcolata una stima pesata dei punteggi della S/E Scale. Il punteggio derivato utilizzando il metodo indiretto è stato utilizzato come variabile di *outcome* primaria. Gli *outcome* secondari hanno incluso complicanze motorie dopaminergiche quali discinesie, *wearing off*, effetti *on-off* e *freezing* (UPDRS parte IV); gravità della malattia (UPDRS parte I, II e III); sonnolenza diurna (Epsworth Sleepiness Scale); edema (due domande: il paziente ha edema? Se sì, interferisce con funzioni e deambulazione?); depressione (Geriatric Depression Rating Scale Short Form); deterioramento cognitivo (MMSE); qualità della vita (Parkinson's Disease Quality-of-Life Scale e EuroQol EQ-5D); farmaci e dosaggi.

La disabilità riportata dai pazienti trattati inizialmente con pramipexolo e successivamente con L-dopa (*open label*) è risultata, sei anni dopo la randomizzazione, simile a quella riportata da pazienti trattati sia inizialmente sia successivamente con L-dopa (*open label*). Alla visita finale, discinesie e *wearing off* sono risultati più comuni nel gruppo L-dopa rispetto al gruppo pramipexolo (discinesie: 36,8% vs 20,4% rispettivamente,  $p=0,004$ ; *wearing off*: 58,8% vs 44,4% rispettivamente,  $p=0,01$ ); il *freezing* dell'andatura è risultato leggermente più comune nel gruppo pramipexolo rispetto al gruppo L-dopa (34,7% vs 26,2%, rispettivamente), ma la differenza non è statisticamente significativa ( $p=0,30$ ). Il gruppo pramipexolo rispetto al gruppo L-dopa tende ad avere una percentuale media più alta di tempo di veglia in stato *on* (media 85,6% DS 21,2% vs 83,9% DS 17,8% rispettivamente;  $p=0,24$ ) e un punteggio medio più basso nella scala Lang-Fahn ADL per la discinesia (1,1 DS 2,9 vs 1,3 DS 3,2 rispettivamente;  $p=0,06$ ), ma le differenze non sono statisticamente significative. Tali differenze possono riflettere in parte la minore incidenza di *wearing off* e discinesie nel gruppo pramipexolo. Solo sette pazienti (n=3 pramipexolo, n=4 L-dopa) hanno riportato discinesie almeno moderatamente disabilitanti, solo dieci pazienti (n=6 pramipexolo, n=4 L-dopa) hanno riportato discinesie dolorose alla visita finale. Le differenze dalla *baseline* nell'UPDRS sono risultate a favore del gruppo L-dopa, ma in misura minore rispetto al trial e la variazione non è risultata statisticamente significativa. Riguardo agli altri *outcome*

il punteggio medio dell'Epworth Sleepiness Scale alla visita finale è risultato significativamente più alto (maggiore sonnolenza) nel gruppo pramipexolo rispetto al gruppo L-dopa (11,3 DS 5,8 vs 8,6 DS 4,7 rispettivamente;  $p=0,001$ ); la percentuale di soggetti con punteggio ESS 10 o maggiore è risultata del 57,4% nel gruppo pramipexolo rispetto al 35,2% nel gruppo L-dopa ( $p=0,002$ ). la prevalenza di edema alla visita finale è risultata maggiore nel gruppo pramipexolo (27,1%) rispetto al gruppo L-dopa (14,4%) ( $p=0,04$ ), ma edemi funzionalmente significativi sono risultati rari in entrambi i gruppi. Stato cognitivo, umore e qualità della vita sono risultati simili nei due gruppi. Differenze persistenti a favore del trattamento iniziale con pramipexolo sono state osservate nei tassi di complicazioni motorie dopaminergiche, con meno sonnolenza grave nel gruppo in trattamento iniziale con L-dopa.

Il fatto che i soggetti del trial non inclusi nella coorte siano più anziani, con malattia più grave e peggiore qualità della vita, suggerisce che i dati ottenuti possono riflettere una visione troppo ottimistica dei pazienti sei anni dopo l'inizio della terapia con L-dopa. I dati sono stati corretti per potenziali *bias* nei confronti tra i due gruppi. Infine i risultati possono non riflettere la pratica clinica effettiva dal momento che i siti di arruolamento sono centri universitari per disturbi motori e il rigore dello studio iniziale può aver influenzato i trattamenti finale e quindi i tratti clinici della malattia. Le differenze osservate a favore del pramipexolo (minori eventi dopaminergici) o della L-dopa (minore sonnolenza e edema) suggeriscono l'importanza di un approccio individuale. Per il lungo termine non ci sono prove forti a favore dell'uno o dell'altro trattamento iniziale.

2-

## Sintesi delle prove

I risultati supportano un uso iniziale degli agonisti della dopamina con la successiva aggiunta di L-dopa quando necessario, o l'uso iniziale di L-dopa con la successiva aggiunta degli agonisti della dopamina invece dell'aumento di dosaggio della L-dopa a seconda delle caratteristiche del paziente. Come per tutte le metanalisi esistono limitazioni e potenziali rischi di *bias*, incluso un potenziale rischio di *bias* di pubblicazione. In sintesi, l'uso degli agonisti della dopamina è un'opzione terapeutica efficace per ridurre i sintomi in malattia di Parkinson in fase iniziale. L'uso degli agonisti della dopamina comporta minori complicanze motorie rispetto alla L-dopa (discinesie, *wearing off*), ma è associato a una maggiore incidenza di abbandono della terapia e comuni eventi avversi. L'uso combinato degli agonisti della dopamina e di L-dopa può risultare vantaggioso rispetto all'aumento della dose di L-dopa in malattia di Parkinson in fase iniziale, strategia che può risultare in minore *wearing off* e minori complicanze motorie. Resta però la necessità di maggiori studi sull'argomento.

I MAO-B inibitori rappresentano un'opzione per il trattamento di malattia di Parkinson in fase iniziale. Ritardano la necessità di L-dopa, il che riduce il tasso di fluttuazioni motorie rispetto alla terapia iniziale con L-dopa, anche se potrebbero non essere migliori in questo ruolo degli agonisti della dopamina. Sembrano avere effetti sintomatici più deboli degli agonisti della dopamina, ma con meno effetti collaterali gravi. Quindi, sebbene le prove siano insufficienti per elaborare una raccomandazione sull'uso routinario in alternativa ad altri agenti dopaminergici nella malattia di Parkinson in fase iniziale, i clinici possono considerare il loro uso in situazioni in cui ritengono importante ritardare o limitare l'esposizione a L-dopa, per esempio in pazienti giovani, minimizzando gli effetti collaterali.

## Raccomandazioni

Non ci sono prove su cui basare una raccomandazione su quando iniziare una seconda terapia in pazienti già trattati in terapia non-L-dopa.

GPP

La decisione di aggiungere L-dopa a una monoterapia non-L-dopa dovrebbe essere presa su base individuale, tenendo in considerazione il livello generale dei sintomi, sia motori sia non motori, del paziente, le sue richieste funzionali e il rischio di eventi avversi. È essenziale un colloquio informativo con il paziente, ed è auspicabile anche un colloquio con gli assistenti e il personale sanitario specializzato in Parkinson con esperienza nella gestione del paziente.

## Bibliografia

1. Palhagen SE, Heinonen E. Use of selegiline as monotherapy and in combination with L-dopa in the management of Parkinson's disease: perspectives from the MONOCOMB study. *Progr Neurotherap Neuropsychopharmacol* 2008; 3: 49-71.
2. Baker WL et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Park Relat Disord* 2009; 15: 287-294.
3. Caslake R et al. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. 2009; 4: CD006661.
4. PSG. Long-term effect of initiating pramipexole vs L-dopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 563-70.

• **Quesito 14** • In pazienti con malattia di Parkinson e complicanze motorie, quali strategie terapeutiche sono efficaci per ridurre tali complicanze e la discinesia, in termini di variazioni di punteggio su scale di valutazione motoria, e per migliorare la qualità della vita?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	843
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	52
Studi inclusi e valutati	17

## Analisi delle prove

### Revisioni sistematiche e metanalisi

In una metanalisi della Cochrane sono state eseguite ricerche della letteratura pubblicata fino alla fine del 2008<sup>1</sup>. L'obiettivo della revisione è stato quello di valutare il profilo rischio-beneficio di tre categorie di farmaci (agonisti della dopamina, MAO-B inibitori, COMT inibitori) come terapia aggiuntiva alla L-dopa in pazienti con malattia di Parkinson

e complicazioni motorie. Sono stati identificati 44 trial clinici per un totale di 8.436 pazienti randomizzati. Rispetto a placebo, la terapia aggiuntiva riduce significativamente il tempo in *off* (-1,05 ore/dì, IC 95%: da -1,19 a -0,90;  $p < 0,00001$ ), la dose di L-dopa necessaria (-55,65 mg/dì, IC 95%: da -62,67 a -48,62;  $p < 0,00001$ ) e migliora i punteggi UPDRS (UPDRS-ADL: -1,31 punti, IC 95%: da -1,62 a -0,99;  $p < 0,00001$ ; UPDRS III: -2,84, IC 95%: da -3,36 a -2,32;  $p < 0,00001$ ; UPDRS totale: -3,26, IC 95%: da -4,52 a -2,00;  $p < 0,00001$ ). Di contro, l'incidenza di discinesia (OR=2,50, IC 95%: 2,21-2,84;  $p < 0,00001$ ) e di altri effetti collaterali, quali stipsi (OR=3,19, IC 95%: 2,17-4,68;  $p < 0,00001$ ), vertigini (OR=1,57, IC 95%: 1,30-1,90;  $p < 0,00001$ ), bocca secca (OR=2,33, IC 95%: 1,22-4,47;  $p = 0,01$ ), allucinazioni (OR=2,16, IC 95%: 1,70-2,74;  $p < 0,00001$ ), ipotensione (OR=1,47, IC 95%: 1,18-1,83;  $p = 0,0007$ ), insonnia (OR=1,38, IC 95%: 1,09-1,74;  $p = 0,007$ ), nausea (OR=1,78, IC 95%: 1,53-2,07;  $p < 0,00001$ ), sonnolenza (OR=1,87, IC 95%: 1,40-2,51;  $p < 0,0001$ ) e vomito (OR=2,56, IC 95%: 1,67-3,93;  $p < 0,0001$ ) risulta aumentare con la terapia aggiuntiva.

Confronti indiretti delle tre classi di farmaci suggeriscono che gli agonisti della dopamina sono più efficaci nel ridurre il tempo in *off* (agonisti della dopamina: -1,54 ore/dì; COMT-I: -0,83 ore/dì; MAO-B-I: -0,93 ore/dì; test per eterogeneità tra classi di farmaci  $p = 0,0003$ ) e dose di L-dopa (agonisti della dopamina: -116 mg/dì; COMT-I: -52 mg/dì; MAO-B-I: -29 mg/dì; test per eterogeneità tra classi di farmaci  $p < 0,00001$ ). Anche i punteggi UPDRS migliorano di più con gli agonisti della dopamina rispetto a COMT o MAO-B inibitori (UPDRS totale per gli agonisti della dopamina: -10,01 punti vs COMT-I: -1,46 vs MAO-B-I: -2,20; test per eterogeneità tra classi di farmaci  $p < 0,00001$ ), anche se l'incidenza di discinesia è maggiore con agonisti della dopamina (OR=2,70) e COMT inibitori (OR 2,50) rispetto a MAO-B inibitori (OR=0,94) (test per eterogeneità tra classi di farmaci  $p = 0,009$ ). Anche se l'aumento generale di incidenza di effetti collaterali è generalmente più marcata con agonisti della dopamina (OR=1,52) e COMT inibitori (OR 2,0) rispetto a MAO-B inibitori (OR=1,32), l'eterogeneità tra classi di farmaci ha una significatività solo *borderline* ( $p = 0,07$ ).

In una revisione sistematica di studi clinici sull'uso degli agonisti della dopamina in monoterapia o in aggiunta alla L-dopa in pazienti con malattia di Parkinson l'*outcome* primario considerato è stato la valutazione della qualità della vita<sup>2</sup>. Sono stati inclusi 18 articoli. Sono stati inclusi dieci RCT (livello I di evidenza) con almeno 30 pazienti per gruppo e almeno tre mesi di follow up con pramipexolo<sup>6</sup>, cabergolina<sup>1</sup>, ropinirolo a rilascio prolungato<sup>1</sup>, pergolide<sup>1</sup> e rotigotina<sup>1</sup>. Solo in cinque dei 18 studi inclusi è stato possibile quantificare l'effetto della terapia sulla qualità della vita. Nessuno degli studi fornisce i risultati in termini di variazione relativa (*relative change*, RC) o di dimensione dell'effetto (*effect size*, ES). Solo quattro studi (due di livello I e due di livello III) forniscono dati sufficienti a calcolare questi parametri. In uno studio di livello I pergolide vs tolcapone come terapia aggiuntiva a L-dopa in pazienti con fluttuazioni, a tre mesi di follow up i pazienti in tolcapone hanno mostrato maggiore miglioramento rispetto a quelli con pergolide alla scala HRQoL (RC 22,6% vs 20,3%; ES 0,32 vs 0,28) e ai punteggi PDQ-39 ( $p = 0,005$ ; RC 15,7 vs 10,3; ES 0,59 vs 0,35). Da uno studio di livello I che confronta l'efficacia e tollerabilità di cabergolina rispetto a entacapone in pazienti con *wearing off* risulta che entrambi i farmaci migliorano significativamente i punteggi HRQoL. La differenza tra i due non è significativa. Nello stesso studio, i punteggi PDQ-39 mostrano una variazione relativa (22,5% vs 12%) e una dimensione dell'effetto

1+

(0,50 vs 0,23) a favore della cabergolina a tre mesi di follow up. Uno studio di livello III che esamina l'efficacia di alte dosi di cabergolina usando come *outcome* i punteggi PDQ-39 ha mostrato un miglioramento del 15,6% nei punteggi HRQoL, con dimensione dell'effetto di 0,51 a 4,5 mesi di follow up. Un altro studio di livello III che valutava l'effetto del passaggio da un giorno all'altro da un altro agonista della dopamina a cabergolina, ha mostrato un miglioramento significativo dei punteggi PDQ-8 ( $p < 0,0001$ ), con variazione relativa del 25,6% a tre mesi di follow up. Infine, uno studio di livello III che valuta l'effetto del pramipexolo sulle complicanze motorie come terapia aggiuntiva a L-dopa ha mostrato un miglioramento del 19% sulla scala HRQoL (PDQ-39), con dimensione dell'effetto di 1,2.

1-

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura sull'uso della rotigotina nella malattia di Parkinson<sup>3</sup>. Sono stati condotti due studi della durata maggiore di sei mesi che hanno dimostrato come la rotigotina riduce la durata del tempo *off* nei pazienti con malattia di Parkinson avanzata. Nello studio PREFER rotigotina è superiore al placebo nel ridurre il tempo *off* senza aumentare in modo significativo il tempo *on* con discinesie invalidanti, mentre nello studio CLEOPATRA- PD rotigotina ha un effetto simile a quello del comparatore attivo pramipexolo e migliore del placebo. La proporzione di *responders* (riduzione > del 30% del tempo *off*) era 60, 67, e 35% per i gruppi rotigotina, pramipexolo, e placebo rispettivamente.

1-

In un'analisi cumulativa della fase<sup>4</sup> in aperto di tre RCT sull'uso dell'entacapone in pazienti con malattia di Parkinson e *wearing off* i pazienti in trattamento precoce con entacapone hanno mostrato un miglioramento di 1,66 punti all'UPDRS III ( $p < 0,05$ ) dopo cinque anni di trattamento, rispetto ai pazienti in trattamento tardivo. L'analisi è stata condotta su 484 pazienti, ovvero il 70% (70% dei trattati con entacapone e 75% dei trattati con placebo) dei pazienti arruolati nei tre trial ( $n=677$ ). Infatti i due gruppi di pazienti inclusi nell'analisi raggruppati sono diversi per durata di malattia ( $9,1 \pm 4,6$  *early start* vs  $10,9 \pm 5,4$  *delayed start*) e durata di trattamento ( $7,7 \pm 4,3$  *early start* vs  $8,8 \pm 4,9$  *delayed start*). Non può essere escluso un *bias* di selezione dei pazienti inclusi nella fase *open label*, dal momento che è possibile ipotizzare che solo i pazienti che hanno mostrato una buona risposta e tolleranza all'entacapone abbiano preso parte allo studio successivo.

1-

## RCT

È stato effettuato un trial controllato e randomizzato, in doppio cieco e a doppia simulazione (*double dummy*), parallelo su 221 pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato<sup>5</sup>. I pazienti sono stati randomizzati a trattamento con melevodopa/carbidopa (MC) o a trattamento con L-dopa/carbidopa (LC) per 12 settimane per valutare la riduzione giornaliera del tempo in stato *off*. La variazione media del tempo giornaliero in *off* è risultata -39,4 minuti (IC 95%: da -67,08 a -11,73) nel gruppo MC e 13,5 minuti (IC 95%: da -36,19 a +43,26) nel gruppo LC. Non è emersa alcuna differenza significativa tra gruppi (analisi ITT,  $p=0,07$ ). L'analisi intra gruppo ha mostrato una riduzione significativa del tempo in *off* rispetto a *baseline* ( $p=0,0055$ ) nel gruppo MC, mentre il tempo in *off* è rimasto invariato ( $p=0,86$ ) rispetto a *baseline* nel gruppo LC. La differenza tra gruppi non è risultata significativa nemmeno con l'analisi per protocol (PP) ( $p=0,072$ ). All'analisi intra gruppo, la differenza media aggiustata del tempo giornaliero in *off* è risultata di -43,76 minuti (IC 95%: da -73,99 a -13,53;  $p=0,0048$ ) nel gruppo MC e di +2,4 minuti (IC 95%: -39,36 a 44,17;



$p=0,91$ ) nel gruppo LC. La proporzione di pazienti che ha riportato almeno un evento avverso è del 46,9% nel gruppo MC e del 42,2% nel gruppo LC. Gli eventi avversi certamente, probabilmente o possibilmente correlati al farmaco sono risultati più frequenti nel gruppo MC, ma la differenza non è statisticamente significativa (52/149 34,90% nel gruppo MC e 18/71 25,35% nel gruppo LC). La proporzione di pazienti che hanno sospeso il trattamento per eventi avversi non differisce tra gruppi: 16 pazienti (10,7%) nel gruppo MC e otto pazienti (11,3%) nel gruppo LC. Le interruzioni per eventi avversi gravi sono state poche ed equamente distribuite tra gruppi: due pazienti (1,3%) nel gruppo MC e un paziente (1,4%) nel gruppo LC. Quattro pazienti (5,6%) nel gruppo LC e due pazienti (1,3%) nel gruppo MC hanno abbandonato lo studio per aumento del tempo *off* e peggioramento di malattia di Parkinson. Otto pazienti hanno riportato eventi avversi gravi: quattro (2,7%) nel gruppo MC e quattro (5,6%) nel gruppo LC. Non sono riportati decessi nel periodo di studio e solo un evento avverso grave nel gruppo MC (grave stato confusionale) è stato considerato correlato al farmaco. I parametri vitali e i valori di laboratorio non hanno mostrato variazioni al termine di entrambe le terapie.

Un RCT di 12 settimane si è proposto l'obiettivo di valutare l'uso di due dosaggi di istradefillina, un antagonista recettoriale dell'adenosina, a 20 mg e 40 mg, rispetto al placebo in pazienti con malattia di Parkinson e complicazioni motorie<sup>6</sup>. Sono stati inclusi nello studio 363 pazienti, di cui 119 sono stati randomizzati a 20 mg, 125 a 40 mg e 119 a placebo. L'*endpoint* primario è stato definito come tempo giornaliero in *off*, mentre come *endpoint* secondario è stato considerato il punteggio UPDRS III. Nei gruppi trattati con istradefillina è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del tempo in *off*, rispettivamente di 1,31 ore nel gruppo trattato con 20 mg e di 1,58 ore in quello trattato con 40 mg, rispetto alla riduzione di 0.66 ore nel gruppo placebo. Nei gruppi trattati con istradefillina è stata osservata anche una riduzione statisticamente significativa di due punti del punteggio UPDRS III rispetto al gruppo placebo.

L'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento (TEAE) è risultata del 58,0% nel gruppo placebo (PL), del 59,3% nel gruppo istradefillina 20 mg/di (IS20) e del 59,2% nel gruppo istradefillina 40 mg/di (IS40). Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati rinofaringite (PL: 4,2% 5/119, IS20: 5,9% 7/118, IS40: 8,8% 11/125). Il 2,5% (3/119) dei pazienti assegnati a placebo, l'8,5% (10/118) dei pazienti con istradefillina 20 mg e il 6,4% (8/125) in istradefillina 40 mg hanno riportato discinesia come evento avverso correlato al trattamento. Non sono riportati decessi nel periodo dello studio. Hanno riportato eventi avversi gravi: due soggetti del gruppo placebo (tre eventi: trauma cranico esterno, aumento di CPK e attacco ischemico transitorio), tre pazienti in istradefillina 20 mg/di (quattro eventi: peggioramento di lombalgia e frattura da compressione alla L2, contusione sistemica da caduta, ulcere gastriche multiple), e sei pazienti in istradefillina 40 mg/di (otto eventi: enfisema, aumento di CK e disturbi dei nervi periferici degli arti superiori, tosse, ipertensione, colecistite, e depressione aggravata da manie persecutorie). Non sono risultate differenze significative tra gruppo placebo e gruppi istradefillina per eventi avversi dovuti al trattamento.

Un RCT di 12 settimane, in doppio cieco, ha esaminato l'uso di 20 mg di istradefillina vs placebo in aggiunta al trattamento con L-dopa in pazienti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie<sup>7</sup>. Sono stati inclusi 231 pazienti, di cui 116 sono stati randomizzati al trattamento con istradefillina, 115 al placebo. Il gruppo trattato con istradefillina ha

1+

1-

1- mostrato una riduzione del tempo in *off* giornaliero statisticamente significativa. Non sono state osservate differenze tra i gruppi nell'incidenza di discinesie invalidanti durante la fase *on* (6,1% vs 5,2%). Nel gruppo trattato con istradefillina sono state osservate con più frequenza discinesie, tremore, stipsi, vertigine e calo di peso rispetto al gruppo placebo. Per quanto riguarda le variazioni nei punteggi UPDRS III, alle settimane 2, 4 e 8 il gruppo istradefillina (20 mg/dì) ha mostrato un miglioramento di 1,9-2,0 punti rispetto al gruppo placebo, la differenza media tra gruppi di due punti alla settimana 4 è risultata statisticamente significativa ( $p=0,03$ ) a favore di istradefillina, mentre la variazione di 1,9-2,0 punti alle settimane 2 e 8 mostra solo un *trend* a favore di istradefillina, ma non è statisticamente significativa.

È stata valutata l'efficacia e sicurezza di istradefillina in uno studio della durata di 12 settimane, in doppio cieco, in pazienti giapponesi parkinsoniani con fluttuazioni motorie<sup>8</sup>. Sono stati randomizzati 373 pazienti a placebo (126), istradefillina 20 mg/dì (123) e istradefillina 40 mg/dì (124). Di questi hanno completato il trattamento 109 in placebo, 111 in istradefillina 20 mg/dì, e 115 in istradefillina 40 mg/dì. Le variazioni nel tempo *off* erano 0,23, 0,99 ( $p=0,003$ ), e 0,96 ( $p=0,003$ ) rispettivamente per placebo, istradefillina 20 mg/dì, e istradefillina 40 mg/dì. Il tempo *on* senza discinesie disabilitanti era di ore 0,26, 1,09 ( $p=0,003$ ), e 1,08 ( $p=0,004$ ), rispettivamente, per placebo, istradefillina 20 mg/dì, e istradefillina 40 mg/dì. Le variazioni nel punteggio UPDRS-II erano 20,6, 21,4 ( $p=0,034$ ) e 21,7 ( $p=0,009$ ), rispettivamente per placebo, istradefillina 20 mg/dì, e istradefillina 40 mg/dì. Le variazioni nei punteggi UPDRS Parte III erano 22,8, 23,7 ( $p=0,086$ ), e 4,9 ( $p=0,001$ ) rispettivamente per placebo, istradefillina 20 mg/dì, e istradefillina 40 mg/dì.

Non sono emerse differenze significative per le altre variabili secondarie. Non sono state osservate correlazioni tra effetto della istradefillina e variabili demografiche. L'evento avverso più frequente erano le discinesie. Un paziente trattato con placebo è deceduto. Eventi avversi gravi sono stati osservati in due pazienti in placebo (tossicità, cancro della mammella), in sei soggetti trattati con istradefillina 20 mg/dì (polmonite, disturbi deambulazione, frattura del radio, nevralgia, sciatica, parkinsonismo, delirio, cancro del dotto biliare), e in sei soggetti in istradefillina 40 mg/dì (ulcera gastrica, bronchite, infarto del miocardio, polmonite da aspirazione, allucinazioni, cancro del retto). Le conclusioni sono che istradefillina è ben tollerata e riduce il tempo *off* nei pazienti giapponesi con malattia di Parkinson in stadio avanzato.

1+ Un trial randomizzato, *crossover*, a singola dose, in doppio cieco, doppio placebo, ha esaminato l'efficacia del piribedil sublinguale (S90049) nel trattamento degli episodi di *off* responsivi ad apomorfina subcutanea in pazienti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie<sup>9</sup>. L'apomorfina è utilizzata come farmaco attivo di riferimento. Sono stati arruolati 30 pazienti di età media  $60\pm 8$  anni, durata di malattia media  $12\pm 6$  anni, punteggio medio UPDRS III in stato *off*  $37\pm 15$ . Dopo una fase in aperto per la definizione della dose ottimale di apomorfina sottocutanea (1-9 mg) e di piribedil (10-60 mg), i pazienti sono stati randomizzati. I pazienti inclusi sono tutti *responder* ad apomorfina. L'ipotesi primaria è provare la superiorità di piribedil rispetto a placebo, non è stata formulata un'ipotesi formale per differenze tra piribedil e apomorfina, data la superiorità a priori dell'apomorfina. Sono state effettuati anche confronti tra apomorfina e placebo per valutare la sensibilità del trial. Come *outcome* primario è stato considerato il miglioramento dal *baseline* dei punteggi UPDRS III. Il punteggio UPDRS III è risultato significativamente maggiore nei pazienti trattati con piribedil (effetto del tratta-



mento: -5,2; IC 95%: da -10,4 a 0,05;  $p=0,05$ ) e con apomorfina (-17,1; IC 95%: da -22,3 a -11,9;  $p<0,001$ ) rispetto a quelli trattati con placebo. Piribedil e apomorfina sono risultati superiori a placebo anche in tutti gli *outcome* secondari. Nello specifico: 17 pazienti su 30 (57%) in piribedil e 29 pazienti su 30 (97%) in apomorfina sono passati a *on* rispetto a otto su 30 (27%) in placebo (piribedil: OR=3,5; IC 95%: 1,1-11,1,  $p=0,033$ ; apomorfina: OR=119,5; IC 95%: 12,2-1168,1,  $p<0,001$ ). Il tempo medio per il raggiungimento della fase *on* è risultato significativamente minore per piribedil (HR=2,4; IC 95%: 1,0-5,5,  $p=0,044$ ) e apomorfina (HR=11,3; IC 95%: 4,9-26-0;  $p<0,001$ ) rispetto a placebo. La durata media della fase *on* è risultata significativamente più lunga per piribedil e apomorfina rispetto a placebo (analisi non parametrica,  $p=0,03$  e  $p=0,0011$ , rispettivamente). Il miglioramento massimale alla UPDRS III è risultato significativamente superiore per piribedil (*treatment effect*: -11,08; IC 95%: da -18,7 a -25,0;  $p<0,01$ ) e apomorfina (-15,9; IC 95%: da -22,6 a -29,2;  $p<0,001$ ) rispetto a placebo. In base all'analisi di sottogruppo effettuata, 17 pazienti sono passati a *on* con piribedil durante la fase in doppio cieco. I *responder* sono meno gravi rispetto ai pazienti che non sono passati a *on* e hanno minore durata di malattia (10,9 DS 4,9 vs 13,4 DS 6,0 anni), durata minore di trattamento con L-dopa (9,5 DS 4,3 vs 12,2 DS 5,2 anni, dose giornaliera minore di L-dopa (894 DS 480 vs 1323 DS 985 mg/di) e percentuale minore di uso di apomorfina subcutanea (1/17 6% vs 6/13 46%). Cinque dei 17 *responder* a piribedil hanno risposto anche a placebo, e 16 anche ad apomorfina. La differenza stimata tra i *responder* all'apomorfina e quelli al piribedil nel punteggio motorio all'UPDRS era di 4 punti (IC 95%: da -2,9 a 11,0).

1-

### Trial open label

Uno studio multicentrico, in aperto, in cieco singolo, di fase IV della durata di sei settimane condotto su 115 pazienti arruolati in Germania, Svezia e UK ha valutato gli effetti del passaggio dal trattamento con L-dopa/ carbidopa (LC) o L-dopa/ benserazide (LB) al trattamento con L-dopa/ carbidopa/ entacapone (LCE)<sup>10</sup>. Indipendentemente dalla terapia iniziale (LB o LC), il passaggio al trattamento con L-dopa/ carbidopa/ entacapone è risultato associato a un miglioramento in base alla scala Clinical Global Impression of Change valutata dal paziente (P-CGI-C), con un numero significativamente maggiore di persone che riportano miglioramento rispetto a quelli che non riportano alcun cambiamento o un peggioramento ( $p<0,0001$ ). Nel dettaglio, il 2,7% dei pazienti ha riportato un miglioramento molto evidente (“*very much improved*” sulla scala P-CGI-C), il 25,7% ha riportato un miglioramento evidente (“*much improved*”), il 48,7% ha riportato un miglioramento lieve (“*a little improved*”). Nel complesso, il 15% dei pazienti non ha riscontrato alcuna variazione, mentre il 5,3% ha riportato un leggero peggioramento (“*a little worse*” sulla scala P-CGI-C), l'1,8% ha riportato un peggioramento evidente (“*much worse*”) e lo 0,9% ha riportato un peggioramento molto evidente (“*very much worse*”). Il tasso di successo stimato (definito come percentuale dei pazienti con almeno un miglioramento lieve) è del 77% (IC 95%: 69,2-84,8). Il 56% dei pazienti era in trattamento con tre somministrazioni al giorno di L-dopa e il 44% con quattro somministrazioni al giorno. Il dosaggio medio di L-dopa utilizzato al *baseline* era di  $332\pm 92$  mg. Su 115 pazienti, 59 erano a uno stadio H&Y  $\leq 2$  e 54 a uno stadio  $\geq 2,5$ . Il dosaggio di L-dopa era stato mantenuto stabile nel 63% dei pazienti, incrementato nel 28% e diminuito nel 9%. Lo studio ha mostrato che il trattamento classico con L-dopa non è stato completamente esplorato (maggiore dosaggio e frazionamento delle dosi) prima

2- del passaggio alla forma farmacologica con entacapone (massimo dosaggio nel criterio di inclusione di 600 mg).

È stato effettuato uno studio multicentrico *open label* prospettico di quattro settimane con inclusione di 61 pazienti parkinsoniani in trattamento con tolcapone che non tolleravano, o per i quali non era stato efficace, il trattamento con entacapone<sup>11</sup>. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare la possibile azione del tolcapone sulla qualità del sonno. Dopo l'inserimento di una media di 294,2±36,9 mg/dì di tolcapone, i punteggi della scala Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) risultano significativamente migliorati di 5,4 punti (25%) dal *baseline* alla valutazione finale ( $p < 0,0001$ ), variazione che indica un miglioramento della qualità del sonno con tolcapone. Un'analisi esplorativa dei singoli elementi della scala PDSS ha mostrato che i miglioramenti più prominenti sono in: qualità globale del sonno (*item 1*; miglioramento del 33,3%;  $p = 0,0004$ ), frammentazione del sonno (*item 3*; -23,1%;  $p = 0,0032$ ), acinesia notturna (*item 9*; -31,6%;  $p = 0,0009$ ), e sonnolenza diurna (*item 14*, -26,3%;  $p = 0,0048$ ). Anche i punteggi dell'Epworth Sleepiness Scale (ESS) mostrano una riduzione significativa del 15% della sonnolenza diurna ( $p = 0,0057$ ). È stato inoltre osservato un miglioramento significativo delle fluttuazioni motorie con una riduzione media del tempo in *off* di 74 (DS 60) minuti rispetto al *baseline* ( $p < 0,0001$ ). Le valutazioni dei pazienti e dei medici con la scala CGI-C sono risultate positive nella maggioranza dei casi: il 62,3% dei pazienti e il 72,1% dei medici hanno riportato miglioramenti significativi nel punteggio della scala.

### Studi osservazionali

Uno studio retrospettivo ha individuato 102 pazienti trattati con LD intradigiunale tra il 2003 e il 2007. Di questi, 91 sono stati inclusi nello studio (età media 72,7 DS 11 anni, durata media di malattia 17 DS 6 anni, 91% con disordini dell'andatura, 65% con allucinazioni visive, 50% con demenza). Nel 98% dei pazienti la LD intradigiunale rappresentava il trattamento di ultima linea per le complicazioni motorie a seguito di fallimento o controindicazione ad apomorfina e/o neurochirurgia. L'87% dei pazienti non era risultato eleggibile per l'intervento di DBS a causa di psicosi, depressione, disturbi cognitivi, età  $\geq 70$  anni e/o controindicazioni morfologiche. L'efficacia del trattamento è stata valutata in 75 pazienti, di cui 66 (73%) trattati a lungo termine. Il 96% dei pazienti ha riportato un miglioramento delle fluttuazioni motorie, il 94,7% della discinesia, il 90,7% della distonia, il 74,7% del dolore, il 64,4% dei disordini dell'andatura, il 60% della disfagia e il 34,7% della disartria. L'analisi di sicurezza è stata condotta su tutti i 91 pazienti inclusi nello studio. Di questi, 7 sono deceduti per polmonite dovuta a disfagia grave, 1 per arresto cardiaco; 4 pazienti hanno riportato peritonite, 2 psicosi grave. Il 62,6% dei pazienti ha riportato 1 o più problemi tecnici, che in 6 pazienti hanno causato la sospensione del trattamento. Il 2,2% degli EA è correlato al trattamento (psicosi), il 18% alla gastrostomia (peritonite, infezioni), il 62,6% ad aspetti tecnici.

2- Alcuni limiti dello studio sono la durata limitata del follow up (18±8,4 mesi; 12-48 mesi), la valutazione degli *endpoint* motori eseguita senza l'uso di scale per gli aspetti motori e l'assenza di dati per un quarto dei pazienti trattati.

Uno studio prospettico è stato condotto in 35 centri spagnoli individuando 166 pazienti con malattia di Parkinson trattati con infusione di apomorfina sottocutanea<sup>13</sup> dal 2003 al

marzo 2007. Di questi, 68 sono stati esclusi per un cambiamento di trattamento (in 13 pazienti stimolazione cerebrale profonda, in quattro pazienti infusione duodenale), risposta incompleta o insufficiente (n=8), mancanza di collaborazione o di supporto del *caregiver*, non accettazione della pompa a infusione (n=9), psicosi (n=9), noduli sottocutanei (n=4), peggioramento o declino cognitivo (n=4), anemia emolitica (n=1), cefalea (n=1), condizioni mediche non correlate al trattamento con apomorfina (n=11), altre ragioni (perdita al follow up/informazioni assenti: n=4). Inoltre 16 pazienti sono stati esclusi perché osservati per un periodo inferiore a 3 mesi. Sono stati quindi arruolati 82 pazienti di età media di  $67 \pm 11,07$  anni, con durata di malattia di  $14,39 \pm 5,7$  anni. Degli 82 pazienti inclusi nello studio, il 52% ha scelto il trattamento con apomorfina subcutanea perché non eleggibile per la neurochirurgia, il 9% per una preferenza rispetto alla neurochirurgia, il 6% perché non disponibile alla neurochirurgia e il 15% per altre ragioni. I pazienti sono stati seguiti per un periodo di follow up medio di  $19,9 \pm 16,3$  mesi. È stata osservata una riduzione del numero di ore in *off* rispetto ai valori *baseline* (da  $6,64 \pm 3,09$  a  $1,36 \pm 1,42$  ore/die  $p < 0,0001$ ), del punteggio totale e motorio dell'UPDRS, della gravità delle discinesie, e della dose equivalente di L-dopa (da  $1405 \pm 536,7$  mg a  $800,1 \pm 472,9$  mg;  $p < 0,0001$ ). Sono stati registrati 148 eventi avversi, di cui 93 lievi (62,8%), 44 moderati (29,7%) e 11 gravi (7,4%). Nessuno di questi eventi avversi ha condotto all'interruzione del trattamento. Sono stati registrati 11 eventi avversi gravi, di cui sette a causa dei noduli sottocutanei, uno per stato confusionale, uno per comportamento sessuale compulsivo, uno per sedazione, uno per altre ragioni.

Uno studio prospettico osservazionale *open label* ha valutato gli effetti dell'infusione intradigiunale di L-dopa in pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato (età media 58,6 DS 9,1 anni, durata media della malattia 15,3 DS 5,9 anni)<sup>14</sup>. Sono stati inclusi pazienti con malattia di Parkinson che passavano dal trattamento orale di L-dopa a quello intradigiunale per valutare gli effetti del passaggio sui sintomi motori e non motori. È stato osservato un miglioramento significativo alle scale: UPDRS III per i sintomi motori (da 19,1 DS 14,0 *baseline* a 11,6 DS 7,2 al follow up;  $p = 0,002$ ), UPDRS IV per le complicazioni (da 10,5 DS 2,9 a 4,5 DS 2,2;  $p = 0,0000$ ). Hanno mostrato un miglioramento significativo anche i punteggi della Parkinson's disease Sleeping Scale (PDSS): da 86,0 DS 13,2 a 114,5 DS 16,2;  $p = 0,002$  e al Parkinson's Disease Questionnaire con otto *item* (PDQ-8) (da 44,2 DS 18,4 a 20,7 DS 12,0;  $p = 0,0003$ ). È stato osservato anche un miglioramento significativo nel punteggio totale e nei punteggi specifici di sei dei nove domini della scala dei sintomi non motori (NMSS) (punteggio totale: da 89,9 DS 56,5 a 39,4 DS 33,9;  $p = 0,0001$ ; cardiovascolare: da 2,9 DS 3,6 a 0,5 DS 1,3;  $p = 0,0004$ ; sonno/affaticamento: da 18,1 DS 15,8 a 6,8 DS 7,7;  $p = 0,0001$ ; attenzione/memoria: da 7,3 DS 8,1 a 4,0 DS 5,6;  $p = 0,002$ ; gastrointestinale: da 10,0 DS 9,3 a 3,8 DS 5,4;  $p = 0,0003$ ; urinario: da 11,4 DS 10,7 a 4,8 DS 6,1;  $p = 0,002$ . Non sono risultate statisticamente significative le variazioni dei punteggi NMSS per i domini: umore/stato cognitivo (da 15,3 DS 15,3 a 7,8 DS 11,2;  $p = 0,02$ ), percezione/allucinazioni (da 2,9 DS 5,2 a 1,3 DS 3,4;  $p = 0,1$ ), sessuale (da 7,9 DS 8,2 a 3,9 DS 5,7;  $p = 0,03$ ).

In un'analisi *ad interim* pre-pianificata di uno studio prospettico su 192 pazienti arruolati al 30 luglio 2010 per valutare l'efficacia della somministrazione intradigiunale di levodopa/carbidopa gel intestinale in pazienti con malattia di Parkinson avanzata e con fluttuazioni motorie nonostante una terapia farmacologica orale ottimizzata, gli obiettivi erano la va-

2-

2-

lutazione del diario del paziente, la UPDRS, la Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I), il Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), e valutazioni di sicurezza<sup>15</sup>.

La durata media di malattia era di 12,4 anni. Mediamente i pazienti erano stati trattati con L-dopa intradigiunale per 256,7 ( $\pm 126,0$ ) giorni. Il tempo in fase off a *baseline* è risultato di 6,7 ore al giorno. Dopo 12 settimane di trattamento il tempo in fase off è risultato ridotto di una media di 3,9 (SD 3,2) ore al giorno rispetto a *baseline*, mentre il tempo in fase on libero da discinesie invalidanti è risultato aumentato di 4,6 (SD 3,5) ore al giorno rispetto a *baseline*. Nei 168 pazienti (87,5%) si è verificato almeno un evento avverso. I più frequenti erano: dolore addominale (30,7%), complicazioni relative al sistema infusoriale (21,4%), dolore associato alla procedura (17,7%). Eventi avversi gravi sono occorsi in 60 (31,3%) pazienti. Hanno interrotto il trattamento 24 (12,5%) pazienti, di cui 14 (7,3%) per eventi avversi. Quattro pazienti sono deceduti non per motivi in relazione al trattamento. L'analisi *ad interim* suggerisce che questo trattamento produce un miglioramento clinico significativo. La procedura appare ben tollerata, ma complicazioni dovute a malfunzionamento del sistema infusoriale sono frequenti.

2-

Uno studio riprende i risultati di una revisione Cochrane del 2004 (Dean, 2004) sull'uso dei COMT inibitori nel trattamento delle complicanze indotte da L-dopa in pazienti con malattia di Parkinson<sup>16</sup>. La revisione Cochrane includeva 14 studi per un totale di 2.566 pazienti. I risultati della metanalisi mostravano che il tolcapone è circa due volte più efficace dell'entacapone nel modificare la durata dell'*on* e dell'*off*. Due piccoli studi di passaggio da tolcapone a entacapone e viceversa confermano i dati riportati nella revisione Cochrane.

Questo articolo ricostruisce anche l'intera vicenda della sicurezza del tolcapone rispetto all'entacapone e ribadisce che il tolcapone, secondo quanto previsto dalla scheda tecnica del farmaco, deve essere utilizzato in pazienti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie che non hanno ottenuto benefici con il trattamento con entacapone o che non lo hanno mantenuto nel tempo.

4

## Sintesi delle prove

Gli studi identificati confermano sostanzialmente le raccomandazioni redatte dalla linea guida del SIGN a esclusione della levodopa/carbidopa gel intestinale, che secondo il parere degli esperti di questa linea guida, basato sugli studi non analitici pubblicati recentemente, può costituire un'opzione terapeutica nelle fasi avanzate della malattia di Parkinson ed è stata raccomandata con un livello D.

Inoltre, per l'amantadina, il panel di questa linea guida ha formulato una raccomandazione di buona pratica clinica enfatizzando, a differenza della linea guida del SIGN, in senso positivo le limitate prove scientifiche disponibili con RCT metodologicamente molto critici sul controllo delle discinesie. Nelle raccomandazioni invece formulate dalla *task force* della European Federation of Neurological Societies e della Movement Disorder Society – European Section<sup>17</sup> per il management terapeutico della malattia di Parkinson. L'amantadina viene indicata con un livello A nel ridurre le discinesie. Il motivo di questa discrepanza è probabilmente dovuto all'esclusione nel documento della *task force* di una revisione sistematica della Cochrane sull'amantadina che riporta risultati non conclusivi sull'efficacia del farmaco<sup>18</sup>.

Le prove acquisite documentano inoltre la mancanza di una strategia complessiva su quali approcci terapeutici adottare negli stadi più complicati della malattia.

## Raccomandazioni

**GPP**

I pazienti con complicanze motorie complesse e disabilitanti devono essere valutati regolarmente da neurologi esperti in malattia di Parkinson/disordini del movimento. Negli stadi avanzati di malattia, quando i sintomi non motori iniziano a dominare la qualità della vita, è spesso appropriato sospendere alcuni farmaci. Tali decisioni devono essere prese da neurologi esperti in disordini del movimento in collaborazione con il paziente e i suoi *caregiver*.

### INIBITORI DELLE MONOAMINO OSSIDASI B (MAO-B inibitori)

**A**

Gli inibitori delle monoamino ossidasi B possono essere considerati per il trattamento delle complicanze motorie in pazienti con malattia di Parkinson allo stadio avanzato.

### AGONISTI DELLA DOPAMINA PER VIA ORALE O TRANSDERMICA

**A**

Gli agonisti della dopamina (per via orale o transdermica) possono essere considerati per la gestione delle complicanze motorie in pazienti con malattia di Parkinson allo stadio avanzato. Gli agonisti non ergolinici (ropinirolo, pramipexolo e rotigotina) sono da preferire a quelli ergolinici.

### APOMORFINA

**A**

La somministrazione di apomorfina sottocutanea intermittente può essere considerata per la riduzione dei periodi off in pazienti con malattia di Parkinson allo stadio avanzato.

**D**

L'infusione sottocutanea di apomorfina può essere considerata per la gestione delle complicanze motorie gravi, ma la terapia deve essere fornita solamente in unità con sufficiente esperienza e risorse.

### INIBITORI DELLE CATECOL-O-METIL TRANSFERASI (COMT inibitori)

**A**

Gli inibitori delle catecol-o-metil transferasi possono essere considerati per la riduzione dei periodi off in pazienti con malattia di Parkinson allo stadio avanzato e fluttuazioni motorie.

**GPP**

Il tolcapone deve essere utilizzato come farmaco di seconda linea dopo l'entacapone.

### LEVODOPA GEL INTRADUODENALE

**D**

L'uso della L-dopa intraduodenale può essere considerato per la gestione delle complicanze motorie gravi, ma la terapia deve essere fornita solamente in unità con sufficiente esperienza e risorse.

**GPP**

I pazienti con una qualità della vita compromessa a causa delle fluttuazioni motorie e che non rispondono a variazioni della terapia orale possono essere considerati per altre terapie quali apomorfina, L-dopa intraduodenale o chirurgia.

### ANTIPICOTICI ATIPICI

Non ci sono a oggi prove sufficienti a supporto dell'uso di clozapina o quetiapina per la gestione delle discinesie.

**GPP**

### AMANTADINA

L'amantadina può essere utilizzata in pazienti con malattia di Parkinson e discinesie.

## Raccomandazioni per la ricerca

**Sono urgenti studi sperimentali e osservazionali per il controllo delle complicanze motorie nella malattia di Parkinson.**

**Sono sollecitati inoltre studi sull'ideazione e validazione di una scala per il monitoraggio delle fasi avanzate di malattia.**

**Sono infine necessari studi sperimentali e osservazionali per la definizione di un adeguato percorso terapeutico nelle fasi avanzate di malattia (infusione di apomorfina, duodopa, chirurgia).**

## Bibliografia

1. Stowe R et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjunct treatment to L-dopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2010; 7: CD007166.
2. Martinez-Martin P, Kurtis MM. Systematic review of the effect of dopamine receptor agonists on patient health-related quality of life. *Park Rel Disord* 2009; 15: S58-64.
3. Perez-Lloret S et al. Rotigotine transdermal patch for the treatment of Parkinson's Disease. *Fund Clin Pharmacol* 2013; 27: 81-95.
4. Nissinen H et al. Early versus delayed initiation of entacapone in L-dopa-treated patients with Parkinson's disease: a long-term, retrospective analysis. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1305-11.
5. Stocchi F et al. MeL-dopa/carbidopa effervescent formulation in the treatment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1881-7.
6. Mizuno Y et al. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Mov Disord* 2010; 25: 1437-43.
7. Hauser RA et al. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on L-dopa with motor fluctuations. *Mov Disord* 2008; 23: 2177-85.
8. Mizuno Y, Kondo T. The Japanese Istradefylline Study Group. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily off time in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013 doi: 10.1002/mds.25418. [Epub ahead of print]
9. Rascol O et al. Orodispersible sublingual priribedil to abort off episodes: a single dose placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study. *Mov Disord* 2010; 25: 368-76.
10. Eggert K et al. Direct switch from L-dopa/benserazide or L-dopa/carbidopa to L-dopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease patients with wearing off: efficacy, safety and feasibility--an open-label, 6-week study. *JNeur Transm* 2010; 117: 333-42.
11. Ebersbach G, Storch A. Tolcapone in elderly patients with Parkinson's disease: a prospective open label multicenter non-interventional trial. *Arch Gerontol Ger* 2009; 49: e40-4.
12. Devos D et al. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal L-dopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 993-1000.
13. Garcia RP et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008; 23: 1130-6.
14. Honig H et al. Intrajejunal L-dopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord* 2009; 24: 1468-74.
15. Hubert H, Fernandez et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open label study: interim results. *Park Rel Disord* 2013; 19: 339-45.
16. Lees AJ. Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Therap* 2008; 14: 83-93.
17. Ferreira JJ et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5-15.
18. Crosby NJ et al. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003467.

• **Quesito 15** • Qual è l'efficacia dei trattamenti per l'ipotensione posturale sintomatica in pazienti con malattia di Parkinson:

- a) bere acqua;
- b) dormire con il capo sollevato;
- c) fludrocortisone;
- d) midodrina o altri farmaci adrenergici;
- e) piridostigmina;
- f) domperidone;
- g) calze elastiche?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	186
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	10
Studi inclusi e valutati	5

## Analisi delle prove

L'ipotensione ortostatica, o posturale, è il sintomo non motorio riportato con più frequenza nei pazienti con malattia di Parkinson. È definita come una riduzione di almeno 20 mm/Hg nella pressione sistolica e di almeno 10 mm/Hg in quella diastolica entro tre minuti dal passaggio dalla posizione supina a quella in piedi. I sintomi caratteristici includono vertigini, annebbiamento della vista, debolezza, affaticamento, deficit delle funzioni cognitive, ipostenia degli arti inferiori, cefalea nucale, dolore cervicale, e graduale o improvvisa perdita di coscienza. In pazienti con malattia di Parkinson la sintomatologia dell'ipotensione ortostatica può causare una grave compromissione della qualità della vita e un aumento del declino cognitivo e della mortalità cardiovascolare o generale. Riguardo la gestione e il trattamento di tale sintomatologia, la linea guida SIGN<sup>1</sup> includeva un RCT *crossover* (Schoffer 2007) sull'uso di domperidone (10 mg) o fludrocortisone (0,1 mg) in 13 pazienti; 2 RCT (Low 1997, Jankovic 1993) sull'uso di midodrina 10 mg in 171 e 97 pazienti rispettivamente e un RCT (Singer 2006) sull'efficacia di una singola dose di 60 mg di piridostigmina da sola o in combinazione con 2,5 e 5 mg di midodrina rispetto a placebo in 58 pazienti. A causa della bassa numerosità dei pazienti inclusi, della loro durata limitata e dei limiti metodologici, la linea guida SIGN concludeva che le prove non erano sufficienti a formulare una raccomandazione sull'uso di domperidone, fludrocortisone, midodrina o piridostigmina per il trattamento dell'ipotensione ortostatica.

## Revisioni sistematiche

Tramite l'aggiornamento della revisione della letteratura sono state individuate tre nuove revisioni.



La revisione di Wood del 2010<sup>2</sup>, a seguito di una ricerca sistematica della letteratura pubblicata dal 1966 al 2010 su PubMed e Medline, include 148 studi sul trattamento dei sintomi non motori nella malattia di Parkinson. Per quanto riguarda specificamente il trattamento dell'ipotensione ortostatica, la revisione conferma l'assenza di prove chiare a favore di un trattamento rispetto agli altri nella popolazione di pazienti con malattia di Parkinson, ma ribadisce che interventi farmacologici e non farmacologici, quali l'uso di calze elastiche, l'aumento dell'assunzione di sale, alzarsi lentamente dopo essere stati seduti o sdraiati e l'uso di fludrocortisone (0,1-0,3 mg/dì), midodrina (2,5-10 mg/dì) e indometacina (dose minima efficace) possono essere efficaci per la gestione della sintomatologia.

1+

La revisione di Low del 2008<sup>3</sup> è basata su una ricerca sistematica su PubMed della letteratura pubblicata tra il 1995 e il 2008 sulla gestione dell'ipotensione ortostatica neurogenica, in pazienti non specificamente con malattia di Parkinson. Come trattamenti farmacologici considera midodrina (dose minima efficace, ovvero 5 mg), piridostigmina (dose iniziale 30 mg due volte al dì, aumentata gradualmente fino a 60 mg tre volte al dì), droxidopa e fludrocortisone (dose consueta 0,1-0,2 mg/dì, occasionalmente 0,4-0,6 mg/dì). La midodrina è l'unico farmaco approvato per il trattamento dell'ipotensione ortostatica, e anche l'unico dimostratosi efficace in diversi RCT, mentre gli altri sono utilizzati off-label. Altri trattamenti utilizzati occasionalmente, ma non sulla base di prove, sono yoimbina, indometacina, somatostatina, diidroergotamina.

1-

Lo studio di Mathias del 2008<sup>4</sup> è una revisione di due RCT sull'uso di L-threo-3,4-diidrossifenilserina (nota anche come L-DOPS o droxidopa) nel trattamento dell'ipotensione ortostatica. Il primo studio considerato include sei pazienti con disautonomia pura (PAF) e 26 pazienti con atrofia multisistemica, tutti con ipotensione ortostatica sintomatica; il secondo studio include 55 pazienti con atrofia multisistemica e 66 con malattia di Parkinson. Entrambi gli studi utilizzano dosi da 100 mg a 300 mg e in entrambi la dose di 300 mg/dì risulta essere la più efficace nel ridurre i sintomi di ipotensione ortostatica, pur restando ben tollerata e non causando ipertensione supina né effetti collaterali gravi.

1+

Gli studi emersi dall'aggiornamento della ricerca della letteratura non consentono quindi di modificare quanto indicato nella linea guida del SIGN. Le prove restano, infatti, insufficienti per elaborare una raccomandazione sull'uso di un qualsiasi intervento farmacologico o non farmacologico nel trattamento dell'ipotensione ortostatica in pazienti con malattia di Parkinson. Sono necessari studi adeguati per numerosità e durata sul profilo rischio-beneficio delle terapie farmacologiche adottate nel trattamento dell'ipotensione posturale sintomatica in pazienti parkinsoniani (domperidone, midodrina, fludrocortisone, piridostigmina e droxidopa).

In aggiunta a quanto concluso dalle linee guida SIGN, tutte le nuove revisioni sottolineano tuttavia l'importanza di adoperare alcune procedure. Sono consigliati trattamenti non farmacologici quali l'integrazione di sale nella dieta, dormire con il capo sollevato di 20-30° (*head up bed tilt*), l'uso di calze elastiche, l'assunzione di bolo di acqua (500 ml), l'uso di contromancovre fisiche. La revisione sottolinea inoltre l'indicazione a sospendere o tenere in dovuta considerazione i fattori in grado di precipitare o aggravare l'ipotensione ortostatica, quali la quantità di cibo ingerito, il consumo di alcol, l'attività fisica, le attività che aumentano la pressione intratoracica (per esempio defecazione o tosse), e alcuni farmaci come i vasodilatatori. La combinazione di misure quali associazione di una dieta ricca di sale, mantenere



il capo sollevato di 20-30 cm durante il riposo notturno e basse dosi di fludrocortisone si è mostrata efficace in accordo a un lavoro del 2006<sup>5</sup>.

## Sintesi delle prove

Mancano tutt'ora prove chiare sulla efficacia dei trattamenti farmacologici e non nel trattamento della ipotensione ortostatica in pazienti con malattia di Parkinson. Il problema deriva dallo scarso numero di studi, la bassa numerosità del campione, la durata limitata degli studi, l'inclusione di pazienti con diverse diagnosi, la numerosità delle variabili cliniche in grado di modificare la validità dei risultati. Tuttavia gli esperti più autorevoli consigliano l'uso di misure non farmacologiche in grado di ridurre la gravità del problema che anche in mancanza di dati evidenti dovranno essere prese in considerazione.

Si rileva che la *task force* della European Federation of Neurological Societies e della Movement Disorder Society – European Section<sup>6</sup> per il management terapeutico della malattia di Parkinson ha considerato la midodrina con un livello di evidenza A nel trattare l'ipotensione ortostatica<sup>6</sup>. Questa discrepanza rispetto a questa linea guida e al documento di Seppi et al<sup>7</sup> deriva dalla differente valutazione degli studi sperimentali che documentano effetti limitati nel tempo e su differenti categorie di pazienti.

## Raccomandazioni

Non ci sono prove sufficienti per elaborare una raccomandazione sull'uso di domperidone, fludrocortisone, midodrina o piridostigmina per il trattamento dell'ipotensione ortostatica.

Mentre la midodrina è indicata per il trattamento della ipotensione ortostatica, domperidone, fludrocortisone e piridostigmina sono utilizzati *off label*.

### GPP

I pazienti con malattia di Parkinson e ipotensione ortostatica dovrebbero muoversi dalla posizione supina a quella eretta in passaggi gradualmente; evitare stress ortostatici al mattino quando la tolleranza ortostatica è minore; minimizzare lo sforzo; effettuare piccoli pasti frequenti dal momento che l'ingestione di cibo spesso aggrava l'ipotensione ortostatica; eseguire contromovimenti fisiche come incrociare le gambe o accovacciarsi per facilitare il ritorno venoso e migliorare la perfusione cerebrale; usare calze elastiche, assumere 10 g di sodio al giorno e circa 2-2,5 litri di liquidi al giorno.

### GPP

Mantenere il capo sollevato di 20-30 cm durante il riposo notturno può essere utile nel migliorare l'ipotensione ortostatica da sola o in combinazione con l'assunzione di sodio e basse dosi di fludrocortisone (0,1-0,2 mg).

## Raccomandazioni per la ricerca

Sono necessari studi adeguati per numerosità e durata sul profilo rischio-beneficio delle terapie farmacologiche adottate nel trattamento dell'ipotensione posturale sintomatica in pazienti parkinsoniani (domperidone, midodrina, fludrocortisone, piridostigmina e droxidopa).

## Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. SIGN, 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/113/index.html> (visitato il 15-5-2013).
2. Wood LD. Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2010; 27: 295-310.
3. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 2008; 7: 451-8.
4. Mathias CJ. L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa) in the treatment of orthostatic hypotension: the European experience. *Clin Auton Res* 2008; 18: 25-9.
5. van Lieshout JJ et al. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res* 2000; 10: 35-42.
6. Ferreira JJ et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5-15.
7. Seppi K et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: S42-80.

• **Quesito 16** • Esiste un trattamento farmacologico efficace nel ridurre la sonnolenza diurna in pazienti con malattia di Parkinson? (per esempio modafinil, amantadina, selegilina?)

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	422
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	11
Studi inclusi e valutati	4

## Analisi delle prove

La sonnolenza diurna è una sintomatologia comune nei pazienti con malattia di Parkinson. L'eziologia del disturbo è probabilmente multifattoriale, dovuta anche all'alterazione dell'architettura del sonno notturno e agli effetti di alcuni trattamenti antiparkinsoniani.

La linea guida SIGN<sup>1</sup> includeva tre RCT (Ondo 2005, Hogg 2002 e Adler 2003) sull'efficacia del modafinil e due RCT (Dowling 2005 e Medeiros 2007) sull'efficacia della melatonina nel trattamento della sonnolenza diurna in pazienti con malattia di Parkinson. Gli studi sono poco numerosi e di breve durata e non mostrano effetti significativi dei due farmaci sulla sonnolenza diurna. La linea guida SIGN concludeva che entrambi i farmaci non sono raccomandati nel trattamento della sonnolenza diurna in pazienti con malattia di Parkinson.

Gli stessi tre studi sul modafinil e due studi sulla melatonina sono inclusi nella revisione di Seppi 2011<sup>2</sup>, che conclude che le prove disponibili non sono sufficienti a raccomandare l'uso di modafinil o di melatonina per il trattamento della sonnolenza diurna e dell'insonnia in pazienti con malattia di Parkinson.

## Modafinil

L'aggiornamento della revisione della letteratura ha prodotto solo due studi sull'uso di modafinil in pazienti con malattia di Parkinson<sup>3,4</sup> per il trattamento dell'affaticamento, inclusi anche nella revisione di Seppi del 2011. Uno riporta una tendenza al miglioramento dei punteggi della scala ESS nei pazienti trattati con modafinil rispetto a placebo, l'altro riporta un miglioramento statisticamente significativo dei punteggi ESS nei pazienti in trattamento con modafinil. Entrambi gli studi, però, includono pochi pazienti, rispettivamente 19 e 13, e hanno notevoli limiti metodologici.

In accordo con la revisione di *Movement Disorders*, quindi, le prove derivanti da questi due studi non sono sufficienti a raccomandare l'uso di modafinil né per la sonnolenza diurna, né per l'affaticamento.

1-

1-

## Tolcapone

Dalla revisione della letteratura è emerso anche uno studio osservazionale multicentrico prospettico *open label* sull'uso di tolcapone nel trattamento della sonnolenza diurna in pazienti con malattia di Parkinson.

Lo studio<sup>5</sup> include 61 pazienti non responsivi o intolleranti a entacapone cui è stato somministrato tolcapone secondo necessità medica, nelle dosi e per la durata determinate dal medico curante. Lo studio mostra un miglioramento della qualità complessiva del sonno valutata tramite la variazione da *baseline* del punteggio Epworth Sleepiness Scale (ESS) ( $p=0,0057$ ), dell'acinesia notturna e della sonnolenza diurna. I punteggi della Parkinson's disease Sleeping Scale (PDSS) migliorano significativamente passando da un valore *baseline* di  $21,6 \pm 8,1$  a un valore a fine studio di  $16,3 \pm 7,7$  ( $p < 0,0001$ ). Lo studio riporta anche valutazioni positive nella maggior parte dei casi sia da parte dei pazienti, sia da parte dei medici curanti e miglioramenti anche nei parametri EuroQoL-5D e UPDRS. Riporta nove eventi avversi, nessuno grave, e nove sospensioni della terapia, di cui sei per eventi avversi, due per propria volontà, una per inefficacia. Un solo paziente ha mostrato un lieve incremento, non clinicamente significativo, dei livelli di AST. È da notare che i miglioramenti sono stati osservati in pazienti già sottoposti a terapie ottimizzate, che a tutti i pazienti è stato permesso di modificare la terapia e che la maggior parte dei partecipanti era trattato con L-dopa o L-dopa a rilascio prolungato e/o entacapone. Lo studio, inoltre, non chiarisce come sono stati trattati i dati mancanti nell'analisi finale dei dati.

2+

## Sodio oxibato

La revisione della letteratura ha prodotto anche uno studio *open label* prospettico multicentrico sull'uso di sodio oxibato per il trattamento di pazienti con malattia di Parkinson e sonnolenza diurna.

Lo studio<sup>6</sup> include 30 pazienti con malattia di Parkinson e valuta l'effetto del farmaco su sonnolenza diurna e altri sintomi notturni, valutati anche tramite polisonnografia (PSG). I risultati mostrano un aumento significativo del sonno a onde lente in 27 soggetti e una modesta riduzione del sonno REM. Il punteggio ESS mostra un miglioramento, passando da un valore *baseline* di 15,6 (4,2) a un valore a fine studio di 9,0 (5,0) ( $p < 0,001$ ). Lo stesso miglioramento risulta dai punteggi del Pittsburgh Sleep Quality Inventory,

che passa da 10,9 (4,0) a *baseline* a 6,6 (3,9) a fine trattamento ( $p < 0,001$ ) e della Fatigue Severity Scale, che passa da 42,9 (13,2) a 36,3 (14,3) ( $p < 0,001$ ). Il tempo medio di sonno a onde lente risulta migliorare passando da 41,3 (33,2) minuti a *baseline* a 78,0 (61,2) minuti a fine studio ( $p = 0,005$ ). Il modesto aumento di apnee totali osservato non risulta associato a variazioni nei valori medio e massimo della desaturazione di ossigeno e nessun altro tratto della polisonnografia mostra variazioni significative. L'aumento del tempo di sonno a onde lente (*slow-wave sleep*, SWS) (in minuti) non risulta correlato alla riduzione dei punteggi ESS. I punteggi UPDRS e di altre scale per i sintomi motori non mostrano variazioni significative. Lo studio non riporta eventi avversi significativi.

2+

## Caffeina

La revisione della letteratura ha prodotto altri due studi sull'uso di caffeina per la riduzione della sonnolenza diurna in pazienti con malattia di Parkinson.

Il primo<sup>7</sup> è uno studio pilota, *open label* con dosi incrementali di caffeina (da 200 mg fino a un massimo di 1000 mg) finalizzato a stabilire la tollerabilità e i potenziali effetti del principio attivo sui sintomi motori e non motori. Lo studio include 25 pazienti con malattia di Parkinson, esclusi pazienti con demenza, ulcera, aritmia, ipertensione non controllata, uso di litio o clozapina. L'*outcome* primario considerato è l'identificazione della dose massima tollerata, definita come l'ultima dose prima dell'insorgenza di eventi avversi. Come *outcome* secondari sono stati rilevati anche sintomi motori (UPDRS), sonnolenza (ESS), affaticamento (FSS), qualità del sonno (PSQI), depressione (BDI) e ansia (BAI) e miglioramento globale (CGI-C). Dei 25 pazienti inclusi, solo tre hanno completato le sei settimane di follow up, gli altri si sono ritirati a causa di eventi avversi. Venti pazienti hanno tollerato un massimo di 200 mg di principio attivo, 17 pazienti 400 mg, sette pazienti 800 mg e tre pazienti 1000 mg. La dose mediana tollerata è risultata 200 mg due volte al dì. Le donne risultano tollerare meno la caffeina. Le ragioni principali per la non tollerabilità sono risultate essere nausea, dispepsia e malessere. Le seconde cause di interruzione sono state peggioramento del parkinsonismo, tremore, ansia e insonnia. I pazienti che hanno tollerato la dose di 200 mg hanno riportato miglioramento nei punteggi UPDRS, diminuzione significativa del tremore a riposo, della sonnolenza diurna e della qualità del sonno, e della percezione clinica globale (CGI-C). Un potenziale miglioramento dei sintomi motori e nella sonnolenza è stato riportato alla dose di 400 mg (UPDRS III:  $24,5 \pm 4,6$ ,  $p = 0,003$ ; ESS:  $22,0 \pm 3,0$ ,  $p = 0,015$ ).

1+

Il secondo studio<sup>8</sup> è un RCT su 61 pazienti con malattia di Parkinson e sonnolenza diurna randomizzati a placebo (31) o caffeina (30) e ha come *outcome* primario l'efficacia della caffeina per la sonnolenza diurna in pazienti con malattia di Parkinson. Come *outcome* secondari analizza la tollerabilità e gli effetti del principio attivo sui sintomi motori e non motori. Nel gruppo attivo la dose di caffeina è stata iniziata a 100 mg due volte al giorno per le prime tre settimane di studio e poi è stata aumentata a 200 mg per le ultime tre settimane di studio. Sono stati esclusi pazienti con ulcera peptica, aritmia, ipertensione non controllata, altre cause non trattate di sonnolenza diurna, demenza, depressione. Dei 61 pazienti randomizzati, quattro hanno violato il protocollo ma sono stati inclusi nell'analisi ITT. Nell'analisi ITT i punteggi ESS hanno mostrato un miglioramento non significativo nel gruppo trattato ( $-1,71$ ; IC 95%: da  $-3,57$  a  $0,13$ ), che diventa significativo escludendo

le quattro violazioni di protocollo dall'analisi (analisi *per protocollo*) (-1,97; IC 95%: da -3,87 a -0,05) e un miglioramento dei punteggi CGI-C (+0,64; ; IC 95%: 0,16-1,13), mentre i punteggi PSQI e FSS non mostrano differenze tra gruppi. I punteggi totali (-4,69; ; IC 95%: da -7,7 a -1,6) e il sottopunteggio motorio (-3,15; ; IC 95%: da -5,50 a -0,83) dell'UPDRS risultano migliorati a sei settimane nel gruppo trattato, mentre non risultano differenze tra *baseline* e sei settimane in fluttuazioni e discinesia, QoL, depressione e qualità del sonno. Non sono risultate differenze significative in incidenza di eventi avversi (48% placebo vs 43% caffeina).

1+

## Sintesi delle prove

Le prove raccolte dall'aggiornamento della letteratura non sono sufficienti a modificare quanto già indicato nella linea guida SIGN. In particolare, alla luce dei due studi su tolcapone e sodio oxibato, si raccomanda la conduzione di nuovi studi, adeguati per numerosità e durata, sul profilo rischio-beneficio di questi due farmaci nel trattamento della sonnolenza diurna in pazienti con malattia di Parkinson. Dal punto di vista clinico, il gruppo di esperti conferma quanto incluso nella linea guida SIGN, ovvero che la gestione della sonnolenza diurna dovrebbe partire dall'individuazione e conseguente rimozione o trattamento, qualora possibile, di possibili cause reversibili del disturbo.

Si rileva che la *task force* della European Federation of Neurological Societies e della Movement Disorder Society – European Section<sup>6</sup> per il management terapeutico della malattia di Parkinson ha considerato il modafinil con un livello di evidenza B nella gestione della sonnolenza diurna<sup>9</sup>. Questa discrepanza tra il documento della task force e il documento di Seppi et al<sup>2</sup> e questa linea guida deriva dalla differente valutazione degli aspetti metodologici relativi agli stessi RCT analizzati.

## Raccomandazioni

GPP

La gestione della sonnolenza diurna dovrebbe essere concentrata sulla ricerca di possibili cause reversibili quali depressione, scarsa igiene del sonno e uso di farmaci associati ad alterazione del *patern* di sonno.

A

Modafinil e melatonina non sono raccomandati per la gestione della sonnolenza diurna associata a malattia di Parkinson.

Le prove non sono sufficienti a raccomandare l'uso di modafinil per la gestione della fatica e della sonnolenza diurna in pazienti con malattia di Parkinson.

Le prove non sono sufficienti a determinare l'efficacia della melatonina nel trattamento dell'insonnia e della sonnolenza diurna in pazienti con malattia di Parkinson, per quanto la dose da 3 a 5 mg risulti tollerabile e priva di eventi avversi significativi.

Le prove non sono sufficienti a determinare l'efficacia della caffeina nel trattamento della sonnolenza diurna per quanto uno studio ne abbia evidenziato un miglioramento soggettivo insieme a un miglioramento delle funzioni motorie.

## Raccomandazioni per la ricerca

Sono necessari studi adeguati per numerosità e durata sul profilo rischio-beneficio del trattamento con tolcapone e sodio oxibato nella sonnolenza diurna dei pazienti parkinsoniani.

Sono auspicabili ulteriori studi più numerosi sulla possibile efficacia e sulla sicurezza della melatonina (a dosaggi da 3 a 50 mg) nel trattamento dell'insonnia e della sonnolenza diurna in pazienti con malattia di Parkinson.

Sono auspicabili ulteriori studi sulla possibile efficacia e sicurezza della caffeina nel trattamento della sonnolenza diurna e nel miglioramento delle funzioni motorie.

## Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. SIGN, 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/113/index.html> (visitato il 15-5-2013).
2. Seppi K et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: S42-80.
3. Lou JS et al. Using modafinil to treat fatigue in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 305-10.
4. Tyne HL et al. Modafinil for Parkinson's disease fatigue. *J Neurol* 2010; 257: 452-6.
5. Ebersbach G et al. Tolcapone improves sleep in patients with advanced Parkinson's disease (PD). *Arch Gerontol Ger* 2010; 51: e125-8.
6. Ondo WG et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open label polysomnographic study. *Arch Neurol* 2008; 65: 1337-40.
7. Altman RD et al. Caffeine in Parkinson's disease: a pilot open-label, dose-escalation study. *Mov Disord* 2011; 26: 2427-31.
8. Postuma RB et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2012; 79: 651-8.
9. Ferreira JJ et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5-15.

• **Quesito 17** • Esistono prove a supporto dell'efficacia di una terapia farmacologica nel trattamento dei disordini di andatura, quali cadute, freezing, esitazione nell'inizio della marcia e nel cambio di direzione, inizio del movimento, esitazione o instabilità posturale, in pazienti con malattia di Parkinson?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	126
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	7
Studi inclusi e valutati	4

## Analisi delle prove

In un RCT, *crossover*, in doppio cieco, di 15 settimane, 23 soggetti con diagnosi di probabile malattia di Parkinson sono stati arruolati in una clinica per disordini del movimento.

Tutti rispondevano a L-dopa, con una frequenza di cadute o quasi cadute pari a due o più a settimana, tutti in grado di deambulare per casa autonomamente o con l'ausilio di un deambulatore o bastone<sup>1</sup>. Sono stati quindi esclusi pazienti con uno stadio H&Y=5, con freezing o fattori esterni al sistema nervoso centrale che contribuiscono a cadute, come ortostasi, disabilità da artrite o neuropatia e uso di inibitori delle colinesterasi o farmaci con proprietà anticolinergiche o sedative-ipnotiche, MMSE<25 o disturbi medici o psichiatrici instabili. I pazienti sono stati randomizzati a donepezil o placebo e ogni fase di trattamento è durata sei settimane, con un periodo intermedio di *washout* di tre settimane. I pazienti sono stati istruiti a prendere una compressa (5 mg di donepezil o placebo) per le prime tre settimane e aumentare a due compresse (10 mg) per le restanti tre settimane. Gli *outcome* primari sono frequenza di cadute o quasi cadute determinata tramite il diario giornaliero degli eventi compilato dal paziente su schede contenenti dati di una settimana raccolte per sei settimane per fase.

Gli *outcome* secondari includono variazioni dal *baseline* dei punteggi di ognuna delle seguenti scale in ogni fase: Clinical Global Impression of Improvement compilata dal paziente, Activities of Balance Confidence Scale, Berg Balance Scale, Folstein Mini-Mental State Examination e la sezione motoria dell'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) parte III. Sono stati valutati 26 soggetti: tre non sono stati randomizzati perché non rispondevano ai criteri di inclusione o rispondevano a quelli di esclusione. Per pazienti con eventi avversi intollerabili nella fase di aggiustamento della terapia la dose è stata dimezzata fino alla scomparsa dell'evento avverso e l'aggiustamento è stato ripreso. Quattro pazienti hanno abbandonato il trial prima della seconda fase (due in trattamento, uno durante ogni fase placebo e *washout*) e sono stati esclusi dall'analisi. Altri due pazienti si sono ritirati prima del secondo periodo *crossover*, ma sono stati inclusi nell'analisi. In totale gli *outcome* primari sono stati misurati in 19 pazienti. I pazienti inclusi avevano un'età media all'arruolamento di 68,3 anni, per la maggior parte erano uomini (n=15), con una durata media di malattia di dieci anni, gravità *baseline* misurata con UPDRS III di 24,7, H&Y medio di 3,2, MMSE medio di 27,6, fiducia nell'equilibrio al *baseline* del 51%, equilibrio secondo scala Berg di 41,6. Tra gli inclusi, sei pazienti avevano una stimolazione cerebrale profonda a livello del nucleo subtalamico. I risultati hanno mostrato che i pazienti in terapia con donepezil sono caduti meno (0,13 cadute/dì) di quelli su placebo (0,25 cadute/dì) (p=0,049). I 5 pazienti con cadute più frequenti hanno mostrato la maggiore riduzione dopo sei settimane su donepezil. La frequenza di quasi cadute non è risultata significativamente differente tra i due gruppi. I due pazienti con maggior numero di quasi cadute (>5 a settimana) hanno mostrato il maggior miglioramento, con una riduzione media di 2,5 quasi cadute a settimana. La riduzione di rischio assoluta è stata di 0,12 cadute/dì (IC 95%: 0,09-0,33) con 8,3 pazienti con necessità di trattamento per prevenire cadute. Il trend di miglioramento nella scala CGI compilata dal paziente è stato +1,07 su donepezil e +0,07 su placebo. Non è stata osservata nessuna differenza tra i due gruppi nelle scale Activities of Balance Confidence Scale, Berg Balance Scale, UPDRS III e Folstein MMSE. Dei quattro pazienti usciti dal trial prima della fase II, tre si sono ritirati per eventi avversi (due con donepezil per insonnia, nausea; uno con placebo per aumento del tremore), un paziente con farmaco attivo nella prima fase è peggiorato nel *washout* e ha rifiutato di proseguire nella fase II. Eventi avversi come nausea, sudorazione anormale, insonnia, emicrania, inappetenza, perdita di peso sono stati



notati nel 35% dei pazienti in trattamento con donepezil, ma per la maggior parte sono stati lievi e transitori. Nessun evento avverso grave è stato notato nonostante le più di 200 cadute. I soggetti con malattia di Parkinson sono caduti circa metà delle volte durante le sei settimane di trattamento con donepezil rispetto a placebo. Lo studio auspica ulteriori studi sull'incremento colinergico in pazienti con malattia di Parkinson soggetti a cadute frequenti. Lo studio mostra che il donepezil (massimo 10 mg al giorno) riduce significativamente il numero di cadute in pazienti con malattia di Parkinson (0,13 cadute/di; SEM=0,03) rispetto a placebo (0,25 cadute/di; SEM=0,08,  $p=0,049$ ).

1- Uno studio randomizzato<sup>2</sup>, in doppio cieco, *crossover* ha valutato l'efficacia del metilfenidato nei disturbi dell'andatura in pazienti con malattia di Parkinson con un punteggio  $>1$  nell'*item* 29 dell'UPDRS, ma senza necessità di ausili per la deambulazione. Sono stati esclusi pazienti con disordini muscolo-scheletrici, stimolazione cerebrale profonda, MMSE $<25$ , precedenti eventi cerebrovascolari, terapia con MAO-B inibitori. Sono stati inclusi 23 pazienti consecutivi con malattia di Parkinson, età compresa tra 35 e 85 anni, punteggio UPDRS  $>1$  (disturbi dell'andatura da leggeri a moderati-gravi). Di questi, 12 sono stati randomizzati a placebo, 11, di cui tre sono stati esclusi a causa di una revisione diagnostica, a metilfenidato. Dei 23 pazienti iniziali, 17 hanno completato il periodo di valutazione di sei mesi. Durante l'intero periodo di studio tre pazienti si sono ritirati (uno per frattura dell'anca, uno per mancanza di efficacia del trattamento, uno per scompenso cardiaco). Il gruppo metilfenidato è stato trattato con un dosaggio iniziale di 0,25 mg/kg titolato in quattro settimane, con incrementi settimanali di 0,25 mg/kg, fino a un dosaggio massimo di 1mg/kg/dì. I pazienti, dopo le quattro settimane di titolazione, sono rimasti in trattamento per 12 settimane, cui sono seguite tre settimane di *washout* e altre 12 settimane di trattamento dopo il *crossover*. Come *outcome* primario sono state considerate le variazioni della marcia secondo il *gait analysis system* (GAITRite) tra i due gruppi alla settimana 12 dopo il completamento di ciascuna fase del *crossover*. Come *outcome* secondario sono state considerate le variazioni nel diario dell'andatura (numero di episodi di *freezing* e cadute), il punteggio della scala per il *freezing* (FOGQ), per la depressione (MADRS), per la qualità della vita (EQ-5D) e per la sonnolenza diurna (ESS) tra i giorni 1 e 84, alla settimana 12 dopo il completamento di ciascuna fase del *crossover*. È stata osservata una riduzione di *freezing* e *shuffling* nel gruppo malattia di Parkinson secondo quanto riportato nel diario, ma la composizione del passo non è risultata migliorata ( $p=0,08$  in stato *off*,  $p=0,91$  in stato *on*). La funzione motoria globale (UPDRS) ha mostrato una tendenza al peggioramento.

1- È stato condotto uno studio multicentrico, parallelo, in doppio cieco in pazienti parkinsoniani sottoposti a stimolazione subtalamica al fine di valutare il ruolo del metilfenidato nel controllo del *freezing*<sup>3</sup>. Sono stati assegnati in modo casuale 35 pazienti a ricevere il metilfenidato (1 mg/kg al giorno) e 34 a capsule di placebo per 90 giorni. L'*endpoint* principale è stato quello di considerare il numero di passaggi durante il test Stand-Walk-Sit (SWS) senza L-dopa. I risultati mostrano che i pazienti nel gruppo del metilfenidato hanno eseguito meno passaggi a 90 giorni rispetto a quelli trattati con placebo ( $p=0,017$ ). C'erano significativamente più effetti avversi nel gruppo del metilfenidato rispetto al placebo. I pazienti assegnati al metilfenidato hanno avuto un significativo aumento della frequenza cardiaca e diminuzione del peso rispetto al gruppo placebo. Il metilfenidato sembra migliorare l'ipocinesia della marcia e il *freezing* in pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato



e trattati con la stimolazione del nucleo subtalamico. Il profilo rischio-beneficio a lungo termine deve essere ulteriormente analizzato.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, *crossover* sono stati trattati dieci pazienti parkinsoniani per due giorni con amantadina (400 mg/di) e per due giorni con placebo (soluzione salina), entrambi in vena, con un periodo di *washout* di 52 ore, al fine di valutare la possibile azione sul freezing<sup>4</sup>. Gli strumenti di misura utilizzati sono stati il questionario FOGQ, la scala UPDRS e il tempo al test del cammino. I risultati non documentano alcuna differenza tra i due gruppi; si rileva solo dopo due settimane di valutazione in aperto proseguita con compressa di amantadina un miglioramento al FOGQ, ( $p=0,018$ ) e alla UPDRS ( $p=0,012$ ).

1-

1-

## Sintesi delle prove

Gli studi identificati non consentono di trarre indicazioni rilevanti sull'uso del donepezil, metilfenidato e amantadina nel controllo dei disturbi dell'andatura e nelle cadute dei pazienti parkinsoniani. Non si sono individuate nuove prove sulla tossina botulinica e per questo motivo viene confermata la raccomandazione formulata dal SIGN.

## Raccomandazioni

B

Non è raccomandato l'uso di iniezioni di tossina botulinica per il trattamento di *freezing* della marcia in pazienti con malattia di Parkinson.

## Raccomandazioni per la ricerca

Sulla base di uno studio è necessario approfondire il possibile ruolo del donepezil nei disturbi dell'andatura e nelle cadute dei pazienti parkinsoniani. Visti i risultati contrastanti di due studi sarebbe necessario indagare la reale utilità del metilfenidato nei pazienti avanzati con disturbo della marcia e *freezing*.

## Bibliografia

1. Chung KA et al. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 1263-9.
2. Espay AJ et al. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Neurology* 2011; 76: 1256-62.
3. Moreau C et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 589-96.
4. Young EU et al. Intravenous amantadine for freezing of gait resistant to dopaminergic therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. *PlosOne* 2012; 7: 1-6.

- **Quesito 17a (nuovo)** • Esistono prove a supporto dell'efficacia di una terapia farmacologica nel trattamento dei disturbi genito-urinari (sessuali e vescicali), alterazioni dell'alvo, scialorrea, disturbi del dolore/della sensibilità in pazienti con malattia di Parkinson?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	639
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	28
Studi inclusi e valutati	12

## Analisi delle prove

Data la prevalenza e l'impatto sulla qualità della vita dei disturbi causati da disfunzioni sessuali e vescicali, alterazioni dell'alvo, scialorrea e disturbi del dolore o della sensibilità, il gruppo di lavoro ha ritenuto opportuno formulare un nuovo quesito finalizzato a valutare l'utilità, l'appropriatezza e l'efficacia dei vari interventi farmacologici utilizzati per il trattamento di tali disturbi in pazienti con malattia di Parkinson.

La ricerca della letteratura ha prodotto dieci nuovi studi.

## Disturbi sessuali

I disturbi sessuali possono interessare sino all'80% dei pazienti con malattia di Parkinson. La ricerca della letteratura ha prodotto due trial sull'uso di sildenafil citrato nel trattamento della disfunzione erettile in pazienti con malattia di Parkinson. Una revisione della Movement Disorders Society offre una recente revisione dell'argomento<sup>1</sup>.

L'unico studio randomizzato, *crossover*, sull'efficacia e sicurezza del sildenafil in 12 pazienti con malattia di Parkinson e 12 con atrofia multisistemica è stato pubblicato nel 2001<sup>2</sup>. I pazienti sono stati trattati per dieci settimane con dosi flessibili di sildenafil (da 25 a 100 mg) somministrate circa un'ora prima del rapporto. Lo studio riporta una buona efficacia (misurata attraverso un questionario) e tollerabilità del farmaco nel gruppo di pazienti con malattia di Parkinson. La popolazione inclusa, però, oltre a essere poco numerosa, prevedeva criteri di inclusione molto selettivi con esclusione di pazienti affetti da diabete, con storia di ictus o infarto del miocardio. Sono stati inoltre inclusi solo pazienti con valori pressori misurati in clino e ortostatismo compresi tra 180 e 90 mm/Hg per la pressione sistolica e tra 110 e 50 mm/Hg per la pressione diastolica. La sicurezza del farmaco in pazienti a rischio cardiovascolare, con disautonomia o ipotensione ortostatica non è pertanto valutabile.

Il secondo trial<sup>3</sup> è stato ritirato dagli editori e non viene pertanto valutato.

Le prove sono pertanto insufficienti e sildenafil deve essere considerato ancora come farmaco investigazionale. Non esistono studi randomizzati su altri inibitori della 5-fosfodiesterasi nel trattamento della disfunzione erettile, né esistono studi controllati sul trattamento dei disturbi sessuali nelle donne parkinsoniane.

## Disturbi urinari

La maggior parte dei pazienti parkinsoniani va incontro a problemi urinari, i più frequenti dei quali sono urgenza minzionale, aumento del numero di minzioni e nicturia. Il disturbo più frequente è l'iperattività detrusoriale associata o meno a dissinergia sfinterica. La revisione della letteratura non fornisce studi randomizzati controllati per i vari possibili approcci farmacologici al trattamento dei disturbi della minzione in corso di malattia di Parkinson. Le prove per farmaci dopaminergici, anticolinergici periferici, desmopressina intranasale, tossina botulinica, stimolazione cerebrale profonda sono da considerare insufficienti.

## Alterazioni dell'alvo

Una elevata percentuale di pazienti parkinsoniani soffre di alterazioni dell'alvo. La fisiopatologia della stipsi è multifattoriale e include un rallentamento del transito intestinale che può essere primario o secondario all'uso di farmaci dopaminergici e una disfunzione anoretale. La stipsi può anche interferire con un corretto assorbimento dei farmaci anti-parkinsoniani, e può avere un impatto sostanziale sulla vita del paziente.

La revisione della letteratura ha prodotto due RCT.

Il primo studio di Zangaglia et al<sup>4</sup> è stato anche incluso nella revisione della Movement Disorders Society<sup>1</sup> e della EFNS<sup>13</sup>. Il trial di Zangaglia valuta l'efficacia di una soluzione elettrolitica isosmotica di macrogol per il trattamento della stipsi in 57 pazienti con malattia di Parkinson e stipsi. Lo studio ha una durata di otto settimane. Dieci pazienti sono stati esclusi dall'analisi perché non tornati a controllo, quattro per eventi avversi o perché hanno rifiutato il consenso, per cui l'analisi finale è stata condotta su 43 pazienti.

Il trattamento con macrogol è stato più efficace rispetto al placebo (frequenza di evacuazione  $6,6 \pm 2,7$  nel gruppo trattato,  $3,7 \pm 1,9$  nel gruppo placebo;  $p=0,002$ ). Il macrogol è stato ben tollerato, senza particolari rischi di eventi avversi significativi.

Consigli di buona pratica clinica sono considerati l'aumentata introduzione di liquidi e fibre e un incremento dell'attività fisica.

Il secondo RCT di Ondo et al<sup>5</sup> indaga l'uso di lubiprostone per il trattamento della stipsi in pazienti con malattia di Parkinson. Lo studio include 54 pazienti con malattia di Parkinson randomizzati a lubiprostone o placebo e riporta un miglioramento marcato o molto marcato in 16 dei 25 (64%) pazienti randomizzati a lubiprostone rispetto a 5 dei 27 (18,5%) pazienti randomizzati a placebo ( $p=0,001$ ). Lo studio riporta anche un miglioramento rispetto a placebo dei punteggi della scala di valutazione della stipsi ( $p<0,05$ ), della scala VAS ( $p=0,001$ ) e delle evacuazioni giornaliere registrate tramite diario ( $p<0,001$ ). Complessivamente, il farmaco sembra essere efficace e ben tollerato per il trattamento a breve termine della stipsi in pazienti con malattia di Parkinson.

## Disturbi del dolore/della sensibilità

Il dolore nella malattia di Parkinson è più frequente che nei controlli. In particolare i pazienti parkinsoniani hanno maggiore frequenza di dolore distonico, ma anche di dolore crampiforme e neuropatico. È stata evidenziata anche una relazione tra dolore e fasi *off*.

La revisione della letteratura ha prodotto due studi<sup>6,7</sup> sugli effetti del trattamento con

1+

1+

L-dopa sulla soglia del dolore in pazienti con malattia di Parkinson e uno studio<sup>8</sup> sull'uso della duloxetina per l'alleviamento del dolore in questi soggetti.

Nei due studi<sup>6,7</sup> sugli effetti della L-dopa sulla soglia del dolore sono stati arruolati pazienti con malattia di Parkinson senza dolore correlato alla malattia o dovuto ad altre cause e responsivi a L-dopa (rispettivamente nove e 13 pazienti) e soggetti sani senza sintomi di dolore acuto o cronico (rispettivamente nove e dieci). In entrambi gli studi è stata confrontata la soglia del dolore misurata in condizioni di base nei soggetti sani e in fase *off* nei pazienti con malattia di Parkinson con la soglia del dolore misurata dopo somministrazione di L-dopa sia nei soggetti sani sia nei pazienti con malattia di Parkinson. Da entrambi gli studi risulta che la L-dopa innalza significativamente la soglia del dolore nei pazienti con malattia di Parkinson, mentre non altera la percezione del dolore in soggetti sani. Inoltre gli studi hanno evidenziato che i pazienti con malattia di Parkinson hanno una soglia del dolore oggettiva significativamente più bassa rispetto ai soggetti sani.

2-

Lo studio in aperto con duloxetina di Djaldetti<sup>8</sup> ha arruolato 23 pazienti con malattia di Parkinson e dolore costante non migliorato dal trattamento con antinfiammatori non steroidei. Lo studio ha dimostrato un beneficio della duloxetina, valutato mediante scala analogica visiva (VAS), sul dolore nei pazienti parkinsoniani con un'incidenza relativamente bassa di effetti collaterali, principalmente nausea, vomito e vertigini. Lo studio ha una popolazione poco numerosa e molto selezionata, avendo escluso tutti i pazienti con dolore associato a malattia di Parkinson (distonia, rigidità, spasmi), pazienti con disturbi psichiatrici e depressione, con disturbi vascolari periferici, diabete e disturbi osteoarticolari e cardiorespiratori. Inoltre, non prevede un gruppo di controllo. Tali limiti metodologici rendono i risultati deboli e poco generalizzabili.

2-

Futuri studi con disegno controllato dovranno arruolare popolazioni più numerose e ben caratterizzate per tipo di dolore, trattamento in corso, presenza e tipo di complicazioni motorie.

## Disturbi della deglutizione

I disturbi della deglutizione sono fenomeni non precoci della malattia di Parkinson e sono legati alla gravità dei disturbi motori e possono essere causa di aspirazione, malnutrizione e disidratazione.

La revisione della letteratura ha prodotto una metanalisi di cinque articoli<sup>9</sup> sull'influenza del trattamento con L-dopa sui disturbi della deglutizione in pazienti con malattia di Parkinson. Dall'analisi degli studi non si evidenziano effetti significativi della L-dopa rispetto al placebo sul transito faringeo di liquidi o solidi. Nessuno dei parametri della disfagia esaminati nella metanalisi ha mostrato un miglioramento dopo la terapia con L-dopa.

Lo studio dimostra che l'assunzione di L-dopa non è associata a un miglioramento dei disturbi della deglutizione in pazienti con malattia di Parkinson.

1++

I consigli generali per il trattamento della disfagia associata ad altre condizioni, neurologiche o non, possono essere applicati anche ai pazienti con malattia di Parkinson. In particolare l'uso di addensanti, l'uso di alimenti semisolidi e non a contenuto misto, posture adeguate durante la deglutizione, pur se non corroborate da studi clinici controllati, trovano un posto nella gestione del sintomo. La efficacia della riabilitazione foniiatrica sul trattamento della disfagia è discussa nel quesito 26.

## Scialorrea

Nella malattia di Parkinson la scialorrea è dovuta più probabilmente a una combinazione tra deficit della deglutizione e postura in flessione del capo piuttosto che a una ipersecrezione. La scialorrea può essere estremamente disturbante per il paziente parkinsoniano anche per motivi sociali.

### TOSSINA BOTULINICA A (BTX-A) E TOSSINA BOTULINICA B (BTX-B)

La revisione di Seppi<sup>1</sup> include due studi sull'uso della tossina botulinica B (BTX-B) e un RCT sull'uso della tossina botulinica A (BTX-A) nel trattamento della scialorrea in pazienti con malattia di Parkinson.

Il primo studio (Ondo 2004) include 16 pazienti con scialorrea ma senza disfagia trattati con iniezioni intraghiandolari di BTX-B (1000 U in ogni ghiandola parotidea e 250 U in ogni ghiandola sottomandibolare) per quattro settimane e riporta una riduzione significativa della scialorrea al termine dello studio, con una bassa incidenza di eventi avversi.

Il secondo studio (Lagalla 2009) include 36 pazienti randomizzati a iniezioni intraghiandolari di BTX-B (4000 U per ogni ghiandola parotidea) o placebo per quattro settimane e riporta una riduzione significativa della scialorrea senza alcun evento avverso significativo, eccetto disfagia transitoria in tre pazienti.

Il terzo studio include 32 pazienti con malattia di Parkinson randomizzati a placebo o a iniezioni di BTX-A (50 U in ogni ghiandola parotidea) per un mese e riporta una riduzione significativa della scialorrea nei pazienti trattati rispetto al placebo. L'unico evento avverso riportato è una difficoltà di deglutizione transitoria in un paziente randomizzato a trattamento attivo.

L'integrazione della revisione della letteratura ha prodotto un altro RCT<sup>10</sup> più recente sull'uso della tossina botulinica B nel trattamento della scialorrea in pazienti con malattia di Parkinson e un trial *crossover*<sup>11</sup> sull'uso di tossina botulinica A e B nel trattamento della scialorrea in pazienti con malattia di Parkinson e SLA.

Lo studio di Chinnapongse<sup>10</sup> include 54 pazienti randomizzati in quattro gruppi, un braccio placebo e tre di trattamento attivo con una singola iniezione di BTX-B a dosi di 1500 U, 2500 U e 3500 U rispettivamente (250 U in ogni ghiandola sottomandibolare e la restante dose nelle ghiandole parotidee). Lo studio riporta un miglioramento significativo della scialorrea nei tre gruppi trattati rispetto a placebo (maggiore a quattro settimane rispetto a 12 settimane), e un'incidenza leggermente maggiore di eventi avversi gastrointestinali e di secchezza delle fauci nei gruppi trattati rispetto a placebo.

Lo studio pilota, *crossover*, di Guidubaldi<sup>11</sup> include 15 pazienti con SLA e 12 con malattia di Parkinson randomizzati a ricevere iniezioni (sotto guida ecografica) con BTX-A (200 U) o BTX-B (2500 U) in due siti per ghiandola parotidea e in un sito per ghiandola sottomandibolare. Lo studio riporta una buona efficacia di entrambi i trattamenti nel migliorare i sintomi di scialorrea in entrambi i gruppi di pazienti, nonostante l'elevato numero di perdite al follow up. Gli unici eventi avversi correlati al trattamento sono secchezza delle fauci e modificazione della viscosità della saliva. I due trattamenti differiscono marginalmente per efficacia ma sostanzialmente per costi, laddove la BTX-B comporta metà dei costi della BTX-A.

1+

1+

## GLICOPIRRROLATO

La revisione della letteratura ha prodotto anche un RCT<sup>12</sup> sull'uso di glicopirrolato per il trattamento della scialorrea in pazienti con malattia di Parkinson. Lo stesso studio è riportato come unica prova sull'efficacia del glicopirrolato nella revisione di Seppi. Lo studio è un trial controllato, *crossover*, su 23 pazienti con malattia di Parkinson e scialorrea grave randomizzati a placebo o a 1 mg di glicopirrolato due volte al giorno per una settimana, seguita da una settimana di *washout* e una ulteriore settimana di *crossover*. Lo studio riporta un miglioramento significativo a seguito del trattamento e una differenza non significativa di eventi avversi, specificamente secchezza delle fauci, tra glicopirrolato e placebo.

1+

## Sintesi delle prove

Gli studi sul trattamento dei disturbi sessuali nei pazienti parkinsoniani sono insufficienti per poter porre delle raccomandazioni, in particolare per quanto concerne l'uso degli inibitori della 5 fosfodiesterasi. L'unico studio randomizzato ha preso in considerazione il sildenafil, mentre mancano studi sulle altre molecole. In particolare deve essere attentamente considerato il profilo di sicurezza in quanto i pazienti trattati sono stati inclusi solo se avevano determinate caratteristiche non generalizzabili. Sono inoltre necessari approfondimenti sulle disfunzioni sessuali nelle donne parkinsoniane.

Non vi sono studi controllati sul trattamento dei disturbi urinari nella malattia di Parkinson.

L'uso del macrogol è clinicamente utile nel trattamento della stipsi e non necessita di particolare monitoraggio. La iniezione di tossina botulinica A e B nelle ghiandole salivari è utile nel trattamento della scialorrea.

La *task force* della European Federation of Neurological Societies e della Movement Disorder Society–European Section<sup>13</sup> per la gestione terapeutica della malattia di Parkinson raccomanda l'uso del macrogol nella stipsi con livello A e definisce l'unico RCT pubblicato sul sildenafil come di classe I. La discrepanza rilevata tra il documento della *task force* e questa linea guida deriva da differenze di tipo metodologico nella classificazione delle prove.

## Raccomandazioni

## DISTURBI GENITO-URINARI

Non ci sono sufficienti prove per raccomandare il trattamento con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (sildenafil, tadalafil e vardenafil) per il trattamento della disfunzione erettile in pazienti con malattia di Parkinson. Le prove disponibili non sono sufficienti a raccomandare l'uso di specifici interventi farmacologici per il trattamento dei disturbi urinari in pazienti con malattia di Parkinson.

## ALTERAZIONI DELL'ALVO

L'uso di macrogol è utile e ben tollerata per il trattamento a breve termine della costipazione in pazienti con malattia di Parkinson e stipsi.

## DISTURBI DEL DOLORE/DELLA SENSIBILITÀ

Non ci sono a oggi prove sufficienti a supporto dell'uso di duloxetina o L-dopa sul dolore nella malattia di Parkinson.

C

## SCIALORREA

A

La somministrazione da parte di medici specializzati e sotto specifico monitoraggio clinico di iniezioni intraghiandolari (ghiandole parotidiche e sottomandibolari) di BTX-A e BTX-B è efficace e tollerabile nel trattamento a breve termine (quattro settimane) della scialorrea in pazienti con malattia di Parkinson.

C

La somministrazione di 1 mg di glicopirrolato per via orale può essere considerata per il trattamento a brevissimo termine (una settimana) della scialorrea in pazienti con malattia di Parkinson.

## Raccomandazioni per la ricerca

Sono raccomandati ulteriori studi per valutare l'efficacia e soprattutto la sicurezza degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (sildenafil, tadalafil e vardenafil) nel trattamento della disfunzione erettile in pazienti con malattia di Parkinson con e senza disautonomia, ipotensione ortostatica e/o altri rischi cardiovascolari. Sono necessari ulteriori studi sui disturbi della minzione nei pazienti con malattia di Parkinson. Visto il profilo promettente in termini di efficacia e tollerabilità del glicopirrolato nel trattamento della scialorrea in pazienti con malattia di Parkinson, si raccomandano ulteriori studi di maggiore durata (maggiore di una settimana) e diversi dosaggi (lo studio utilizzava 1 mg, dose molto bassa, ed è possibile che a dosi maggiori il glicopirrolato sia più efficace anche se forse meno tollerabile). Un approfondimento merita l'uso del lubiprostone nel trattamento della stipsi.

## Bibliografia

- Seppi K et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: S42-80.
- Hussain IF et al. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001; 71: 371-4.
- Safarinejad MR et al. Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of Parkinson-emergent erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Int J Impot Res* 2010; 22: 325-35.
- Zangaglia R et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord* 2007; 22: 1239-44.
- Ondo WG et al. Placebo-controlled trial of lubiprostone for constipation associated with Parkinson disease. *Neurol* 2012; 78: 1650-54.
- Brefel-Courbon C et al. Effect of L-dopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005; 20: 1557-63.
- Gerdelat-Mas A, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psych* 2007; 78: 1140-2.
- Djaldetti R et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 201-5.
- Menezes C, Melo A. Does L-dopa improve swallowing dysfunction in Parkinson's disease patients? *J Clin Pharm Therap* 2009; 34: 673-6.
- Chinnapongse R et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double blind trial. *Mov Disord* 2012; 27: 219-26.
- Guidubaldi A et al. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 313-9.
- Arbouw ME et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurol* 2010; 74: 1203-7.
- Ferreira JJ et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5-15.

- **Quesito 18** • Esistono prove che la somministrazione di un trattamento con inibitori della colinesterasi, o la sospensione di una terapia dopaminergica, in pazienti con malattia di Parkinson e deterioramento cognitivo precoce, porti a un miglioramento sintomatico delle funzioni cognitive?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	461
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	33
Studi inclusi e valutati	10

## Analisi delle prove

La demenza è un aspetto frequente della malattia in fase avanzata con una prevalenza tra il 24 e il 31%. In uno studio longitudinale, il 10% dei pazienti sviluppa demenza nel corso di una osservazione di tre anni. La classificazione nosologica della demenza nella malattia di Parkinson si basa sui criteri definiti dalla *task force* della Movement Disorders Society. La demenza come sindrome viene identificata per la presenza di un deficit in almeno due domini cognitivi (attenzione, funzioni esecutive, funzioni visuo-spaziali, memoria di richiamo). La diagnosi è inoltre facilitata per la presenza di sintomi comportamentali quali apatia, depressione, ansia, allucinazioni, deliri o eccessiva sonnolenza diurna. I criteri adottati dalla Movement Disorders Society si sono dimostrati più sensibili dei criteri del DSM-IV.

Nel trattamento della demenza aspetti di buona pratica clinica suggeriscono la sospensione di farmaci potenzialmente dannosi (anticolinergici in particolare) e la identificazione di eventuali fattori precipitanti quali infezioni, disidratazione, squilibri elettrolitici, lesioni cerebrali acquisite, soprattutto se i disturbi cognitivi si presentano in modo brusco. La semplificazione della terapia dopaminergica, possibilmente utilizzando solo L-dopa, può essere considerato un giusto approccio anche se non documentato da studi formali.

## Inibitori delle colinesterasi

Esistono dati a favore di una correlazione tra modificazioni patologiche a livello del sistema colinergico e grado di disfunzione cognitiva in pazienti con malattia di Parkinson, suggerendo un possibile beneficio da parte di farmaci in grado di aumentare l'attività colinergica centrale.

I trial clinici analizzati nelle linee guida SIGN comprendevano prevalentemente studi sull'utilizzo di rivastigmina e donepezil. Quattro revisioni concludevano che la rivastigmina può essere utilizzata nei pazienti parkinsoniani con demenza lieve-moderata (Mini-Mental State Examination MMSE 10-24), con effetto modesto e possibile accentuazione del tremore. In particolare lo studio di maggiori dimensioni, condotto su 514 pazienti (studio Express) ha dimostrato un effetto modesto ma significativo su ADAS-cog ( $p < 0,001$  rispetto al placebo) e su ADCS-CGIC ( $p = 0,007$  rispetto a placebo). Lo studio Express mostra un



miglioramento clinicamente significativo nel 40,8% dei pazienti trattati con rivastigmina a fronte del 29,7% di quelli trattati con placebo. Eventi avversi come nausea e vomito sono stati riportati dal 15-30% dei pazienti trattati con l'inibitore rispetto al 2-10% dei pazienti su placebo. Inoltre è stato osservato un peggioramento del tremore nel 10% dei pazienti trattati rispetto al 4% dei pazienti su placebo.

Le linee guida SIGN<sup>1</sup> analizzavano anche tre studi sugli effetti del donepezil, due dei quali hanno dimostrato un miglioramento significativo del MMSE ( $p=0,013$  e  $0,0044$ , rispettivamente), mentre il terzo non ha evidenziato modificazioni del MMSE, ma un miglioramento significativo alla Dementia Rating Scale.

Dalla pubblicazione delle linee guida SIGN sono state rese disponibili ulteriori revisioni della letteratura. Aarsland et al<sup>2</sup> hanno individuato cinque studi su rivastigmina: due in aperto, una *case-series*, un RCT condotto su 541 pazienti (Studio Express) e un altro studio in aperto come estensione della sperimentazione clinica precedente condotto su parte dei 541 pazienti. Le conclusioni sono simili a quelle riportate in precedenza. Dello studio Express è stata inoltre pubblicata<sup>3</sup> un'analisi *post-hoc*. L'analisi aveva come obiettivo quello di valutare le attività di vita quotidiana mediante l'ADCS – ADL (Alzheimer's disease Cooperative Study – Activities of Daily Living) in un gruppo di 362 pazienti trattati con rivastigmina e 179 trattati con placebo. I risultati sono stati riportati in tre diverse sottoscale individuate dopo l'applicazione di un'analisi fattoriale (ADCS – ADL *basic, high level function e autonomy* ADL) e mostrano una differenza significativa solo per le prime due con una dimensione dell'effetto del 22% e del 23% rispettivamente. Un ulteriore approfondimento sullo studio Express è stato pubblicato da Schmitt et al<sup>4</sup>. In particolare sono stati considerati gli undici item dell'ADAS-cog e i tre domini cognitivi in cui questi possono essere raggruppati (memoria, linguaggio, prassia). L'analisi statistica documenta un significativo cambiamento nei pazienti trattati con rivastigmina rispetto al placebo nei seguenti item: richiamo verbale, aprassia ideatoria, comprensione. La dimensione dell'effetto è compresa tra il 27% e il 30%. I limiti di questo studio sono dovuti al fatto che si tratta di un'analisi *post hoc* non corretta per le comparazioni multiple e con risultati che è difficile cogliere nella loro significatività clinica. Una analisi ulteriore sullo studio Express è stata condotta da Barone et al<sup>5</sup> che hanno dimostrato che l'effetto clinico della rivastigmina era evidente in particolare in pazienti con iperomocisteinemia.

È stata recentemente pubblicata una revisione della Cochrane<sup>6</sup> sull'effetto degli inibitori delle colinesterasi nella demenza a corpi di Lewy, nella demenza associata alla malattia di Parkinson e nelle disfunzioni cognitive nella malattia di Parkinson. Sono stati analizzati solo gli studi randomizzati, in doppio cieco verso placebo. Sono stati misurati gli effetti sulla funzionalità globale, con una differenza nell'ADCS-CGIC di  $-0,38$  a favore degli inibitori delle colinesterasi (IC 95%: da  $-0,56$  a  $-0,24$ ;  $p<0,0001$ ). Per quanto concerne le funzioni cognitive, viene stimato un beneficio terapeutico misurabile come differenza media standardizzata (DMS) di  $-0,34$  (IC 95%: da  $-0,46$  a  $-0,23$ ;  $p<0,00001$ ). Un effetto positivo è evidenziato sul MMSE (WMD  $1,09$ ; IC 95%:  $0,45-1,73$ ,  $p=0,0008$ ). Una analisi a favore degli inibitori delle colinesterasi è stata inoltre documentata per quanto concerne i disturbi comportamentali associati alla demenza (DMS  $-0,20$ ; IC 95%: da  $-0,36$  a  $-0,04$ ,  $p=0,01$ ). Gli eventi avversi sono più frequenti nei pazienti che assumono inibitori dell'acetilcolinesterasi (318/452 vs 668/842; OR= $1,64$ , IC 95%:  $1,26-2,15$ ,  $p=0,0003$ ) così come i *drop out*

1-

1-

1-

1-

(128/465 vs 45/279; OR=1,94, IC 95%: 1,33-2,84, p=0,0006). La revisione conclude che gli inibitori delle colinesterasi possono essere adoperati nel trattamento della demenza associata alla malattia di Alzheimer portando benefici su funzioni cognitive, comportamentali e attività quotidiane.

1+

Dubois et al 2012<sup>7</sup> hanno condotto uno studio in doppio cieco sull'efficacia di donepezil nel trattamento della demenza associata alla malattia di Parkinson. Per la diagnosi di demenza sono stati utilizzati i criteri DSM-IV. Sono stati inclusi 550 pazienti e randomizzati in accordo a un disegno 1:1:1 a donepezil 5 mg, donepezil 10 mg, placebo. Gli *endpoint* primari erano le modificazioni dell'ADAS-cog e della CIBIC+ dopo 24 settimane di trattamento. Gli *endpoint* secondari hanno preso in considerazione test di funzioni esecutive e scale per la valutazione dei disturbi comportamentali. L'analisi di efficacia ha dimostrato l'assenza di differenze significative nei punteggi ADAS-cog tra donepezil 5 mg, donepezil 10 mg e placebo nella popolazione *intent-to-treat*. La dimensione dell'effetto per ADAS-cog era 0,36 per donepezil 5 mg verso placebo, 0,49 per donepezil 10 mg verso placebo. Un effetto significativo, dose-dipendente a favore del donepezil veniva dimostrato in una successiva analisi che non ha considerato la interazione trattamento- nazione di arruolamento. Donepezil 10 mg, ma non donepezil 5 mg, era superiore a placebo nei punteggi CIBIC+ (3,7 vs 3,9; p=0,113 per 5 mg; 3,6 vs 3,9; p=0,040 per 10 mg). Donepezil sia a 5 sia a 10 mg era superiore a placebo negli *endpoint* secondari (Delis-Kaplan Executive Function System; Brief Test of Attention, p<0,007).

1+

La galantamina è stata studiata da Grace et al<sup>8</sup> in uno studio di piccole dimensioni, randomizzato, in doppio cieco. Sono stati inclusi 69 pazienti parkinsoniani non dementi ma con deficit cognitivo isolato (MCI-PD). Di questi, 54 sono stati inclusi nell'analisi finale, 26 randomizzati al trattamento con galantamina e 28 a placebo. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi in base a una serie di test neuropsicologici e a valutazioni comportamentali e motorie. Sono stati registrati diversi eventi avversi, tra cui nausea, vomito o diarrea, e un peggioramento del tremore nei pazienti con malattia di Parkinson.

1-

## Memantina

La memantina è un antagonista del recettore N-methyl D-aspartate (NMDA), in grado di inibire gli effetti tossici legati all'aumento della trasmissione eccitatoria glutamatergica neuronale. Sono disponibili due studi.

Aarsland et al<sup>9</sup> hanno condotto uno studio randomizzato controllato multicentrico con memantina 20 mg verso placebo in pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson e nella demenza a corpi di Lewy. La diagnosi di demenza era posta in accordo ai criteri DSM-IV. 34 pazienti sono stati allocati a memantina, 38 a placebo. L'analisi di efficacia è stata condotta nei sottogruppi diagnostici. Nei pazienti con demenza associata al Parkinson il punteggio medio della Clinical Global Impression of Change al termine dello studio era di 4,3 nel gruppo placebo e 2,9 nel gruppo trattato con memantina (differenza media 1,4, tra 0,6 e 2,2). Gli eventi avversi erano simili nel gruppo placebo e nel gruppo in trattamento attivo (16 drop out nel campione globale) di solito dovuti a peggioramento della malattia di base. Lo studio, ben condotto, ha il limite di una bassa numerosità di pazienti realmente valutabili e quindi di dati non chiaramente generalizzabili.

1-

Emre et al<sup>10</sup> hanno condotto una sperimentazione clinica controllata di sei mesi sull'uso della memantina in pazienti con diagnosi di demenza nella malattia di Parkinson e demenza a corpi di Lewy. Il farmaco è risultato efficace rispetto al placebo solo per il sottogruppo di pazienti con demenza a corpi di Lewy. Sono stati inclusi 199 pazienti di cui 96 sono stati trattati con memantina (34 demenza a corpi di Lewy; 62 associata al Parkinson) e 99 con placebo (41 demenza a corpi di Lewy; 58 associata al Parkinson). Di questi l'80% (n=159) hanno completato lo studio. L'analisi statistica documenta un miglioramento statisticamente significativo in base alla scala ADCS-CGI (0,6 punti, IC 95%: da -1,2 a -0,1) e alla scala NPI di -5,9 punti (IC 95%: da -11,6 a -0,2) solo per i pazienti con demenza a corpi di Lewy. Non sono emerse differenze significative tra il gruppo memantina e il gruppo placebo sia complessivamente sia per i due sottogruppi (demenza a corpi di Lewy e associata al Parkinson) in base ai test cognitivi, alle attività di vita quotidiana valutate con l'ADCS-ADL e alla scala Zarit Caregiver Burden. Un limite dello studio è rappresentato dalla rilevanza clinica che hanno i dati risultati statisticamente significativi. È da sottolineare, inoltre, che i pazienti con demenza a corpi di Lewy al *baseline* non erano bilanciati per comorbidità (disturbi cardiovascolari e del metabolismo glucidico) e per l'uso di farmaci antipsicotici e antidepressivi. Inoltre, la randomizzazione (blocchi di quattro pazienti randomizzati) è stata gestita localmente nei 30 centri dallo sperimentatore o farmacista con una perdita di qualità dello studio.

1-

## Sintesi delle prove

La demenza nella malattia di Parkinson rappresenta un problema di dimensioni crescenti, in quanto legata alla durata di malattia. Il miglioramento del controllo nei disturbi motori porterà quindi a un aumento dei casi incidenti e prevalenti di demenza associata al Parkinson. Per questi motivi vi è necessità di condurre studi sperimentali su pazienti del mondo reale e non con caratteristiche cliniche molto selezionate o con *overlapping* con pazienti con demenza a corpi di Lewy.

In questa linea guida, considerando l'orientamento di sanità pubblica e verso la pratica clinica corrente, si sono valutate in maniera differente le prove disponibili su rivastigmina e donepezil, formulando una raccomandazione con livello D, mentre nel documento della *task force* della EFNS e MDS – ES le prove provenienti dagli RCT su questi farmaci sono state poste in classe I<sup>11</sup>.

## Raccomandazioni

**D** La rivastigmina può essere considerata per il trattamento della demenza nella malattia di Parkinson.

**D** Il donepezil può essere considerato per il trattamento della demenza nella malattia di Parkinson, ma ulteriori studi sono necessari per individuare la dose efficace.

**GPP** Entrambi i farmaci devono essere forniti solamente in unità con sufficiente esperienza nella diagnosi e monitorando attentamente i possibili benefici e i rischi. In particolare la diagnosi di demenza nella malattia di Parkinson deve essere in accordo con i criteri clinici e gli strumenti neuropsicologici previsti dalla *task force* della MDS<sup>12,13</sup>.

Non ci sono dati conclusivi per gli altri inibitori della acetilcolinesterasi.

Le prove non sono sufficienti a formulare una raccomandazione sull'uso della memantina per il trattamento della demenza in pazienti con malattia di Parkinson, sebbene il farmaco appaia essere ben tollerato.

GPP

In pazienti con malattia di Parkinson e deterioramento cognitivo devono essere ricercate eventuali cause trattabili di demenza e, se presenti, trattate.

GPP

Dovrebbe essere presa in considerazione l'esclusione di qualsiasi altro farmaco non antiparkinsoniano che agisce sul sistema nervoso centrale, e la sospensione di farmaci anticolinergici, amantadina, inibitori delle MAO-B, inibitori delle COMT e agonisti della dopamina.

## Raccomandazioni per la ricerca

Sulla base degli studi condotti il profilo rischio-beneficio degli inibitori delle colinesterasi nel trattamento della demenza nella malattia di Parkinson deve essere approfondito. Ulteriori studi sono necessari per una migliore caratterizzazione dei pazienti più responsivi e sulla tipologia di disturbo cognitivo più responsivo all'intervento farmacologico. Ulteriori studi sono necessari per misurare l'efficacia della memantina e dei altri farmaci con attività antiglutamatergica. Ulteriori studi sono necessari sulla eventuale efficacia di interventi non farmacologici (riabilitativi, occupazionali, altri) sui disturbi cognitivi nei pazienti affetti da demenza associata al Parkinson.

## Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline (number 113). January 2010; 1-61.
2. Aarsland D et al. Rivastigmine for the treatment of Parkinson's disease dementia. *Aging Health* 2010; 6: 277-284.
3. Olin JT et al. Rivastigmine in the treatment of dementia associated with Parkinson's disease: effects on activities of daily living. *Dem Ger Cogn Disord* 2010; 29: 510-5.
4. Schmitt FA et al. Evaluating rivastigmine in mild-to-moderate Parkinson's disease dementia using ADAS-cog items. *Am J Alzh Dem* 2010; 25: 407-413.
5. Barone P et al. Rivastigmine versus placebo in hyperhomocysteinemic Parkinson's disease dementia patients. *Mov Disord* 2008; 23: 1532-40.
6. Rolinski M et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD006504.
7. Dubois B et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double blind efficacy and safety study. *Mov Disord* 2012; 27: 1230-8.
8. Grace J et al. A double blind comparison of galantamine hydrobromide ER and placebo in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 2009; 80: 18-23.
9. Aarsland D et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 613-18.
10. Emre M et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 969-77.
11. Ferreira JJ et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5-15.
12. Emre M et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-707.
13. Dubois B et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the Movement Disorder Society task force. *Mov Disord* 2007; 22: 2314-24.

- **Quesito 19** • Esistono prove a supporto della superiorità della terapia con antidepressivi, rispetto a trattamenti non farmacologici, nel migliorare la qualità della vita e/o i punteggi nelle scale di valutazione, in pazienti con malattia di Parkinson e depressione?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	251
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	29
Studi inclusi e valutati	8

## Analisi delle prove

I sintomi depressivi sono frequenti nei pazienti con malattia di Parkinson. Essendo spesso sovrapposti ad altre sintomatologie psichiche come ritiro sociale, demotivazione e disturbi affettivi e a declino cognitivo, la diagnosi di depressione in questa categoria di pazienti è particolarmente complessa.

La linea guida SIGN<sup>1</sup> includeva tre revisioni sistematiche e un RCT sul trattamento farmacologico dei sintomi depressivi in pazienti con malattia di Parkinson. La prima revisione include sei RCT sul confronto tra trattamento attivo e placebo o tra due trattamenti attivi in pazienti con malattia di Parkinson e sintomi depressivi e conclude che l'amitriptilina è efficace nel trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson, mentre le prove non sono sufficienti a supportare l'efficacia o inefficacia di altri antidepressivi per la stessa indicazione. Una metanalisi include 11 trial e riporta una riduzione significativa della depressione sia in pazienti trattati con antidepressivi, sia in pazienti trattati con placebo. La terza revisione sistematica include solo tre RCT con popolazioni poco numerose e di modesta qualità e conclude che le prove non sono sufficienti a raccomandare un qualsiasi trattamento farmacologico per la depressione nella malattia di Parkinson. L'unico RCT incluso confronta il trattamento con desipramina o citalopram con placebo e riporta un miglioramento dei punteggi MADRS a 14 giorni del gruppo desipramina rispetto a citalopram e placebo e un'efficacia di entrambi gli antidepressivi a 30 giorni di trattamento rispetto a placebo.

La linea guida SIGN conclude che le prove non sono sufficienti a formulare una raccomandazione a favore o a sfavore di nessun farmaco antidepressivo per il trattamento della depressione nella malattia di Parkinson.

L'aggiornamento della ricerca bibliografica del SIGN ha prodotto, oltre alla revisione di Seppi del 2011<sup>2</sup>, cinque studi<sup>3,7</sup> e una revisione sistematica del 2013 condotta secondo la metodologia della Cochrane Collaboration<sup>8</sup>. Tutti gli studi primari reperiti sono inclusi nella revisione di Rocha e nella revisione di Seppi, che include anche tutti gli studi (tranne due) inclusi citati nelle revisioni incluse nella linea guida SIGN.

Considerata l'alta qualità generale delle revisioni di Seppi e di Rocha e l'assenza di ulte-

riori prove rilevanti successive alla loro pubblicazioni, le conclusioni sulle prove disponibili riguardo l'efficacia delle terapie farmacologiche per il trattamento della depressione nella malattia di Parkinson sono basate su tali studi.

La revisione di Seppi del 2011<sup>2</sup> riporta i risultati di tre trial sull'uso degli agonisti della dopamina (pramipexolo e pergolide) per il trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson, tre RCT sull'uso di antidepressivi triciclici (nortriptilina, desipramina e amptriptilina) in pazienti con malattia di Parkinson, quattro studi sugli inibitori della ricaptazione della serotonina (citalopram, sertralina, paroxetina e fluoxetina) per il trattamento antidepressivo dei pazienti con malattia di Parkinson, un RCT sull'uso dell'atomoxetina per la stessa indicazione e uno studio randomizzato sull'integrazione con omega-3 come terapia antidepressiva singola o in aggiunta agli antidepressivi.

Dei tre studi sugli agonisti della dopamina riportati nella revisione, il trial randomizzato di Barone del 2010<sup>3</sup> include 323 pazienti randomizzati a pramipexolo o placebo e riporta una differenza tra tasso di risposta e variazione dei punteggi BDI ai limiti della significatività nel gruppo pramipexolo rispetto al gruppo placebo. Lo studio esclude a *baseline* i pazienti con depressione grave e consente l'uso concomitante di inibitori della ricaptazione della serotonina. Lo studio di Barone del 2006 confronta l'efficacia di pramipexolo a dose flessibile rispetto a sertralina a dose fissa in 67 pazienti con malattia di Parkinson senza disturbi cardiovascolari né ipotensione ortostatica sintomatica. Lo studio riporta una diminuzione significativa dei punteggi HDRS da *baseline* a fine trattamento in entrambi i gruppi e nessuna differenza tra i due trattamenti in termini di miglioramento dei punteggi HDRS e tasso di risposta. Solo il tasso di remissione risulta maggiore nel gruppo pramipexolo. Lo studio *open label* di Rektorova randomizza 41 pazienti con malattia di Parkinson e depressione da lieve a moderata a pramipexolo o pergolide a dose flessibile e riporta un tasso di risposta al trattamento e un miglioramento dei punteggi MADRS significativamente maggiori nel gruppo pramipexolo rispetto a pergolide. Sulla base dei tre studi inclusi la revisione conclude che il trattamento con pramipexolo può essere efficace e tollerabile nel migliorare i sintomi depressivi in pazienti con malattia di Parkinson, mentre le prove non sono sufficienti per raccomandare il trattamento con pergolide per la stessa indicazione, considerato anche il rischio associato all'uso di tale agonista (valvulopatia, fibrosi).

Considerata, però, la selettività dei criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti in questi studi e l'eterogeneità delle misure utilizzate per la diagnosi dei sintomi depressivi e la valutazione degli *outcome* si ritiene necessaria maggiore cautela nella definizione di efficacia e sicurezza riguardo il pramipexolo.

Dei tre studi sugli antidepressivi triciclici, l'RCT di Menza<sup>4</sup> confronta nortriptilina, paroxetina e placebo in un gruppo di 52 pazienti con malattia di Parkinson e depressione maggiore (DSM IV) e riporta una superiorità della nortriptilina rispetto a paroxetina e placebo in termini di miglioramento dei punteggi HDRS, tasso di risposta al trattamento e sintomi di ansia, mentre l'incidenza di eventi avversi risulta maggiore nel gruppo su paroxetina. Lo studio di Devos<sup>5</sup> confronta desipramina, citalopram e placebo per il trattamento di depressione maggiore (DSM-IV) in 48 pazienti con malattia di Parkinson e riporta miglioramenti significativi nei punteggi MADRS per entrambi i trattamenti rispetto a placebo con un'incidenza di eventi avversi doppia nel gruppo desipramina rispetto agli altri due gruppi. Lo studio di Antonini confronta amptriptilina e sertralina a basse dosi in 31 pazienti con ma-

lattia di Parkinson e depressione maggiore (DSM-IV) e riporta una riduzione dei punteggi HDRS in entrambi i gruppi e tassi di remissione e risposta al trattamento e di incidenza di eventi avversi comparabili tra i due gruppi. La revisione conclude che nortriptilina e desipramide sembrano essere efficaci nel trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson, mentre le prove non sono sufficienti a formulare una raccomandazione relativa al trattamento con amptriptilina. Riguardo alla sicurezza degli antidepressivi triciclici (TCA) in pazienti con malattia di Parkinson, resta l'indicazione alla cautela nell'uso di tali farmaci, in particolare la desipramina, in pazienti con storia di ritenzione urinaria, glaucoma, elevata pressione intraoculare e disturbi cardiovascolari, tenendo conto che il trattamento con triciclici può dar luogo a insorgenza di psicosi, sedazione e sonnolenza diurna, nonché disturbi cognitivi e delirio in pazienti con malattia di Parkinson e demenza.

Dei sette studi sull'uso di inibitori della ricaptazione della serotonina, lo studio di Wer-muth confronta il trattamento con citalopram rispetto a placebo in 37 pazienti con malattia di Parkinson e depressione maggiore (DSM-III-R) e riporta un miglioramento significativo dei punteggi HDRS a sei settimane in entrambi i gruppi. Lo studio di Leentjens confronta sertralina e placebo in 12 pazienti con malattia di Parkinson e depressione maggiore (DSM-IV) e non riporta differenze significative tra i due gruppi né nel tasso di risposta al trattamento, né nel miglioramento dei punteggi MADRS. Lo studio di Fregni confronta la stimolazione magnetica transcranica (rTMS) e il placebo con una stimolazione placebo e fluoxetina in 42 pazienti con malattia di Parkinson e depressione maggiore (DSM-IV) e riporta un miglioramento significativo dei sintomi depressivi a due settimane in entrambi i gruppi, con un'incidenza leggermente maggiore di eventi avversi nel gruppo assegnato a stimolazione placebo e fluoxetina. Lo studio di Avila confronta nefazodone e fluoxetina in 16 pazienti con malattia di Parkinson e depressione maggiore (DSM-IV) e riporta un'efficacia comparabile dei due trattamenti nel migliorare i sintomi di depressione a 90 giorni, con un'incidenza di eventi avversi leggermente maggiore nel gruppo nefazodone. La revisione conclude che le prove disponibili non sono sufficienti a formulare una raccomandazione riguardo all'uso di inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) (citalopram, sertralina, paroxetina e fluoxetina) per il trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson. Gli SSRI sembrano essere più sicuri e tollerabili rispetto ai triciclici, sebbene possano peggiorare il tremore in alcuni pazienti e possano indurre sindrome serotoninergica se utilizzati in concomitanza con MAO-B inibitori (selegilina e rasagilina).

Dei due studi sugli antidepressivi di nuova generazione, lo studio di Weintraub<sup>6</sup> confronta atomoxetina e placebo in 55 pazienti con malattia di Parkinson e sintomi depressivi e non riporta differenze significative tra gruppi in termini di tasso di risposta al trattamento, sebbene emerga un *trend* di risposta maggiore e di miglioramento dei sintomi cognitivi globali, di ansia e di sonnolenza diurna nei pazienti con atomoxetina. Sulla base di questo studio e dello studio di Avila sul nefazodone, la revisione conclude che le prove non sono sufficienti a formulare una raccomandazione sull'uso di atomoxetina o di nefazodone nel trattamento dei sintomi depressivi in pazienti con malattia di Parkinson, ma l'uso di nefazodone è fortemente sconsigliato a causa del rischio di epatotossicità grave.

Sulla base dello studio già analizzato precedentemente (quesito 11) di Da Silva<sup>7</sup>, si conclude che le prove disponibili non sono sufficienti a formulare una raccomandazione sull'uso degli omega 3 nel trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson.



La revisione del 2013 di Rocha<sup>8</sup> riporta i risultati di sei RCT, di cui solo due non sono inclusi nella revisione di Seppi. Il primo studio (Akca 2011) confronta sertralina e venlafaxina in 32 pazienti e non riporta differenze significative in termini di efficacia tra i due trattamenti. Il secondo studio (Richard 2012)<sup>9</sup> confronta paroxetina, venlafaxina e placebo in 115 pazienti e riporta una superiorità degli SSRI rispetto a placebo, ma un maggiore rischio di incidenza di eventi avversi.

1++

In uno studio in aperto<sup>10</sup> è stata valutata la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia della duloxetina 60 mg una volta al giorno per 12 settimane in pazienti con malattia di Parkinson e disturbo depressivo maggiore (MDD). La tollerabilità è stata valutata calcolando il tasso di interruzione a causa di eventi avversi direttamente collegati al trattamento (TEAEs) e dal peggioramento dei sintomi motori (UPDRS). Il tasso è stato considerato accettabile se  $\leq 19\%$ . Dei 151 pazienti arruolati, l'8,6% ha interrotto lo studio a causa di TEAEs. Non è stato osservato nessun peggioramento in rigidità e tremore mentre le attività della vita quotidiana sono risultate significativamente migliorate. Come misure di efficacia sono state considerate HAMD-17, BDI, CGI-S, IGP-I e dolore valutato con VAS. QoL è stato misurato dal PDQ-39. La duloxetina sembra essere ben tollerata e apparentemente efficace nel trattamento della depressione associata al Parkinson, senza causare deterioramento di segni e sintomi della malattia.

1-

## Sintesi delle prove

Nella pratica clinica sono disponibili una grande varietà di farmaci antidepressivi con una solida base di prove a sostegno del loro utilizzo per il trattamento della depressione maggiore, tuttavia questi risultati non sono stati replicati nel range limitato di studi su pazienti con depressione e malattia di Parkinson. Non è, pertanto, possibile elaborare una raccomandazione per il trattamento farmacologico della depressione in pazienti con malattia di Parkinson. Sebbene esistano alcune prove a supporto dell'efficacia degli antidepressivi triciclici (amitriptilina e desipramina), tale rilevanza è compensata dagli effetti collaterali e il follow up troppo breve negli RCT rilevanti. Quindi, sebbene la terapia con antidepressivi possa essere efficace nel trattamento della depressione associata a malattia di Parkinson, le prove sono eterogenee e di scarsa qualità e questo impedisce di trarre conclusioni solide sull'efficacia dei singoli trattamenti.

## Raccomandazioni

### AGONISTI DELLA DOPAMINA

Le prove non sono sufficienti a raccomandare l'uso del pramipexolo nel trattamento dei sintomi depressivi in pazienti con malattia di Parkinson.

L'uso di pergolide è sconsigliato per il trattamento dei sintomi depressivi in pazienti con malattia di Parkinson a causa del rischio di insorgenza di valvulopatia e fibrosi.

### ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI (TCA)

L'uso di nortriptilina sembra essere utile nel trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson.

D



D

L'uso di desipramina per il trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson sembra essere utile ma associato a una maggiore insorgenza di eventi avversi.

Le prove non sono sufficienti a formulare una raccomandazione relativa al trattamento con amitriptilina.

B

Gli antidepressivi triciclici devono essere utilizzati con particolare cautela in pazienti con malattia di Parkinson e storia di ritenzione urinaria, glaucoma, elevata pressione intraoculare e disturbi cardiovascolari.

B

L'uso di antidepressivi triciclici in pazienti con malattia di Parkinson e demenza è sconsigliato, in quanto associato a insorgenza di psicosi, disturbi cognitivi e delirio.

#### INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRI)

Le prove disponibili non sono sufficienti a raccomandare l'uso di inibitori della ricaptazione della serotonina (citalopram, sertralina, paroxetina e fluoxetina) per il trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson.

D

L'uso di paroxetina e venlafaxina a rilascio prolungato (*extended release*, ER) per il trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson sembra essere utile, ma associato a una maggiore insorgenza di eventi avversi.

#### ANTIDEPRESSIVI DI NUOVA GENERAZIONE

Le prove disponibili non sono sufficienti a raccomandare l'uso di atomoxetina e duloxetina per il trattamento dei sintomi depressivi in pazienti con malattia di Parkinson.

B

L'uso di nefazodone non è raccomandato per il trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson a causa del rischio di epatotossicità.

#### TERAPIE ALTERNATIVE

Le prove non sono sufficienti a raccomandare l'uso di omega 3 come terapia aggiuntiva o singola per il trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson.

## Raccomandazioni per la ricerca

Sono sollecitati ulteriori studi relativi all'uso della nortriptilina, atomoxetina e duloxetina nel trattamento della depressione nella malattia di Parkinson.

Si sollecitano nuovi studi con campioni più numerosi sull'efficacia e sicurezza a lungo e a breve termine, valutata tramite scale standardizzate, delle varie classi di antidepressivi per il trattamento della depressione in pazienti con malattia di Parkinson.

## Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. SIGN, 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/113/index.html> (visitato il 15-5-2013).
2. Seppi K et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: S42-80.
3. Barone P et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 573-80.
4. Menza M et al. A controlled trial of antidepressants in pa-

- tients with Parkinson disease and depression. *Neurol* 2009; 72: 886-92.
5. Devos D et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2008; 23: 850-7.
  6. Weintraub D et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurol* 2010; 75: 448-55.
  7. Da Silva TM et al. Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *J Affect Disord* 2008; 111: 351-9.
  8. Rocha F et al. Antidepressants for depression in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 417-23.
  9. Richard IH et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurol* 2012; 78: 1229-36.
  10. Bonuccelli U et al. A non-comparative assessment of tolerability and efficacy of duloxetine in the treatment of depressed patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 2269-80.

- **Quesito 20** • In pazienti con malattia di Parkinson e psicosi, l'aggiunta di un antipsicotico atipico alla terapia antiparkinsoniana è più efficace, rispetto alla riduzione della terapia antiparkinsoniana, nel migliorare i sintomi psichiatrici senza peggiorare i sintomi motori?
- **Quesito 21** • In che modo è possibile minimizzare il rischio di allucinazioni e psicosi indotte da farmaci in pazienti con malattia di Parkinson?

## Ricerca della letteratura

	QUESITO 20	QUESITO 21
Studi reperiti tramite strategie di ricerca	298	367
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	23	10
Studi inclusi e valutati	2	3

## Sintesi delle prove

La linea guida SIGN<sup>1</sup> include due revisioni sistematiche sul trattamento farmacologico della psicosi in pazienti con malattia di Parkinson e un RCT sul confronto tra quetiapina e clozapina per il trattamento della psicosi in pazienti con malattia di Parkinson. Sulla base delle due revisioni e dello studio di Merims del 2006 sul confronto tra quetiapina e clozapina, la linea guida conclude che l'uso di clozapina può essere considerato per il trattamento dei pazienti con malattia di Parkinson e psicosi, ma deve essere associato a monitoraggio settimanale per le prime 18 settimane di trattamento, bisettimanale per il primo anno e mensile per il periodo successivo. In caso tale monitoraggio non potesse essere eseguito può essere considerato il trattamento con quetiapina.

L'aggiornamento della letteratura della linea guida SIGN ha prodotto quattro trial<sup>3,6</sup> e una revisione sistematica di studi osservazionali e trial<sup>7</sup>.

Tutti i trial inclusi nella revisione, te degli altri trial gli studi su cui si basano le

due revisioni considerate nella linea guida SIGN sono inclusi nello studio di Seppi<sup>2</sup>.

La revisione di Seppi, include due estensioni *open label* di 12 mesi di due RCT di quattro settimane su efficacia e sicurezza di clozapina in pazienti con malattia di Parkinson e psicosi. Entrambi gli studi riportano una buona efficacia della clozapina nel controllo delle allucinazioni a lungo termine.

Altri due RCT inclusi nella revisione confrontano quetiapina e clozapina. Il primo studio include 20 pazienti con malattia di Parkinson e psicosi iatrogena e riporta un miglioramento significativo dei sintomi di psicosi in entrambi i gruppi a fronte di una stabilità equiparabile tra gruppi dei sintomi motori. Il secondo include 27 pazienti con malattia di Parkinson e sintomi psicotici emergenti che richiedono il trattamento farmacologico. Lo studio riporta un miglioramento significativo in entrambi i gruppi, ma una riduzione maggiore dei punteggi del Neuropsychiatric Inventory (NPI) relativi alle illusioni e allucinazioni nel gruppo su clozapina rispetto a quetiapina. Il tasso di ritiro dallo studio risulta leggermente maggiore nel gruppo trattato con clozapina. Sulla base di questi studi la revisione conclude che il trattamento con clozapina è efficace per il trattamento della psicosi in pazienti con malattia di Parkinson, ma richiede un monitoraggio costante a causa del rischio di eventi avversi e di agranulocitosi.

La revisione include anche quattro studi sul confronto tra quetiapina e placebo per il trattamento della psicosi in pazienti con malattia di Parkinson. Il primo include 31 pazienti con allucinazioni iatrogene e non riporta miglioramenti significativi in nessuna variabile nel gruppo trattato. Lo studio ha notevoli limiti metodologici ed è *underpowered*. Lo studio di Rabey include 58 pazienti, di cui 29 con demenza, e non riporta miglioramenti significativi in nessuna delle variabili considerate. Lo studio ha un alto tasso di *drop out* sia nel gruppo trattato sia in quello placebo.

I due studi comuni alla revisione di Seppi e all'aggiornamento della letteratura del SIGN sono due trial sul confronto tra quetiapina e placebo per il trattamento delle allucinazioni e della psicosi in pazienti con malattia di Parkinson.

Il primo<sup>4</sup> include 24 pazienti con malattia di Parkinson e allucinazioni, paranoie e pensieri deliranti. L'*outcome* primario è il tempo di permanenza nello studio in quanto misura di efficacia e sicurezza del trattamento, dando per presupposto che i pazienti abbandonano il trial in caso di inefficacia del farmaco o peggioramento dei sintomi, o in caso di effetti collaterali. Come *outcome* secondari sono considerati il miglioramento dei sintomi psicotici e la variazione dei sintomi motori e neuropsichiatrici. I clinici hanno la possibilità di modificare la terapia antiparkinsoniana e antipsicotica a seconda della necessità. Dei pazienti inclusi, 13 completano le sei settimane di follow up e solo otto completano le 12 settimane. Il tempo di permanenza nello studio risulta leggermente minore nel gruppo quetiapina, ma la differenza con placebo non è significativa. Non risultano differenze significative neanche negli *outcome* secondari. I risultati dimostrano che le quetiapina, a dosi fino a 150 mg, a differenza di molti antipsicotici, non peggiora i sintomi motori, ma non dimostrano un'efficacia del farmaco nel migliorare i sintomi psicotici, dati anche i limiti metodologici del trial, ovvero scarsa numerosità del campione e dosaggio basso del farmaco per la gravità dei pazienti inclusi.

Lo studio pilota di Fernandez<sup>3</sup> confronta quetiapina e placebo in 16 pazienti con allucinazioni persistenti, principalmente notturne, per determinare se il meccanismo di azione

della quetiapina si basa sulla modificazione dell'architettura del sonno REM. I due gruppi sono comparabili a *baseline*, eccetto per la durata del sonno REM, maggiore nel gruppo placebo. L'*outcome* primario dello studio è la variazione dell'architettura del sonno REM valutata con polisonnografia. I sintomi motori e non motori sono stati valutati anche tramite variazione del punteggio su scale specifiche (BPRS, CGI-S, UPDRS). Dei pazienti randomizzati, abbandonano lo studio quattro assegnati a quetiapina, di cui due per inefficacia, e uno su placebo. Al termine del trattamento la polisonnografia dimostra un *trend* non significativo di aumento del sonno REM nel gruppo trattato e un miglioramento significativo dei punteggi CGI-S e BPRS nel gruppo trattato rispetto a placebo. L'incidenza di eventi avversi è maggiore nel gruppo con quetiapina rispetto a placebo. Gli eventi avversi più frequenti nel gruppo attivo sono sonnolenza, perdita di equilibrio e lieve peggioramento del parkinsonismo, mentre nel gruppo placebo sono sincope o vertigini. La quetiapina in questo studio sembra migliorare le allucinazioni visive, ma non grazie alla normalizzazione del sonno REM.

1-

Sulla base di questi studi e dei dati provenienti dai due studi che confrontano clozapina e quetiapina la revisione conclude che data l'eterogeneità dei dati e i limiti metodologici degli studi, le prove non sono sufficienti a raccomandare l'uso di quetiapina per il trattamento della psicosi in pazienti con malattia di Parkinson.

La revisione di Seppi<sup>2</sup> include anche tre RCT sull'uso di olanzapina per il trattamento di psicosi e allucinazioni iatrogene. I primi due studi, riportati in una singola pubblicazione, confrontano olanzapina e placebo in 160 pazienti con malattia di Parkinson e riportano un miglioramento significativo dei sintomi psicotici in entrambi in gruppi, ma un peggioramento significativo dei sintomi motori nel gruppo trattato rispetto a placebo, con un'incidenza in uno dei due studi significativamente maggiore di sindrome extrapiramidale, allucinazioni e aumento della salivazione nel gruppo con olanzapina. Il terzo studio confronta olanzapina e placebo in 30 pazienti con malattia di Parkinson e non riporta differenze tra i due gruppi in nessuna delle misure di psicosi e di stato cognitivo, ma un peggioramento significativo dei sintomi motori nel gruppo su olanzapina. Sulla base di questi dati la revisione conclude che l'olanzapina non sembra essere efficace per il trattamento della psicosi in pazienti con malattia di Parkinson e presenta un rischio significativo di deterioramento dei sintomi motori.

Gli altri due studi reperiti tramite aggiornamento della ricerca bibliografica della linea guida SIGN sono un trial che confronta terapia farmacologica, riduzione dei farmaci anti-parkinsoniani e osservazione per il trattamento dei sintomi psicotici e un trial sull'uso della pimavanserina per la stessa indicazione.

Il trial non randomizzato di Goez<sup>3</sup> valuta l'impatto della terapia con antipsicotici rispetto a riduzione della terapia antiparkinsoniana od osservazione (interventi non farmacologici) per il trattamento della psicosi in 64 pazienti con malattia di Parkinson. I pazienti sono stati categorizzati in base all'indicazione al trattamento stabilita dal medico curante all'insorgenza delle allucinazioni. Dei 64 pazienti, 31 sono stati trattati con antipsicotici, 33 non sono stati con antipsicotici, a 13 è stata ridotta la terapia dopaminergica e 20 sono stati osservati, ovvero trattati con terapia non farmacologica. Dei 31 sottoposti a trattamento con antipsicotici, 12 hanno ricevuto solamente il farmaco, mentre a 19 è stato prescritto il farmaco e ridotta la terapia dopaminergica. Degli stessi 31 pazienti trattati con antipsicotici, otto

hanno ricevuto clozapina, 23 quetiapina, nessuno ha cambiato farmaco, eccetto tre pazienti che sono passati all'aripiprazolo (uno dei tre è poi tornato a quetiapina per un aumento della sedazione). La durata media del follow up è stata di 31 mesi. L'*endpoint* primario considerato è il tempo dalla prima valutazione, UPDRS-TD=2, all'aumento di tale punteggio a 3 o 4. Dei 64 pazienti iniziali, 38 hanno raggiunto l'*endpoint*, otto dei 31 trattati con antipsicotici e 30 dei 33 non trattati con antipsicotici. Il trattamento ha ridotto significativamente la progressione delle allucinazioni. Il tempo di conversione a TD>2 è risultato di 39 mesi nel gruppo trattato rispetto a 12 mesi nel gruppo non trattato. Per valutare l'impatto della terapia con antipsicotici sulle funzioni motorie è stata utilizzata la scala UPDRS e non sono state osservate variazioni significative dal *baseline*. Lo studio dimostra, quindi, un'influenza positiva del trattamento precoce con antipsicotici (clozapina, quetiapina e equivalenti della clorpromazina) nel risolvere le allucinazioni e ridurre la progressione a lungo termine delle allucinazioni.

Il trial multicentrico di Melzer<sup>6</sup> compara l'efficacia della pimavanserina, o ACP-103, un agonista inverso del recettore serotoninergico 5-HT<sub>2A</sub>, rispetto a placebo in 60 pazienti con malattia di Parkinson e psicosi con allucinazioni visive e/o uditive con frequenza da moderata a grave. I pazienti sono stati randomizzati a trattamento con pimavanserina da 20 mg a 60 mg o placebo. I sintomi di psicosi e allucinazioni sono stati valutati con le scale SAPS, PPRS e CGI-S, per i sintomi motori e altri sintomi non motori sono state utilizzate le scale UPDRS e ESS. Il punteggio globale della scala SAPS è stato utilizzato come *outcome* primario. Il gruppo con pimavanserina ha mostrato un miglioramento significativo nella valutazione globale delle allucinazioni e in varie misure del dominio della paranoia della scala SAPS. I pazienti su pimavanserina hanno mostrato anche miglioramenti significativamente maggiori nelle scale UPDRS I, in particolare l'*item* relativo ai disturbi del pensiero, e miglioramenti in altre misure di psicosi sulle scale PPRS e CGI-S. L'incidenza di eventi avversi è risultata comparabile tra i due gruppi.

1-

1+

## Raccomandazioni

**GPP** Prima di considerare l'uso di farmaci antipsicotici, devono essere escluse altre cause trattabili di psicosi.

**A** In pazienti con psicosi e malattia di Parkinson (malattia di Parkinson) dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con clozapina a basso dosaggio accompagnato da monitoraggio settimanale per le prime 18 settimane di trattamento. In particolare, dopo l'inizio del trattamento con clozapina, la conta leucocitaria e la conta assoluta dei neutrofili devono essere effettuate settimanalmente durante le prime 18 settimane, e successivamente a intervalli di almeno 4 settimane.

**B** In caso non sia possibile effettuare regolari analisi settimanali del sangue, dovrebbe essere presa in considerazione la quetiapina a basso dosaggio come antipsicotico alternativo per il trattamento di pazienti con psicosi e malattia di Parkinson.

**GPP** Si consiglia di togliere nell'ordine farmaci anticolinergici, agonisti della dopamina, amantadina, MAO-B inibitori.

## Raccomandazioni per la ricerca

**Sono sollecitati ulteriori studi relativi all'uso degli antipsicotici nel trattamento dei sintomi psichiatrici nella malattia di Parkinson.**

**Si sollecitano nuovi studi ampi e ben disegnati sull'efficacia e sicurezza della quetiapina e della pimavanserina nel trattamento della psicosi in pazienti con malattia di Parkinson.**

## Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. SIGN, 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/113/index.html> (visitato il 15-5-2013).
2. Seppi K et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: S42-80.
3. Fernandez HH et al. Quetiapine improves visual hallucinations in Parkinson disease but not through normalization of sleep architecture: results from a double blind clinical-polysomnography study. *Int J Neurosci* 2009; 119: 2196-205.
4. Shotbolt P et al. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsych Dis Treat* 2009; 5: 327-32.
5. Goetz CG et al. Antipsychotic medication treatment for mild hallucinations in Parkinson's disease: positive impact on long-term worsening. *Mov Disord* 2008; 23: 1541-5.
6. Meltzer HY et al. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 881-92.
7. Shotbolt P et al. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Therap Adv Neurol Disord* 2010; 3: 339-50.

• **Quesito 22 (nuovo)** • Esistono prove per valutare con l'*imaging* funzionale/molecolare (SPECT, PET) la progressione di malattia, la risposta alla terapia e i sintomi non motori nella malattia di Parkinson?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	436
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	25
Studi inclusi e valutati	12

## Analisi delle prove

### RCT PET

L'*outcome* primario del REAL-PET study, studio prospettico randomizzato in doppio cieco multicentrico<sup>1</sup>, è stato quello di valutare la perdita di funzione a livello del terminale dopaminergico mediante misurazione con <sup>18</sup>F-dopa PET (*baseline* e dopo due anni di follow up) dell'*uptake* striatale in 186 pazienti *de novo*, con diagnosi clinica ed evidenza PET di malattia di Parkinson in fase precoce, randomizzati 1:1 a ropinirolo o L-dopa. Una differenza statisticamente significativa ( $p=0,022$ ) è emersa rispetto alla riduzione Ki media a livello dei putamen, risultata  $13,4\pm\%$  (SE 2,14) nei 68 pazienti in trattamento con ropinirolo e  $20,3\%$

(SE 2,35) nei 59 pazienti in L-dopa, con differenza relativa del 34%. L'analisi *statistical parametric mapping*-SPM mostra una differenza significativa nei valori di putamen e *substantia nigra* in favore del ropinirolo (ROP). La maggiore riduzione di captazione si è osservata a livello del putamen in entrambi i gruppi ROP: 14,1% (SE 1,58), L-dopa 22,9% (SE 1,70) ( $p < 0,001$ ), differenza relativa 38%. Per la *substantia nigra* ( $p = 0,025$ ) il ROP si associa a incremento medio 4,3% (SE 3,67), la L-dopa a decremento -7,5% (SE 3,94). Nell'analisi tra gruppi, putamen posteriore dorsale e *substantia nigra* hanno mostrato bilateralmente una perdita significativamente maggiore nel gruppo L-dopa. Gli *endpoint* clinici evidenziano UPDRS III migliore nei pazienti in L-dopa (- 5,64 SE 1,05 rispetto al *baseline*) rispetto a chi assume ropinirolo (0,70 SE 0,97 rispetto al *baseline*). La valutazione con Clinical Global Impression non appare significativa. La evidenza di discinesie nei pazienti con ropinirolo appare ridotta rispetto a L-dopa (3,4% versus 26,7% OR 0,09,  $p < 0,001$ ). La comparsa di eventi avversi, non seri, è paragonabile nei due gruppi. Gli esami PET sono stati eseguiti con sei dispositivi differenti ma lo stesso dispositivo è stato utilizzato a *baseline* e controllo per ogni paziente ed è stato utilizzato un comune processo di normalizzazione delle immagini, la cui valutazione è stata effettuata in cieco presso un unico centro. Non è possibile escludere meccanismi farmacocinetici nell'analisi PET dei pazienti trattati. Non è presente un gruppo placebo, non è pertanto possibile stabilire se L-dopa accelera il processo o il ropinirolo lo ritarda.

Un altro trial multicentrico europeo in doppio cieco<sup>2</sup> ha arruolato 45 pazienti con malattia di Parkinson in fase precoce in cui è stata iniziata una terapia con ropinirolo o L-dopa con l'obiettivo di valutare la progressione di malattia mediante <sup>18</sup>F-dopa PET e UPDRS. I pazienti, alcuni dei quali già in trattamento farmacologico ma sottoposti a sospensione della terapia per almeno due settimane, sono stati randomizzati 2:1 (31 pazienti hanno assunto ropinirolo, massima dose 24mg, e 14 L-dopa, massima dose 1,200 mg, con supplementazione di L-dopa *open label* consentita). Le valutazioni PET sono state eseguite *baseline*, entro sei mesi dall'ingresso nello studio e a due anni, nello stesso centro. Non sono emerse differenze significative tra il Ki putamen a *baseline* nei due gruppi. La valutazione della percentuale di riduzione della captazione al putamen, obiettivo primario dello studio, ha mostrato una differenza non significativa tra i due trattamenti: Ki -13% in ROP, -17,8% in L-dopa ( $p = 0,47$ ). Il miglior putamen -17,4% verso 22% ( $p = 0,56$ ). Il peggior putamen -3,6% verso -13,2% ( $p = 0,33$ ). Al follow up a due anni l'UPDRS è significativamente più alto nel gruppo ROP rispetto a L-dopa ( $11,4 \pm 1,4$  verso  $8,2 \pm 2,7$ ,  $p < 0,01$ ). Lo studio mostra alcuni limiti, rappresentati soprattutto dalla scarsa numerosità del campione, dalla impossibilità di escludere interferenze farmacocinetiche sull'*uptake* striatale e dall'utilizzo di combinazione di dati da strumenti diversi (*2D e 3D mode*).

## RCT SPECT

Il trial clinico multicentrico, in doppio cieco, randomizzato *dose-ranging* e controllato con placebo, denominato ELLDOPA (*Earlier vs Later Levodopa Therapy in Parkinson's disease*)<sup>3</sup> ha arruolato 361 pazienti ambulatoriali ed effettuato, su un sottogruppo di 142 pazienti (56% del totale) <sup>123</sup>I β-CIT SPECT a *baseline* e dopo 40 settimane di trattamento, per studiare l'effetto di L-dopa sulla progressione di malattia valutata con UPDRS e attraverso la misura della percentuale di modificazione della captazione del tracciante allo striato. I pazienti sono

1++

1-



stati randomizzati a placebo (n=29), L-dopa 150 mg/dì (n=38), L-dopa 300 mg/dì (n=37), L-dopa 600 mg/dì (n=38). L'UPDRS è stato valutato in *off* e dopo 42 settimane (dopo due settimane di *washout*), in cieco, analizzando inoltre la modificazione alle settimane 3, 9, 24, 40. Il trattamento con L-dopa si associa a miglioramento dei sintomi con *pattern* dose-risposta ( $p < 0,001$ ) tra *baseline* e T42 rispetto a placebo, con maggiore effetto relativo alla somministrazione di 600 mg nel rispettivo gruppo di pazienti. I punteggi UPDRS peggiorano nelle due settimane di *washout*, senza raggiungere i livelli osservati nel gruppo placebo. Il gruppo placebo mostra un peggioramento della UPDRS dalla terza settimana di trattamento. Gli eventi avversi (discinesie, nausea, cefalea) sono significativi nei pazienti trattati a dosaggio di 600 mg. La percentuale di riduzione della captazione striatale a 40 settimane è maggiore, ma non significativamente, nel gruppo trattato con L-dopa rispetto a placebo. La SPECT è normale in 21 pazienti (14,7%) a *baseline* e dopo *follow up*. I 26 pazienti in placebo mostrano riduzione del  $-1,4 \pm 10,0\%$ , i 28 pazienti in L-dopa 150 mg/dì  $-6,0 \pm 10,3\%$ , i 34 pazienti in L-dopa 300 mg/dì  $-4,0 \pm 9,4\%$ , i 28 pazienti in L-dopa 600 mg/dì  $-7,2 \pm 7,6\%$  ( $p = 0,036$ ). L'accuratezza dei dati è parzialmente inficiata dall'utilizzo di apparecchiature diverse per la SPECT senza normalizzazione dei dati, per il fatto che gli esami di *imaging* sono stati effettuati in corso di terapia farmacologica e le valutazioni cliniche non hanno potuto rispettare il cieco essendo evidente l'effetto farmacologico sintomatico.

1++

Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco multicentrico<sup>4</sup> (17 centri, USA e Canada) denominato CALM-PD-CIT-<sup>123</sup>I β-CIT, estensione a 4 anni dello studio CALM-PD è stato condotto su sottogruppo parallelo (*imaging substudy*) utilizzando l'imaging del trasportatore della dopamina con <sup>123</sup>I β-CIT SPECT per confrontare il grado di degenerazione dopaminergica neuronale, misurato in base a percentuale di perdita di captazione allo striato, dopo trattamento iniziale con pramipexolo o L-dopa in pazienti con malattia di Parkinson in fase precoce. Gli 82 pazienti randomizzati 1:1 a pramipexolo e L-dopa sono stati osservati a *baseline*, a 22, 34 e 46 mesi. Dopo 24 mesi era concessa una modifica del dosaggio farmacologico ed era ammessa aggiunta di L-dopa *open-label*. Tra i numerosi obiettivi secondari è stata prevista un'analisi di correlazione tra UPDRS e SPECT. Una più evidente riduzione della captazione è evidente a livello dei putamen rispetto al caudato. I pazienti trattati inizialmente con pramipexolo hanno dimostrato, durante i 46 mesi, un grado di declino della captazione ridotto rispetto ai pazienti in L-dopa (16% vs 25,5%). Le correlazioni tra UPDRS e parametri della SPECT a livello di striato, putamen e caudato documentano una significatività solo nella finestra temporale dei 46 mesi. Non è possibile escludere meccanismi farmacocinetici nelle prove alla SPECT dei pazienti trattati e non è presente gruppo con placebo. Non è possibile pertanto affermare se L-dopa accelera la degenerazione o pramipexolo la ritarda. Rispetto allo studio precedente viene usato come protocollo di analisi un algoritmo di ricostruzione diverso con risultati diversi.

1+

## Descrittivi

### PET

La progressione di degenerazione dopaminergica è stata valutata, assumendo <sup>18</sup>F-dopa PET come marcatore della funzione dopaminergica, in uno studio di corte longitudinale prospettico<sup>5</sup> su un campione consecutivo di 31 pazienti con malattia di Parkinson, caratteriz-



zati da ampia variabilità clinica e farmacologica, e su un gruppo di 16 controlli sani. Sulla base degli *item* UPDRS riguardanti il tremore il campione è stato suddiviso in tipo “tremorigeno dominante” (item tremore >75% totale, n=4), “equivalente” (25-75% n=15), “acinetico-rigido” (<25%, n=12). La PET è stata effettuata a *baseline* e follow up (a 64,5±22,6 mesi) misurando il declino annuale di <sup>18</sup>F-dopa Ki su regioni di interesse (ROI) rappresentate da caudato e putamen (ipsi e controlaterale). Tutti i Ki di captazione appaiono significativamente ridotti nei pazienti in tutte le ROI eccetto caudato ipsilaterale, mostrando significativa riduzione tra le due sessioni di PET. La durata dei sintomi prima della inclusione nello studio correla negativamente con la perdita annuale della captazione a livello del putamen controlaterale (r=-0,46, p=0,01), perdita che aumenta significativamente nei pazienti con maggiore captazione al *baseline* sia nel putamen ipsilaterale (r=0,52 p=0,003) che controlaterale (r=0,44 p=0,01). La progressione a livello del caudato ipsilaterale appare minore nei pazienti con forma tremorigena dominante rispetto ai pazienti “equivalenti” (0,6±1,9% versus 5,8±3,7% p=0,02) ma la progressione nel putamen non è significativamente differente tra i due gruppi. I dati non consentono una generalizzazione considerata la scarsa numerosità del campione e l'utilizzo di apparecchiature PET diverse.

Un altro studio longitudinale prospettico<sup>6</sup> a cinque anni ha analizzato la progressione di degenerazione dopaminergica a livello dello striato con <sup>18</sup>F-dopa PET su 21 pazienti con malattia di Parkinson (dieci pazienti *de novo* e 11 in stadio avanzato in terapia dopaminergica) e otto controlli sani. All'esame *baseline* rispetto a follow up la Ki di captazione al putamen anteriore è 5,6±2,7 (55% del valori dei controlli) verso 3,1±2,1; putamen posteriore 4,5±2,4 (-45% rispetto ai controlli) verso 2,0±2,2; caudato 7,5±2,1 (-76% dei controlli) verso 5,1±2,3. La percentuale annua di declino appare per putamen anteriore 8,3±6,3 (p<0,001), posteriore 10,3±4,8 (p<0,001), caudato 5,9±5,1 (p<0,001). La degenerazione del putamen posteriore è significativamente più rapida rispetto all'anteriore (p=0,04) e al caudato (p=0,0002). Se si assume che il declino dell'*uptake* sia lineare, quello al putamen posteriore all'inizio dei sintomi dovrebbe essere 6,9, e all'anteriore 8,0, con caudato normale. Il periodo preclinico per il putamen posteriore appare così più lungo (6,5 anni) rispetto a quello anteriore (4,6 anni) e al caudato. Non emergono correlazioni tra UPDRS e PET, né differenze tra pazienti *de novo* e con malattia avanzata. La qualità dello studio appare scarsa per la numerosità del campione, eterogeneità della popolazione ed eventuali influenze farmacocinetiche sull'*imaging*.

## SPECT

In uno studio longitudinale monocentrico<sup>7</sup> è stato valutato il grado di progressione della degenerazione nigrostriatale mediante <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT ponendo a confronto soggetti con diagnosi clinica di demenza a corpi di Lewy<sup>20</sup>, malattia di Parkinson<sup>20</sup>, malattia di Parkinson e demenza<sup>15</sup> e controlli sani<sup>22</sup>, osservati al *baseline* e dopo follow up di circa un anno. Tutti i pazienti con deterioramento cognitivo sono stati studiati per escludere forme secondarie. I punteggi a MMSE e CAMCOG sono significativamente inferiori nel gruppo demenza a corpi di Lewy e malattia di Parkinson con demenza sia al *baseline* sia al follow up (p<0,001). L'UPDRS tra demenza a corpi di Lewy e malattia di Parkinson non mostra differenze significative, come invece appare tra malattia di Parkinson con demenza rispetto a malattia di Parkinson (p=0,01). Significative differenze emergono nell'*uptake* tra *baseline* e

2-

2-

follow up nei soggetti con malattia di Parkinson con demenza e demenza a corpi di Lewy. Nella demenza a corpi di Lewy queste modificazioni appaiono a livello di entrambe le regioni del putamen, mentre nella malattia di Parkinson con demenza tutte le ROI striatali sono interessate dal decremento. Il grado di declino annuo appare simile nei tre gruppi di pazienti e significativo rispetto ai controlli in tutte le ROI. A livello del caudato i soggetti con malattia di Parkinson con demenza mostrano un -40,7%, quelli con demenza a corpi di Lewy -12,7%, quelli con malattia di Parkinson -11,4%. Al putamen anteriore malattia di Parkinson con demenza -17,1%, demenza a corpi di Lewy -13%, malattia di Parkinson -5,2%. Al putamen posteriore malattia di Parkinson con demenza -7,1%, demenza a corpi di Lewy -9,1%, malattia di Parkinson -12,9%. L'analisi di regressione per diverse variabili ha rilevato nella demenza a corpi di Lewy una predittività dei valori iniziali di captazione al putamen posteriore sulle modificazioni annue della captazione. Nei soggetti con malattia di Parkinson con demenza sia il MMSE sia l'età predicono la riduzione annua della captazione al caudato e l'UPDRS III al *baseline* è predittivo della modificazione annua di *uptake* al putamen anteriore.

2+

La validità di SPECT con  $^{123}\text{I}\beta\text{-CIT}$  nel definire la percentuale di progressione della degenerazione dopaminergica nello striato è stata valutata in uno studio longitudinale prospettico<sup>8</sup> con osservazioni cliniche e radiologiche sequenziali a intervallo da uno e quattro anni su 32 pazienti con malattia di Parkinson e 24 controlli sani.

L'osservazione sequenziale di *imaging* ha dimostrato una riduzione dell'*uptake* striatale nei soggetti parkinsoniani dell'11,2%/anno rispetto allo 0,8% nei controlli ( $p < 0,001$ ), maggiore nello striato controlaterale all'esordio dei sintomi, con variabilità individuale nei pazienti tra +6% a -36% per anno. Il putamen mostra riduzione del  $-10 \pm 11,5$ , il caudato  $-11 \pm 10,6$ . L'*uptake* correla con la gravità della malattia ma il decremento annuale dell'*uptake*, evidente in 30 dei 32 pazienti, non mostra correlazione con la riduzione annuale ai punteggi dell'UPDRS. Una analisi di regressione multipla su diverse variabili indipendenti ha mostrato che età e valori di captazione allo *scan* iniziale sono predittivi della degenerazione striatale ( $p < 0,025$ ). La perdita annuale aumenta dello 0,4% per ogni anno in più di età all'esame iniziale e del 5,6% l'anno in più per ogni unità addizionale di *uptake* iniziale. Lo studio ha limiti metodologici legati a scarsa popolazione, eterogeneità del trattamento farmacologico (66% dei pazienti non trattati a *baseline*), possibilità di un effetto confondente del farmaco alla SPECT di follow up.

2-

Uno studio longitudinale prospettico monocentrico<sup>9</sup> su pazienti ambulatoriali ha valutato la progressione di degenerazione nigrostriatale attraverso  $\beta\text{-CIT}$  SPECT per il DAT, anche in relazione all'influenza del trattamento a breve termine con agonista D2. Lo studio sulla progressione ha analizzato 50 pazienti con malattia di Parkinson secondo i criteri UKBB sottoposti a 2 *scan* a intervallo di  $51 \pm 7$  settimane, mai trattati al primo scan, in trattamento al secondo. Su una sottopopolazione di nove pazienti (otto in trattamento con pergolide, uno con pramipexolo) è stato valutato l'effetto degli agonisti della dopamina sul *binding* striatale, con due *scan* effettuati a distanza di 2-5 settimane di trattamento. Una correlazione emerge tra UPDRS III e SPECT *baseline* per ogni regione dello striato (striato  $r = -0,51$ ;  $p < 0,001$ ; caudato  $r = -0,52$ ;  $p < 0,001$ ; putamen  $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ). Il decremento annuale relativo è 8% nello striato, 8% nel putamen, 4% nel caudato. Non c'è correlazione tra il grado di decremento e la captazione al *baseline*, la gravità e la durata di malattia. Il calcolo

della potenza campionaria ha definito in 78 i pazienti necessari per valutare un farmaco con un potere di 0,80 e una ipotetica neuroprotezione del 50%, con uno studio di due anni. Se la neuroprotezione ipotizzata fosse del 30% sarebbero necessari 216 pazienti. L'estensione dell'intervallo di *scanning* a cinque anni ridurrebbe il campione a 13 soggetti. La terapia con agonisti della dopamina non ha modificato significativamente i valori di captazione tra le due SPECT. Lo studio risulta di scarsa rilevanza metodologica.

L'analisi della relazione tra valori di captazione con  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT per DAT e disturbi non motori come ansia e depressione in pazienti con malattia di Parkinson è l'obiettivo di uno studio *trasversale*<sup>10</sup> su pazienti ambulatoriali, basato sul presupposto già segnalato che la depressione correla con deficit striatale, rilevato con *imaging* funzionale anche in pazienti senza malattia di Parkinson. 76 soggetti con diagnosi di malattia di Parkinson a confronto con 46 controlli sani, esclusi pazienti con disturbi psichiatrici, sono stati sottoposti a SPECT e valutati con scale autosomministraTE (*State-Trait Anxiety scale* e POMS) per definirne il quadro psichico. L'*uptake* di tutte le regioni di interesse dello striato appare significativamente ridotto nei pazienti rispetto ai controlli ( $p < 0,001$ ), con deficit, nei pazienti, più pronunciato a livello del putamen posteriore. Emergono differenze tra i due gruppi in relazione alle misure neuropsichiatriche e, solo nei pazienti con malattia di Parkinson, ansia e depressione correlano inversamente con la captazione a livello del putamen anteriore sinistro. Dividendo il gruppo dei pazienti in base a gravità dei sintomi affettivi, tutti i dieci soggetti con punteggi maggiori mostrano una captazione al putamen anteriore sinistro più bassa dell'80° percentile. Lo studio appare metodologicamente limitato in relazione alla caratterizzazione clinica e farmacologica della popolazione, anche per l'assenza di dati cognitivi.

Uno studio osservazionale<sup>11</sup> è stato condotto su una sottopopolazione di 37 pazienti con malattia di Parkinson e tre parkinsonismi atipici non definiti, in trattamento farmacologico eterogeneo, con lo scopo di visualizzare la funzione corticale attraverso  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT con studio *rCBF* di flusso, in soggetti con deterioramento cognitivo di vario grado. I gruppi di confronto sono stati stratificati, sulla base dei risultati determinati con Stepwise Comparative Status Analysis (STEP), in tre gruppi (malattia di Parkinson senza deterioramento cognitivo, malattia di Parkinson con lieve deterioramento cognitivo, malattia di Parkinson con demenza). Il *pattern* di perfusione corticale ha rilevato una normalità di flusso corticale nei pazienti senza deficit cognitivi. I pazienti con lieve deterioramento cognitivo (MCI) invece presentano alterazioni prevalentemente posteriori mentre i soggetti con demenza mostrano riduzioni di flusso estese, bilaterali e simmetriche a livello delle regioni anteriori e posteriori. In particolare i pazienti con malattia di Parkinson e con lieve deterioramento cognitivo<sup>14</sup> rispetto ai malati di Parkinson senza deficit cognitivo<sup>16</sup> mostrano ipoperfusione del lobo frontale destro, parte media del lobo temporale destro, parte inferiore del lobo temporale sinistro. I soggetti con malattia di Parkinson e demenza<sup>10</sup> rispetto ai malati di Parkinson<sup>16</sup> hanno una ipoperfusione temporo-parietale e frontale bilaterale. I soggetti con malattia di Parkinson con associato un complesso di sintomi posteriori (quattro con lieve deterioramento cognitivo e sei con malattia di Parkinson e demenza) rispetto ai malati di Parkinson senza questi deficit<sup>16</sup> hanno una ipoperfusione del lobo frontale destro e temporo-parietale bilaterale. I soggetti con malattia di Parkinson con associato un complesso di sintomi anteriori (quattro con lieve deterioramento cognitivo e quattro con malattia

2-

2-

2-

di Parkinson e demenza) rispetto ai malati di Parkinson senza questi deficit<sup>16</sup> mostrano ipoperfusione del lobo frontale destro. I soggetti con malattia di Parkinson con associato un complesso di sintomi posteriori rispetto a quelli con associato un complesso di sintomi anteriori hanno una estesa riduzione di flusso bilaterale temporo-parietale. La malattia di Parkinson con demenza mostra punteggi significativamente peggiori a MMSE, UPDRS e H&Y. Lo studio presenta importanti limitazioni metodologiche che rendono discutibile l'accuratezza dei dati.

2-

Un recente studio<sup>12</sup> ha indagato la relazione tra degenerazione simpatica a livello miocardico e alterazioni nigrostriatali mediante studio combinato con scintigrafia miocardica<sup>123</sup>I-MIBG e DAT SPECT con <sup>123</sup>I FP-CIT, condotto su 37 pazienti con diagnosi clinica di malattia di Parkinson tramite criteri UKBB. Nessuna correlazione è stata individuata con il fenotipo clinico di malattia. Nessuna correlazione è stata individuata tra <sup>123</sup>I-MIBG in fase precoce o tardiva e *uptake* striatale di <sup>123</sup>I FP-CIT (caudato e putamen  $P > 0,05$ ). I risultati suggeriscono che nella malattia di Parkinson l'alterazione funzionale dei sistemi dopaminergici non è correlata a quella dei sistemi noradrenergici cardiaci, ipotizzando un differente grado di degenerazione dei due sistemi. La popolazione in studio appare selezionata.

## Sintesi delle prove

Gli studi finalizzati a valutare attraverso l'*imaging* funzionale/molecolare la progressione di malattia e la risposta alla terapia dovrebbero essere costruiti con disegno longitudinale e prospettico con le caratteristiche di un studio di prognosi, che sia in grado di osservare l'evolutivezza della malattia e di individuare eventuali marcatori radiologici di progressione della degenerazione o di miglioramento in relazione alla terapia. Elemento fondamentale di tali studi dovrebbe essere la definizione di un adeguato periodo di follow up e la valutazione accurata della diagnosi in relazione a una conferma diagnostica che rappresenti il miglior standard di riferimento disponibile. Sono stati reperiti quattro RCT due dei quali esaminano l'utilità di <sup>18</sup>F-dopa PET, indice di attività della dopa-decarbossilasi nel terminale dopaminergico, in relazione a trattamento con L-dopa o dopamino-agonista. Un altro trial valuta la progressione della degenerazione in relazione a utilizzo di dopamino-agonista verso L-dopa ma attraverso studio del DAT con <sup>123</sup>Iβ-CIT. Un solo RCT esamina la progressione di malattia randomizzando i soggetti in relazione alla dose di L-dopa e placebo. Sono stati inoltre individuati sette studi descrittivi con disegno per lo più prospettico, ma non sempre adeguato periodo di follow up, in nessuno dei quali la conferma diagnostica è istopatologica. Due di questi esaminano la capacità di PET di valutare la degenerazione attraverso riduzione annuale di captazione a livello striatale, in particolare nel putamen. Due studi analizzano la progressione di deterioramento nigrostriatale con *imaging* SPECT del DAT. La relazione tra funzionalità presinaptica nigrostriatale e sintomi neuropsichiatrici è stata oggetto di un unico studio reperito, mentre un altro ha esaminato la captazione in relazione a funzioni cognitive nella malattia di Parkinson con e senza demenza e nella demenza a corpi di Lewy. Un unico studio SPECT ha analizzato il *pattern* di perfusione corticale in relazione a malattia di Parkinson con diverso grado di involuzione cognitiva.

Le prove che emergono dall'analisi degli studi individuati non consentono di definire raccomandazioni a favore dell'utilizzo di SPECT e PET come misure di progressione di malattia o di risposta al trattamento. Gli RCT sulla PET hanno fornito prove discordanti

sulla perdita di captazione a livello del putamen e sul trattamento con dopamino-agonista o L-dopa. Inoltre, l'assenza di un placebo, evidente anche nel trial con SPECT, non consente una generalizzazione dei risultati. È necessario sottolineare come le prove disponibili sull'uso di queste metodiche neuroradiologiche diano, nella stragrande maggioranza dei casi, una valutazione della degenerazione discordante, in termini di coinvolgimento, rispetto alla valutazione clinica del paziente.

Gli studi descrittivi mostrano globalmente scarsa validità metodologica, spesso legata a esiguità del campione in esame, eterogeneità del trattamento farmacologico, caratterizzazione clinica poco accurata.

## Raccomandazioni

**Non vi sono prove sufficienti per valutare con l'*imaging* funzionale/molecolare (SPECT, PET), nell'impiego clinico attuale, la progressione di malattia, la risposta alla terapia e i sintomi non motori nella malattia di Parkinson.**

## Raccomandazioni per la ricerca

**In considerazione dei risultati raggiunti sono sollecitati ulteriori studi per valutare l'utilità clinica dell'*imaging* funzionale/molecolare nel monitorare la progressione di malattia, la risposta alla terapia e identificare i sintomi non motori nella malattia di Parkinson.**

## Bibliografia

- Whone AL et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus L-dopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
- Rakshi JS et al. A comparison of the progression of early Parkinson's disease in patients started on ropinirole or L-dopa: an 18F-dopa PET study. *J Neur Transm* 2002; 109: 1433-43.
- Fahn S et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2004; 351: 2498-508.
- Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs L-dopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653-61.
- Hilker R et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol* 2005; 62: 378-382.
- Nurmi E et al. Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Mov Disord* 2001; 16: 608-615.
- Colloby SJ et al. Progression of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia assessed using 123I-FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2005; 32: 1176-85.
- Marek K et al. 123Iβ-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57: 2089-2094.
- Winogrodzka A et al. 123 Iβ-CIT SPECT is a useful method for monitoring dopaminergic degeneration in early stage Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 2003; 74: 294-298.
- Weintraub D et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2005; 46: 227-32.
- Wallin A et al. Posterior cortical brain dysfunction in cognitively impaired patients with Parkinson's disease - A rCBF scintigraphy study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 347-354.
- Chiaravallotti A et al. Cardiac sympathetic denervation is not related to nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. *Ann Nucl Med* 2013 DOI 10.1007/s12149-013-0702-z.



# **Quesiti della riabilitazione**

## Introduzione ai quesiti della riabilitazione

La malattia di Parkinson è caratterizzata principalmente da sintomi motori cardinali quali bradicinesia, rigidità e tremore, associati a instabilità posturale. Il corso naturale della malattia definisce una progressiva disabilità motoria sostenuta principalmente da difficoltà nella marcia, alterazioni della postura, disturbi dell'equilibrio, che sono responsabili di inattività, perdita di indipendenza, isolamento sociale, rischio di cadute e traumi con complicanze ortopediche, internistiche e ricoveri in ospedale. Il quadro determina importanti ripercussioni sulla qualità della vita e sui costi assistenziali.

A dispetto dell'enfasi posta sulle problematiche motorie, risulta attualmente evidente come la malattia di Parkinson sia in realtà una condizione estremamente complessa caratterizzata anche da un corredo di sintomi non motori, tra cui una compromissione selettiva di alcune funzioni cognitive presente, a livello subclinico, anche in fase iniziale di malattia, con coinvolgimento prevalente delle funzioni esecutive, visuospaziali, fluency verbale e attenzione.

I gangli della base sono parte integrante di circuiti di connessione con aree corticali. Il modello classico del *loop* corticostriatale enfatizza l'interrelazione tra *neocortex* e striato, principale punto di partenza del flusso di informazioni ai lobi frontali, in particolare a regioni associative premotorie e prefrontali implicate in specifiche funzioni cognitive che regolano l'apprendimento motorio, la programmazione e la pianificazione del movimento. La dopamina, con modalità facilitatorie e inibitorie, modula l'attività correlata a processi motori concorrenti. È un regolatore chiave dell'adattamento comportamentale a processi anticipatori necessari per la preparazione dell'azione volontaria che consegue all'intenzione, adattando azione, emozione e motivazione. I pazienti parkinsoniani presentano selettive difficoltà nell'esecuzione di movimenti volontari, soprattutto in caso di azioni sequenziali, bimanuali, costrette nel tempo e internamente guidate.

La comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dei disturbi cognitivi della malattia di Parkinson ha importanti implicazioni terapeutiche e prognostiche.

Non esistono allo stato attuale terapie in grado di rallentare o interferire con il decorso della malattia. La terapia farmacologica dopaminergica appare efficace nel migliorare solo alcuni dei sintomi di malattia, peraltro declinando in efficacia nell'avanzare della condizione, e mostrandosi scarsamente utile nel modificare i sintomi "assiali", rappresentati da disturbo del linguaggio, rigidità assiale, alterazione della postura, del cammino e della stabilità posturale. Appare evidente che l'approccio alla evoluzione della disabilità del paziente parkinsoniano necessita di un progetto terapeutico multidisciplinare, in cui la riabilitazione assume un ruolo fondamentale. La disabilità del paziente può essere notevolmente peggiorata dall'ambiente e dal contesto in cui l'attività motoria si realizza.

Un corretto approccio riabilitativo non deve prescindere, dunque, dalle caratteristiche peculiari che il paziente parkinsoniano possiede: i sintomi motori sono fortemente dipendenti dal contesto in cui si muove; ha difficoltà nel selezionare la strategia appropriata per eseguire un determinato compito; presenta deficit integrativi sensori-motori che ne alterano le funzioni finalizzate psicomotorie; mostra una compromissione di apprendimento e memoria procedurale.



La discussione riguardo agli approcci riabilitativi nel trattamento della malattia di Parkinson risulta estremamente problematica. A fronte di una mole di studi scientifici prodotti, non esistono al momento tecniche riabilitative unanimemente accettate e raccomandate di comune accordo, oltre la aneddotica raccomandazione che l'esercizio fa bene al paziente parkinsoniano. La fisioterapia è spesso prescritta, ma non esistono finora linee guida con raccomandazioni graduate in base a prove scientifiche.

In termini di sanità pubblica, per poter incrementare il livello delle conoscenze sulla possibile utilità degli approcci riabilitativi ed educazionali nella gestione del paziente con malattia di Parkinson sarebbe necessario:

- finanziare studi sperimentali di numerosità e qualità adeguati in grado di poter rispondere alle incertezze attualmente presenti nella pratica riabilitativa corrente;
- diffondere maggiormente la cultura della medicina basata sulle prove tra tutti i professionisti sanitari in modo tale da poter disporre di specifiche tecniche riabilitative ed educative standardizzate e validate in modo da favorirne la trasferibilità da un contesto di ricerca a uno di pratica clinica corrente;
- condurre studi sperimentali con approcci riabilitativi multipli e più vicini quindi alla vita quotidiana dei pazienti (trial pragmatici) migliorando quindi la validità esterna delle prove disponibili.

### Raccomandazione generale per la ricerca nel campo della riabilitazione

È necessario che ogni specifica tecnica riabilitativa venga più frequentemente sottoposta a una procedura di standardizzazione e validazione in modo da favorirne la trasferibilità da un contesto di ricerca a uno di pratica clinica corrente.

Parallelamente alla conduzione di studi di maggiore qualità su specifiche tecniche riabilitative (fisioterapiche, logopediche e occupazionali) sarebbe auspicabile condurre studi con approcci multipli in modo tale da rendere i trial più vicini alla vita quotidiana dei pazienti (trial pragmatici) migliorando la validità esterna delle prove.

## Quesiti della riabilitazione

- **Quesito 23 (nuovo)** • Esistono prove a supporto dell'efficacia dell'esercizio fisico nel migliorare le attività della vita quotidiana (ADL) in pazienti con malattia di Parkinson?

### Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	410
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	20
Studi inclusi e valutati	5

### Analisi delle prove

La ricerca della letteratura ha prodotto pochi studi che analizzano l'efficacia dell'esercizio fisico nel migliorare le attività della vita quotidiana.

### RCT

Sono stati reperiti cinque RCT che valutano l'impatto dell'esercizio fisico sulle attività della vita quotidiana e sulla qualità della vita complessiva.

Lo studio di Ellis et al<sup>1</sup> è un trial clinico randomizzato controllato della durata di 24 settimane, con disegno *crossover* che indaga gli effetti di un programma di sei settimane di terapia fisica in 68 pazienti con malattia di Parkinson idiopatica in terapia antiparkinsoniana stabile e senza gravi deficit cognitivi né malattie cardio-polmonari e/o muscolo scheletriche. Il trattamento associato a terapia medica risulta produrre un miglioramento a breve termine dei punteggi della scala Comfortable Walking Speed (CWS) ( $p=0,012$ ; dimensione dell'effetto, *effect size*  $ES=0,49$ ), dei punteggi UPDRS-ADL ( $p=0,014$   $ES=0,45$ ) e UPDRS totale ( $p=0,007$   $ES=0,56$ ) e un miglioramento complessivo del cammino su *tapis roulant* senza sostegno. Non risultano invece differenze significative a lungo termine nei punteggi della scala Sickness Impact Profile (SIP). Il gruppo di pazienti che ha iniziato il trattamento più precocemente ha mostrato una migliore efficacia a lungo termine.

1

Lo studio clinico randomizzato in singolo cieco di Morris et al<sup>2</sup> confronta gli effetti della riabilitazione motoria e della *exercise therapy* in 28 pazienti ricoverati con malattia di Parkinson e senza altre patologie neurologiche, disturbi cognitivi o malattie muscolo-scheletriche o cardiopolmonari. I pazienti sono stati randomizzati a strategie motorie, con lo scopo di insegnare a sollecitare l'attenzione e a coinvolgere le funzioni frontali, o a esercizi convenzionali sull'apparato muscolo-scheletrico per migliorare forza, ampiezza dei movimenti e postura. Il gruppo in trattamento con strategie motorie ha mostrato un miglioramento nei punteggi UPDRS III e ADL, nella camminata di dieci e di due minuti, nell'equilibrio e nel punteggio al questionario sul Parkinson PDQ39 dall'inizio del trattamento alla dimissione. Entrambi i gruppi hanno mostrato significativi miglioramenti tra l'inizio dello studio e le dimissioni senza significative differenze tra i due gruppi. Dopo le due settimane i pazienti sono stati dime-

si e successivamente rivalutati a tre mesi. Alla valutazione di follow up i valori di entrambi i gruppi sono risultati peggiorati rispetto a quelli della dimissione e rispetto ai valori al *baseline*.

Lo studio prospettico e randomizzato di Hackney et al<sup>3</sup> confronta l'effetto di tango e valzer/foxtrot sul controllo motorio in 58 pazienti con malattia di Parkinson idiopatica, senza altri deficit neurologici. I pazienti assegnati a tango o valzer/foxtrot hanno partecipato a 20 lezioni di danza in coppia con soggetti sani. I pazienti sono stati valutati e filmati una settimana prima dell'inizio dell'esercizio e nella settimana successiva il completamento del trattamento. I pazienti assegnati a tango e valzer-foxtrot hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto ai controlli nei punteggi della Berg Balance Scale (BBS), nel 6 Minute Walk Test (6MWT) e nella lunghezza del passo all'indietro. I miglioramenti nel gruppo tango sono risultati maggiori rispetto a quelli del gruppo valzer-foxtrot in molti degli *outcome*. I soggetti di entrambi i gruppi di danza hanno riportato nei questionari di gradimento la volontà di prendere parte ad altre lezioni di danza e di aver notato miglioramenti in vari aspetti del proprio benessere fisico, in particolare nella marcia, nell'equilibrio, nella coordinazione, nell'umore e nella resistenza fisica.

Lo studio randomizzato in doppio cieco di Yousefi<sup>4</sup> valuta l'efficacia di dieci settimane di trattamento riabilitativo sulla qualità di vita e sullo stato di salute percepito in 24 pazienti maschi con malattia di Parkinson e nessuna altra patologia concomitante. I pazienti sono stati randomizzati a trattamento riabilitativo per quattro giorni la settimana con sedute da un'ora per dieci settimane o a nessun trattamento. La qualità della vita è stata valutata tramite la scala PDQL e le attività della vita quotidiana tramite la scala SPES/Scopa, al *baseline* e a fine trattamento. Al termine del trattamento il gruppo trattato ha mostrato un miglioramento significativo della qualità della vita e delle attività della vita quotidiana, oltre che dei sintomi motori ( $p=0,001$ ).

Il trial randomizzato controllato di Li<sup>5</sup> ha valutato l'efficacia del tai chi sul controllo posturale in 195 pazienti con malattia di Parkinson in trattamento antiparkinsoniano stabile. I pazienti sono stati randomizzati a tai chi, esercizi di resistenza o *stretching*. Al termine delle 24 settimane di follow up il gruppo assegnato al tai chi ha mostrato una *performance* migliore rispetto agli altri due gruppi di trattamento da *baseline* a 24 settimane, con un aumento medio di 9,56 punti percentuali nell'escursione massima e di 8,02 nel controllo direzionale ( $p<0,001$  per entrambi). Il gruppo con esercizi di resistenza ha mostrato un aumento medio di 4,02 punti percentuali nell'escursione massima ( $p=0,02$ ), ma nessuna variazione significativa nel controllo direzionale ( $-2,43, p=0,35$ ). Nel gruppo assegnato allo *stretching* non è stata invece osservata alcuna variazione significativa. Il gruppo tai chi mostra anche una *performance* migliore nelle misure di andatura e forza, nei punteggi al Timed Up and Go test e all'UPDRS rispetto al gruppo *stretching* ( $p>0,001$ ), e migliori *performance* di lunghezza del passo e al Functional Reach Test rispetto al gruppo con esercizi di resistenza ( $p=0,01$  per entrambe). Inoltre, il gruppo tai chi mostra anche miglioramenti da *baseline* a 24 settimane in lunghezza del passo ( $p<0,001$ ), velocità del cammino ( $p<0,001$ ), estensione ( $p=0,001$ ) e flessione del ginocchio ( $p=0,01$ ) e punteggi UPDRS. Risultati simili sono stati riscontrati anche nel gruppo con esercizi di resistenza con miglioramento della lunghezza del passo ( $p=0,01$ ) e della velocità del cammino ( $p=0,001$ ) e nell'estensione ( $p<0,001$ ) e flessione del ginocchio ( $p=0,001$ ). Nessuna variazione significativa è emersa nel gruppo assegnato a *stretching*.

## Sintesi delle prove

Gli RCT reperiti mostrano un beneficio a breve termine dell'esercizio fisico sulla qua-

lità della vita percepita e sullo svolgimento delle attività della vita quotidiana nei pazienti con malattia di Parkinson. Le prove non sono sufficienti a determinare tale beneficio a lungo termine. Un ampio RCT sull'impatto del tai chi sul controllo posturale e un trial randomizzato sull'effetto di valzer e tango sul controllo motorio suggeriscono una buona efficacia di tali esercizi nel migliorare vari aspetti motori e non.

## Raccomandazioni

**GPP** L'esercizio fisico può migliorare sia le *performance* motorie sia la qualità della vita a breve termine.

**GPP** Il *Tai chi* può migliorare l'instabilità posturale dei pazienti con malattia di Parkinson.

**GPP** La danza (per esempio il tango argentino e il ballo da sala) può migliorare i disturbi della deambulazione e la qualità della vita negli aspetti emozionali e di socializzazione.

## Raccomandazioni per la ricerca

In considerazione dei risultati raggiunti sono sollecitati ulteriori studi per valutare l'utilità dell'efficacia dell'esercizio fisico nel migliorare le attività della vita quotidiana (ADL) in pazienti con malattia di Parkinson.

## Bibliografia

1. Ellis T et al. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehab 2005; 86: 626-32.
2. Morris ME et al. A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24: 64-71.
3. Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom. J Rehab Med 2009; 41: 475-81.
4. Yousefi B et al. Exercise therapy, quality of life, and activities of daily living in patients with Parkinson disease: a small scale quasi-randomised trial. Trials 2009; 10: 67.
5. Li F et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. New Engl J Med 2012; 366: 511-9.

• **Quesito 24 (nuovo)** • Esistono prove a supporto dell'efficacia della terapia riabilitativa nel trattamento dei disturbi del cammino e della stabilità posturale in pazienti con malattia di Parkinson?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	452
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	32
Studi inclusi e valutati	5

## Analisi delle prove

### Revisioni sistematiche

Due revisione sistematiche e metanalisi di RCT<sup>1,2</sup> hanno valutato l'efficacia dell'esercizio e della terapia fisica nei pazienti affetti da malattia di Parkinson.

La prima revisione<sup>1</sup> include studi pubblicati fino a dicembre del 2006. Gli RCT selezionati includono complessivamente 495 soggetti e considerano come *outcome* primario uno tra i seguenti parametri: *performance* o attività fisica, cadute e qualità della vita. Nove degli RCT inclusi riportano risultati per l'attività fisica utilizzando almeno una delle seguenti scale: UPDRS, NUDS e SAS. Sette dei nove studi, per un totale di 360 soggetti, riportano un beneficio dell'attività fisica (SMD 0,47; IC 95%: 0,12-0,82). Quattro studi, per un totale di 292 soggetti, riportano un miglioramento dei punteggi HRQOL per la qualità della vita (SMD 0,27; IC 95%: 0,04-0,51) nel gruppo dei pazienti trattati. Cinque studi includono l'equilibrio tra gli *outcome* considerati. Quattro di questi riportano un miglioramento significativo del trattamento fisico sull'equilibrio. Quattro studi includono tra gli *outcome* la velocità del passo e tre di questi riportano un aumento della velocità in conseguenza alla terapia fisica. Infine due studi includono tra gli *outcome* l'incidenza di cadute, ma nessuno dei due riporta benefici significativi a favore dell'esercizio. I dati specifici per questi *outcome* non sono riportati. Dal punto di vista qualitativo solo due studi riportano una dimensione campionaria e un calcolo della potenza dello studio. Solo tre RCT riportano esplicitamente come hanno mascherato il trattamento. In sintesi due studi sono stati classificati di elevata qualità, dieci di moderata qualità e due di bassa qualità. La terapia fisica risulta comunque migliorare le condizioni fisiche dei pazienti parkinsoniani e la qualità della vita, la forza agli arti inferiori, l'equilibrio e l'andatura, ma vi sono insufficienti prove per quanto riguarda l'efficacia pratica nel prevenire le cadute e nella gestione della depressione.

1+

La revisione<sup>2</sup> della Cochrane Collaboration include studi pubblicati fino a dicembre 2010. Sono stati inclusi 33 trial clinici per un totale di 1518 pazienti. I risultati della metanalisi mostrano un'efficacia della fisioterapia rispetto a nessun intervento per quanto riguarda la velocità (differenza media di 0,05 m/s; IC 95%: 0,02-0,07, p=0,0002), i punteggi del test della velocità di cammino a 2 e 6 minuti (16,40 metri; IC 95%: 1,90-30,90, p=0,03) e la lunghezza del passo (0,03 metri; IC 95%: 0-0,06, p=0,04). I risultati non riportano invece nessun miglioramento nei punteggi del questionario FOG (-1,19; IC 95%: da -2,54 a -0,16, p=0,08), nella mobilità funzionale e nell'equilibrio valutato con il Timed Up and Go test (-0,61s; IC 95%: da -1,06 a -0,17, p=0,006), al Functional Reach Test (2,16 cm; IC 95%: 0,89-3,43, p=0,0008) e alla Berg Balance Scale (3,36 punti; IC 95%: 1,91-4,81, p<0,00001). Nessuna differenza è stata riportata tra trattati e non trattati nell'incidenza di cadute. Infine, i pazienti trattati mostrano un miglioramento del punteggio complessivo UPDRS: -4,46 punti; IC 95%: da -7,16 a -1,75, p=0,001; nelle ADL: -1,36; IC 95%: da -2,41 a -0,30, p=0,01; e nella parte motoria: -4,09; IC 95%: da -5,59 a -2,59, p<0,00001).

1++

### RCT

Il trial randomizzato controllato di Smania<sup>3</sup> include 64 pazienti con malattia di Parkinson, assegnati a esercizi tendenti ad agire sul coordinamento dei movimenti e sull'equilibrio, al fine di migliorare le reazioni posturali, oppure a esercizi non specifici tenden-

ti al rafforzamento muscolare e al coordinamento motorio. Tutti i pazienti hanno ricevuto 21 sedute di 50 minuti per tre giorni a settimana per sette settimane consecutive. Il gruppo sperimentale ha mostrato variazioni significative, sia subito dopo il trattamento, sia a un mese di follow up, nei punteggi BBS (rispettivamente SMD=5,2; IC 95%: 3,4-7,1,  $p=0,001$ ; SMD 5,4; IC 95%: 3,2-7,5,  $p=0,001$ ); nei punteggi della ABC Scale (rispettivamente SMD 6,9; IC 95%: 4,5-9,3,  $p=0,001$ ; SMD 7,9; IC 95%: 2,9-12,8,  $p=0,001$ ); nel *postural transfer* (rispettivamente SMD -4,7; IC 95%: da -7,7 a -1,7,  $p=0,001$ ; SMD -6,2; IC 95%: da -9,8 a -2,6,  $p=0,001$ ); nei punteggi del *test of self-destabilization* (rispettivamente SMD 3,5; IC 95%: 1,9-5,2,  $p=0,001$ ; SMD 4,4; IC 95% 2,4-6,4,  $p=0,001$ ); e nel numero di cadute (rispettivamente SMD -2,9; IC 95%: da -5,3 a -0,6,  $p=0,001$ ; SMD -3,0; IC 95%: da -5,3 a -0,6,  $p=0,001$ ). A fine trattamento, il gruppo assegnato al trattamento sperimentale ha mostrato un miglioramento dei punteggi UPDRS e GDS, mentre il gruppo di controllo non ha mostrato variazioni significative. Lo studio non riporta alcun confronto tra i due gruppi per tutti i parametri primari e secondari considerati. Tutte le valutazioni sono state eseguite esclusivamente infragruppo tra pre e post trattamento. Inoltre, data anche la scarsa numerosità del campione, non è riportata la percentuale di *responder* al trattamento. Il trial clinico di Braun et al<sup>4</sup> include 47 pazienti con malattia di Parkinson randomizzati in due gruppi. L'obiettivo dello studio era verificare se alcuni esercizi mentali migliorano la *performance* fisica dei pazienti. I 47 pazienti arruolati sono stati randomizzati a due trattamenti aggiuntivi alla fisioterapia di base: esercizi di visualizzazione in un gruppo e tecniche di rilassamento nel secondo. La frequenza della fisioterapia di base è rimasta invariata. Gli *endpoint* dello studio mirano alla valutazione del miglioramento nel cammino tramite una scala visuale VAS, il Timed Up and Go test (TUG) e il test di cammino sui 10 metri. I risultati mostrano un miglioramento significativo in entrambi i gruppi dopo il trattamento rispetto ai valori *baseline*.

Il trial clinico di Ebersbach et al<sup>5</sup> include 60 pazienti con malattia di Parkinson randomizzati in tre gruppi di 20 pazienti ciascuno, il primo sottoposto al metodo Lee Silverman Voice Treatment applicato agli arti (LSVT-BIG), il secondo a camminata nordica (*Nordic walking*) e il terzo a un serie di esercizi domiciliari. Il primo gruppo ha ricevuto 16 sessioni della durata di un'ora con una frequenza di quattro sedute a settimane per quattro settimane, il secondo gruppo ha eseguito due sessioni a settimana per otto settimane mentre al terzo gruppo è stata effettuata una dimostrazione pratica della durata di un'ora su quali esercizi eseguire a casa. I risultati mostrano una superiorità del trattamento LSVT-BIG rispetto alla camminata nordica ( $p<0,001$ ) e agli esercizi domestici ( $p<0,001$ ), mentre non emergono differenze significative nei punteggi PDQ<sub>39</sub> e *Time Walking Test*.

## Sintesi delle prove

Diversi approcci di terapia riabilitativa risultano significativamente efficaci nel trattamento dei disturbi del cammino e della stabilità posturale in pazienti con malattia di Parkinson. Le prove, invece, non sono sufficienti a valutare l'efficacia di tali tecniche nel ridurre il rischio di caduta.

## Raccomandazioni

B

Le tecniche di riabilitazione motoria (per esempio riabilitazione, fisioterapia, terapia fisica, e così via) devono essere utilizzate nel trattamento dei disturbi del cammino e della stabilità posturale in pazienti con malattia di Parkinson, anche se gli effetti documentati sono solo a breve termine. Non vi sono invece effetti sul rischio di cadere e sulle cadute.

## Raccomandazioni per la ricerca

In considerazione dei risultati raggiunti sono sollecitati ulteriori studi per raggiungere un *consensus* sulla *best practice* di terapia fisica nella malattia di Parkinson. Devono inoltre essere condotti studi rigorosi che valutino la possibile efficacia a lungo termine della fisioterapia nella malattia di Parkinson. Infine sarebbe importante individuare nuove tecniche fisioterapiche che riducano il rischio di cadere dei pazienti parkinsoniani.

## Bibliografia

1. Goodwin VA et al. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2008; 23: 631-40.
2. Tomlinson CL et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 8: CD002817.
3. Smania N et al. Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuro-rehab and Neur Repair* 2010; 24: 826-34.
4. Braun S et al. Rehabilitation with mental practice has similar effects on mobility as rehabilitation with relaxation in people with Parkinson's disease: a multicentre randomised trial. *J Physiother* 2011; 57: 27-34.
5. Ebersbach G et al. Comparing exercise in Parkinson's disease--the Berlin LSVT-BIG study. *Mov Disord* 2010; 25: 1902-8.

• **Quesito 25 (nuovo)** • Esistono prove a favore della superiorità di specifiche metodiche riabilitative (stimolazione sensoriale, strategie cognitive, esercizi al tapis roulant, visualizzazione motoria) nel trattamento dei pazienti con malattia di Parkinson?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	266
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	50
Studi inclusi e valutati	10

## Analisi delle prove

Il trattamento riabilitativo dei pazienti con malattia di Parkinson si caratterizza per una

marcata eterogeneità degli interventi. Alcuni studi randomizzati e controllati hanno valutato l'efficacia di specifici approcci (stimolazione sensoriale, strategie cognitive, esercizi al *tapis roulant*, visualizzazione motoria) confrontati con terapia fisica convenzionale o nessun intervento, ma mancano sostanzialmente studi di confronto tra le diverse metodiche.

## Esercizi al tapis roulant

### REVISIONI

La ricerca bibliografica ha prodotto due revisioni sistematiche sull'efficacia degli esercizi al tapis roulant sui disturbi dell'andatura e sull'equilibrio.

La revisione Cochrane di Mehrholz et al<sup>1</sup> include otto RCT che confrontano esercizi al tapis roulant con nessun trattamento in pazienti con malattia di Parkinson. Dalla metanalisi dei dati tratti dagli studi, il trattamento risulta efficace nel migliorare la velocità di andatura (*Standardized Mean Differences*, SMD: 0,50; IC 95%: 0,17-0,84; p=0,003), la lunghezza del passo (SMD: 0,42; IC 95%: 0,00-0,84; p=0,05), la distanza percorsa (*Mean Difference* MD: 358 metri; IC 95%: 289-426; p < 0,0001), ma non nel migliorare la cadenza (MD: 1,06; IC 95%: da -4,32 a 6,44; p=0,70). Il trattamento non risulta associato ad alcun aumento di effetti collaterali. I risultati però sono da interpretare con cautela data la variabilità tra studi delle caratteristiche dei pazienti inclusi, della durata, intensità e tipologia di trattamento utilizzati. Inoltre, non è possibile stabilire la durata del beneficio prodotto dal trattamento.

1++

La revisione di Herman et al<sup>2</sup> include 14 studi sull'efficacia degli esercizi al tapis roulant nel trattamento dei disturbi dell'andatura in pazienti con malattia di Parkinson. Tre degli studi inclusi nella revisione riportano un'efficacia a breve termine degli esercizi al tapis roulant sia a breve sia a lungo termine sulla velocità di andatura e sulla lunghezza del passo. Undici studi inclusi riportano un'inefficacia a lungo termine del trattamento su velocità di andatura, lunghezza del passo e altre misure tra cui UPDRS e HR-QoL fino a diverse settimane dopo l'interruzione del trattamento.

1+

## Stimolazione sensoriale

### REVISIONI

La ricerca della letteratura ha prodotto anche tre revisioni sistematiche sull'efficacia della stimolazione sensoriale sui disturbi dell'andatura.

La revisione di Rubinstein et al<sup>3</sup> include trial clinici sull'efficacia della terapia fisica combinata o meno a stimolazione sensoriale sui disturbi dell'andatura. Otto dei 17 studi inclusi sulla terapia fisica, 12 dei 13 studi sulla stimolazione sensoriale e quattro dei cinque studi inclusi sulla terapia fisica associata a stimoli sensoriali riportano un miglioramento significativo dell'andatura nei pazienti sottoposti a trattamento. I risultati riportati dagli studi inclusi relativi al trattamento con terapia fisica sono eterogenei e non supportano in modo consistente l'efficacia della terapia fisica nel trattamento dei pazienti con malattia di Parkinson. Di contro, i risultati riportati dagli studi relativi alla stimolazione sensoriale sono più omogenei e dimostrano una sostanziale efficacia del trattamento nel migliorare l'andatura in pazienti con malattia di Parkinson.

1-

La revisione di Lim et al<sup>4</sup> include 22 studi, di cui solo due RCT, su stimolazione uditiva, tattile e visiva o strategie di stimolazione combinate per il trattamento dei disturbi dell'andatura.



ra in pazienti con malattia di Parkinson. Un solo RCT dei due inclusi analizza specificamente gli effetti della stimolazione ritmica uditiva sull'andatura in pazienti con malattia di Parkinson e riporta un miglioramento significativo della velocità dell'andatura, sebbene lo studio risulti avere limiti di generalizzabilità e riproducibilità. Gli altri studi inclusi sono pre-sperimentali, quindi non consentono di trarre conclusioni sui risultati che riportano.

La revisione non sistematica di Nieuwboer et al<sup>5</sup> riporta un'efficacia della stimolazione sensoriale nel migliorare andatura e congelamento dell'andatura, ma non le *performance* nelle attività di vita quotidiana.

1+

1-

## RCT

La revisione della letteratura ha prodotto anche un trial clinico sull'efficacia della stimolazione sensoriale nei pazienti con malattia di Parkinson.

Il RESCUE trial condotto da Nieuwboer et al<sup>6</sup> è un RCT a singolo cieco *crossover* su 153 pazienti con malattia di Parkinson trattati con un programma di stimolazione utilizzando il prototipo di un apposito dispositivo. Il trial riporta un miglioramento significativo del punteggio relativo alla postura ed all'andatura ( $p=0,005$ ), una riduzione del 5,5% della gravità del congelamento dell'andatura solamente in chi soffre di questo disturbo ( $p=0,007$ ) e un miglioramento in tutti i partecipanti della velocità di andatura ( $p=0,005$ ), lunghezza del passo ( $p=0,001$ ) e Timed Balance Test ( $p=0,003$ ). Rispetto ai parametri relativi alla qualità della vita è risultato solo una migliore sicurezza nell'eseguire le attività di vita quotidiana (Falls Efficacy Scale,  $p=0,04$ ). Tutti gli effetti rilevati sono risultati ridotti a una seconda valutazione dopo sei settimane di follow up.

1+

## Associazione di più metodiche

### TRIAL

Lo studio di Frazzitta<sup>7</sup> analizza l'efficacia della stimolazione uditiva e visiva in associazione a esercizi al tapis roulant rispetto alla sola stimolazione in 40 pazienti con malattia di Parkinson e congelamento dell'andatura (FOG). Entrambi i gruppi mostrano un miglioramento nei punteggi UPDRS III, Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ), test del cammino in 6 minuti (6MWT), velocità di andatura e andatura in cerchio ( $p=0,0001$  per tutti gli *outcome*). I pazienti trattati con la combinazione di interventi hanno mostrato un maggiore miglioramento rispetto al gruppo con sola stimolazione sensoriale (FOGQ:  $p=0,007$ , 6MWT  $p=0,0004$ , velocità di andatura  $p=0,0126$ , e andatura in cerchio  $p=0,0263$ ). La variazione più evidente è risultata al 6MWT, con un aumento medio di 130 metri nel gruppo su combinazione rispetto a 57 metri nel gruppo con sola stimolazione sensoriale.

1-

Lo studio di Rochester et al<sup>8</sup> analizza l'efficacia di stimoli visivi, uditivi e somatosensoriali associati o meno a strategie cognitive (*dual tasking*) in 153 pazienti con malattia di Parkinson. Lo studio riporta un miglioramento della velocità dell'andatura e della lunghezza del passo con tutti i tipi di stimoli sia da soli sia associato e riporta un'efficacia della stimolazione nel migliorare l'acquisizione di competenze motorie e la realizzazione di *task* complessi in pazienti con malattia di Parkinson.

1-

Lo studio di Lohnes et al<sup>9</sup> analizza l'effetto di diversi tipi di stimolazione e *task* complessi sull'andatura in 33 pazienti con malattia di Parkinson. In particolare analizza la ca-

pacità dei pazienti di combinare impulsi ritmici uditivi con una strategia di stimolazione dell'attenzione per determinare se tale combinazione migliora l'andatura. Lo studio riporta un miglioramento della lunghezza del passo con la stimolazione dell'attenzione ma non con quella uditiva. La velocità di andatura risulta migliore nei pazienti sottoposti a stimolazione dell'attenzione ( $p=0,004$ ) e alla combinazione di stimolazione dell'attenzione e uditiva ( $p=0,031$ ). La cadenza non risulta diversa tra gruppi. I pazienti sono risultati in grado di combinare una strategia di stimolazione dell'attenzione con una stimolazione esterna uditiva mostrando un miglioramento dell'andatura. La combinazione di strategie non è risultata però migliore della strategia di stimolazione dell'attenzione da sola.

1-

### Visualizzazione motoria

Uno studio pilota del 2007<sup>10</sup> analizza l'efficacia della combinazione di attività fisica e visualizzazione motoria rispetto all'attività fisica da sola nell'alleviare i sintomi disabilitanti della malattia di Parkinson. Lo studio include 23 pazienti con malattia di Parkinson trattati con le due strategie terapeutiche per 12 settimane. Il gruppo su trattamento combinato mostra una *performance* significativamente più rapida rispetto ai controlli in diversi test (Timed Up and Go:  $p=0,0005$ ; rialzarsi dalla posizione supina:  $p=0,0023$ ; sdraiarsi da in piedi:  $p=0,06$ ; numero di passi necessari a eseguire una rotazione:  $p=0,0016$ ). Inoltre il gruppo su combinazione mostra maggiori miglioramenti su vari punteggi della scala UPDRS. Entrambi i gruppi mostrano miglioramenti nelle scale ADL.

1-

### Sintesi delle prove

Specifiche metodiche riabilitative (stimolazione sensoriale, esercizi al tapis roulant) hanno mostrato un'efficacia a breve termine per il trattamento, in particolare dei disturbi dell'andatura, dei pazienti con malattia di Parkinson.

Le prove risultano più limitate per altre metodiche (strategie cognitive, visualizzazione motoria). Le prove non sono sufficienti a indicare la superiorità di una strategia rispetto alle altre.

### Raccomandazioni

**D** Specifiche metodiche riabilitative (stimolazione sensoriale, strategie cognitive, esercizi al tapis roulant, visualizzazione motoria) hanno mostrato un'efficacia a breve termine per il trattamento di pazienti con malattia di Parkinson.

Non vi sono sufficienti prove per poter indicare una superiorità di una metodica rispetto a un'altra.

### Raccomandazioni per la ricerca

Sulla base dei risultati raggiunti sono necessari studi adeguati per numerosità e durata per valutare l'impiego di queste metodiche riabilitative sulle attività di vita quotidiana e la qualità di vita dei pazienti con malattia di Parkinson. Si raccomanda di considerare sia possibili effetti a lungo termine sia l'impatto sul rischio delle cadute.

## Bibliografia

1. Mehrholz J et al. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. Cochrane database of systematic reviews (online). 2010; 1: CD007830.
2. Herman T et al. Treadmill training for the treatment of gait disturbances in people with Parkinson's disease: a mini-review. J Neur Transm 2009; 116: 307-18.
3. Rubinstein TC et al. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. Mov Disord 2002; 17: 1148-60.
4. Lim I et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. Clin Rehab 2005; 19: 695-713.
5. Nieuwboer A et al. Cueing gait and gait-related mobility in patients with Parkinson's disease: developing a therapeutic method based on the international classification of functioning, disability, and health. Top Ger Rehab 2008; 24: 151-65.
6. Nieuwboer A et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. J Neurol Neurosurg Psych 2007; 78: 134-40.
7. Frazzitta G et al. Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: a comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. Mov Disord 2009; 24: 1139-43.
8. Rochester L et al. Evidence for motor learning in Parkinson's disease: acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. Brain Res 2010; 1319: 103-11.
9. Lohnes CA, Earhart GM. The impact of attentional, auditory, and combined cues on walking during single and cognitive dual tasks in Parkinson disease. Gait Posture 2011; 33: 478-83.
10. Tamir R et al. Integration of motor imagery and physical practice in group treatment applied to subjects with Parkinson's disease. Neurorehab Neur Repair 2007; 21: 68-75.

• **Quesito 26 (nuovo)** • Esistono prove a supporto dell'efficacia della terapia riabilitativa logopedica nel trattamento dei disturbi quali disfagia, disfonia e disturbi comunicativi in pazienti con malattia di Parkinson?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	183
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	37
Studi inclusi e valutati	13

## Analisi delle prove

### Revisioni

La revisione della letteratura ha prodotto quattro revisioni sistematiche sull'uso della terapia logopedica in pazienti con malattia di Parkinson.

La revisione di Deane del 2002<sup>1</sup> è una revisione sistematica di sintesi di sei revisioni Cochrane pubblicate dagli stessi autori. Le revisioni considerate includono 23 RCT, di cui tre studi sulla logopedia per il trattamento della disartria, 11 studi sulla fisioterapia, due studi sulla terapia occupazionale. Dei tre studi inclusi sugli interventi logopedici, due analizzano come *outcome* la disabilità, e uno dei due studi riporta risultati significativi ( $p < 0,005$  per logopedia); due studi analizzano il volume della voce obiettivo, e uno dei due riporta risultati significativi ( $p < 0,005$ ); tre trial confrontano logopedia con placebo in 63 pazienti con ma-

lattia di Parkinson e disartria, sebbene con metodi che differiscono considerevolmente. Nessuno dei trial misura la qualità di vita. In due dei trial il volume della voce risulta migliorare significativamente di 5-12dB (8-17%) da *baseline* (media 60dB), e uno degli studi mostra che il miglioramento persiste anche dopo sei mesi. Due dei trial sul trattamento logopedico confrontano due metodi di logopedia in 71 pazienti. Uno dei trial inclusi misura alcuni aspetti della qualità di vita, e riporta che la sezione dei test relativa alla comunicazione migliora del 61% con il Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) rispetto alla terapia respiratoria, sebbene il miglioramento non persista a 12 mesi.

1+

La revisione della Cochrane Collaboration del 2009<sup>2</sup> individua un solo RCT ancora in fase di reclutamento, mirato a confrontare la postura a mento basso e l'uso di bevande ispessite, a viscosità di nettare o miele, per il trattamento della disfagia in pazienti con malattia di Parkinson<sup>11</sup>. Lo studio prevede la valutazione come *outcome* primario del tasso di aspirazione e polmonite. Le due sezioni del trial sono mirate a esaminare gli effetti a breve termine e a lungo termine dei due interventi considerati. La revisione conclude che non sono disponibili prove a supporto di una specifica terapia non farmacologica della disfagia in pazienti con malattia di Parkinson.

1++

Una revisione più recente di Herd et al<sup>3</sup> include sei RCT che confrontano due tecniche di riabilitazione logopedica. Gli studi non riportano differenze globali statisticamente significative tra terapia respiratoria (RT) e Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) ( $p=0,5$  valutato dai pazienti e  $p=0,24$  valutato dai *caregiver*). Il volume obiettivo della voce dopo esecuzione di un monologo migliora di 2,9 dB in più (IC 95%: 0,6-5,2;  $p=0,01$ ) con trattamento LSVT rispetto alla terapia respiratoria subito dopo il trattamento. Il risultato resta significativo a 12 mesi di follow up, con una differenza tra gruppi di 3,8 dB (IC 95%: 1,2- 6,4;  $p=0,004$ ), ma non dopo 24 mesi di follow up ( $p=0,44$ ). Risultati simili sono stati osservati nella lettura di un passaggio standard. L'unico parametro che mostra differenze significative immediatamente dopo il trattamento (differenza tra gruppi 14,3 dB; IC 95%: 11,5-17,0;  $p<0,00001$ ) a 12 (9,5 dB; IC 95%: 6,0-13,0;  $p<0,00001$ ) e a 24 mesi (7,3 dB; IC 95%: 3,3-11,3;  $p=0,0004$ ) è la fonazione sostenuta. Dai risultati di un altro studio incluso, la tecnica di Altered Auditory Feedback non è risultata superiore alla terapia tradizionale nel test di lettura di un passaggio, ma ha mostrato un'efficacia nel tasso di articolazione (miglioramento di 0,73 sillabe/sec; IC 95%: da -1,33 a -0,13;  $p=0,02$ ) rispetto alla terapia tradizionale. Il confronto tra due tecniche LSVT, ovvero LSVT ARTIC rispetto a LOUD non ha mostrato differenze sostanziali dell'efficacia dei due trattamenti. Uno studio ha analizzato e riportato la non inferiorità della somministrazione online del trattamento LSVT rispetto alla somministrazione di persona.

1++

La revisione di Russel<sup>4</sup> include 20 studi sulla logopedia per il trattamento dei disturbi della deglutizione in pazienti con malattia di Parkinson. I trattamenti utilizzati negli studi inclusi comprendono il Lee Silverman Voice Training (LSVT) e gli esercizi di deglutizione. Gli *outcome* considerati includono almeno una delle seguenti misure: tempo di fonazione, intensità, qualità della voce, deglutizione, riflesso di deglutizione e aspirazione. Tredici dei 20 studi inclusi analizzano il trattamento LSVT. Tale trattamento risulta associato a un aumento dell'intensità della voce e a un miglioramento delle misure di respirazione. Gli studi riportano un mantenimento dei miglioramenti anche a 12 e 24 mesi dal trattamento. Alcuni studi sulla musicoterapia riportano miglioramenti di tale esercizio sull'intensi-

tà vocale e sull'intelligibilità. Il trattamento respiratorio è risultato in grado di aumentare l'intensità vocale, e la fonazione sostenuta, sebbene i risultati non sembrano persistere a 12 e 24 mesi. Per quanto riguarda gli esercizi di deglutizione sono stati reperiti pochi studi ed eterogenei. Alcune tecniche di respirazione e logopedia, come Expiratory Muscle Strength Training (EMST) e Intensive Lee Silverman Voice treatment (LSVT), sono risultate associate a un miglioramento della funzionalità di deglutizione.

1+

## RCT

L'RCT di Baumgartner et al<sup>5</sup> include 20 pazienti con malattia di Parkinson randomizzati a LSVT (Lee Silverman Voice Treatment) o RET (terapia respiratoria). I pazienti trattati con LSVT hanno mostrato una diminuzione della raucedine da pre a post trattamento del 54% (da 59,3±18,3 a 29,5±24,5), mentre i pazienti nel gruppo RET una diminuzione del 22% (da 52,4±15,5 a 39,8±17,2). La voce affannata (*breathiness*) è diminuita del 59% nel gruppo LSVT (da 57,9±23,6 a 29,8±34,4) e del 12% nel gruppo RET (da 43,2±16,8 a 38,9±20,4). Il gruppo LSVT mostra miglioramenti significativi in raucedine ( $p=0,005$ ) e voce affannata ( $p=0,025$ ), mentre il gruppo RET non mostra nessuna variazione significativa né in raucedine ( $p>0,05$ ), né in voce affannata ( $p>0,05$ ). Nel gruppo LSVT, otto pazienti su 13 (62%) mostrano una riduzione della raucedine almeno del 60% e otto pazienti su 13 (62%) mostrano una riduzione della voce affannata almeno del 75%, mentre nel gruppo RET un solo paziente su sette (14%) mostra una riduzione della raucedine superiore al 60% e nessun paziente riporta una riduzione della voce affannata superiore al 50%, ma un paziente mostra invece un peggioramento marcato di entrambi i sintomi. La differenza tra gruppi per gli *outcome* raucedine e voce affannata risulta statisticamente significativa (raucedine:  $\chi^2=6,236$ ,  $p<0,02$ ; voce affannata:  $\chi^2=9,973$ ,  $p<0,01$ ).

1-

Lo studio di Constantinescu<sup>6</sup> è un RCT condotto su 34 pazienti con malattia di Parkinson e disartria ipocinetica. Lo studio confronta la somministrazione di LSVT online rispetto al trattamento tradizionale di persona. L'*outcome* primario dello studio è la variazione media di pressione acustica (*sound pressure level*, SPL), mentre come *outcome* secondari sono stati considerati i parametri acustici e percettivi usati nella letteratura sul metodo come predittori sensibili di variazioni nel trattamento. Lo studio riporta per la variazione media di pressione acustica un limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% delle differenze da *baseline* di 1,41: tale valore rientra interamente nel margine di non inferiorità di  $\pm 2,25$ dB e 0 quindi la non inferiorità di LSVT in modalità online è confermata. Lo studio ha valutato anche la soddisfazione dei partecipanti rispetto al tipo di trattamento ricevuto. La maggior parte dei partecipanti che ha ricevuto il trattamento online è risultata molto felice (47,07%) o lo ha trovato comodo (47,07%), la qualità audio è risultata adeguata (41,18%) o più che adeguata (35,29%), mentre la qualità del video più che adeguata (17,65%), adeguata (32,29%) e inadeguata (32,29%). La soddisfazione globale va da molto soddisfatto (29,41%) a più che soddisfatto (52,94%) e soddisfatto (17,65%).

1-

L'RCT di De Swart<sup>7</sup> include 32 pazienti con malattia di Parkinson e disordini vocali da lievi a gravi randomizzati al metodo LSVT-LOUD (basato sul principio: "Pensa ad alta voce, parla ad alta voce") o a quello PLVT (*Pitch Limiting Voice Treatment*) (basato sul parlare ad alta e bassa voce). Lo studio riporta che entrambi i metodi migliorano significativamente il volume e l'impostazione della voce in tutti gli aspetti dell'eloquio spontaneo. La LSVT

aumenta significativamente l'impostazione della voce in tutti gli aspetti dell'eloquio spontaneo. La PLVT, invece, risulta aumentare significativamente l'impostazione della voce solo nell'elenco dei mesi. Nessuno dei due trattamenti modifica significativamente la variazione della durata di fonazione prolungata di vocali (*maximum duration of sustained vowel phonation*, MDPH) nell'eloquio spontaneo.

1- Lo studio di Ramig<sup>8</sup> include 33 pazienti con malattia di Parkinson randomizzati a LSVT o terapia respiratoria (RET). I gruppi non sono bilanciati, e il gruppo LSVT include un maggior numero di donne. I risultati mostrano un livello comparabile e stabile di funzionalità neurologica tra gruppi prima del trattamento e dopo due anni di follow up. Il gruppo assegnato a LSVT mostra un miglioramento significativo in termini di pressione acustica (SPL) e deviazione standard dei semitoni (semitone standard deviation, STSD) media per tutti gli aspetti del linguaggio da prima a dopo il trattamento e da prima del trattamento al follow up, mentre il gruppo assegnato a RET non mostra alcun miglioramento significativo in SPL o STSD tranne per la singola prova del Rainbow Passage, che non tiene conto dei fattori relativi alla competenza e alla formulazione del linguaggio ma si focalizza solo sulla coordinazione della respirazione, della fonazione e dell'articolazione dell'eloquio. Questo miglioramento è stato registrato da prima a dopo il trattamento ma non è risultato significativo da prima del trattamento al follow up. Il confronto tra gruppi mostra una pressione acustica media per la pronuncia di "ah" significativamente maggiore per LSVT vs RET sia subito dopo il trattamento ( $p=0,000$ ) sia al follow up ( $p=0,006$ ), un SPL medio nel Rainbow Passage significativamente maggiore nel gruppo LSVT rispetto al gruppo RET sia dopo il trattamento ( $p=0,000$ ) sia al follow up ( $p=0,046$ ) e un SPL medio per monologo e lettura del Rainbow Passage significativamente maggiore nel gruppo LSVT rispetto al gruppo RET subito dopo il trattamento (rispettivamente  $p=0,016$  e  $p=0,05$ ).

1- Lo studio di Sapis<sup>9</sup> include 35 pazienti con malattia di Parkinson idiopatica randomizzati a LSVT ( $n=22$ ) o a terapia RET ( $n=13$ ). Entrambi i programmi consistevano in sessioni di 50 min a settimana, per una durata complessiva di quattro settimane. Dopo 12 mesi, il 75% dei pazienti assegnati a LSVT è stato giudicato parlare a voce più alta (*louder*) ( $p<0,0001$ ), il 21% mantiene la voce più alta come al *baseline*, mentre per il 4% la valutazione è risultata incerta tra pre e post trattamento; tra i pazienti assegnati alla terapia RET, il 39% è stato giudicato parlare a voce più alta ( $p>0,05$ ), mentre il 49% è stato giudicato mantenere la voce più alta come al *baseline* e il 12% è risultato indeciso tra pre e post trattamento. Per quanto concerne la qualità della voce, a 12 mesi il 63% dei pazienti inclusi nel gruppo LSVT è stato giudicato di migliore qualità ( $p<0,0001$ ), il 32% è stato giudicato di migliore qualità come al *baseline* e il 5% è risultato indeciso; dei pazienti inclusi nel gruppo RET il 41% è stato giudicato di migliore qualità a 12 mesi ( $p>0,05$ ), il 51% è stato giudicato di migliore qualità come al *baseline*, mentre l'8% è risultato indeciso. La differenza tra gruppi è risultata statisticamente significativa sia per volume ( $p<0,001$ ) sia per migliore qualità della voce ( $p<0,01$ ).

1- Lo studio randomizzato controllato di Robbins et al<sup>10</sup> confronta l'efficacia dell'assunzione di fluidi semplici in una postura con mento rivolto verso il basso rispetto all'assunzione di fluidi addensati fino a due diverse consistenze (nettare o miele) in posizione normale sull'incidenza cumulativa a tre mesi di polmonite. Lo studio include 515 pazienti con demenza o malattia di Parkinson di età  $\geq 50$  anni con aspirazione diagnosticata tramite video fluorosco-

pia. Dei pazienti inclusi, 504 hanno completato lo studio. Come *outcome* primario è stata considerata l'insorgenza di polmonite diagnosticata tramite radiografia toracica o presenza di tre indicatori respiratori. L'incidenza cumulativa di polmonite a tre mesi è risultata dell'11%, con 52 pazienti totali diagnosticati. L'incidenza cumulativa per gruppo, a tre mesi, è risultata 0,098 nel gruppo assegnato a variazione di postura e dello 0,116 e nel gruppo assegnato a fluidi addensati (HR=0,84 IC 95%: 0,49-1,45, p=0,53). L'incidenza di polmonite a tre mesi nel sottogruppo assegnato ad assunzione di fluidi di densità simile a nettare è risultata 0,084, rispetto 0,150 nel gruppo assegnato ad assunzione di fluidi di densità simile a miele (HR=0,50 IC 95%: 0,23 -1,09, p=0,083). Dei pazienti assegnati a fluidi addensati, il 6% ha mostrato disidratazione e infezioni del tratto urinario e il 4% febbre, mentre nel gruppo assegnato a variazione di postura, il 2% ha mostrato disidratazione, il 3% infezioni del tratto urinario e il 2% febbre. Lo studio non include un braccio di controllo senza alcun intervento, il follow up è relativamente breve e chi ha somministrato le cure non era in cieco rispetto al trattamento. Inoltre, le stime di incidenza hanno intervalli di confidenza molto ampi.

Lo studio randomizzato, in cieco, controllato con placebo di Troche et al<sup>11</sup> ha come obiettivo di valutare l'efficacia del training dei muscoli espiratori con EMST (Expiratory Muscle Strength Training) per il trattamento della disfagia in pazienti con malattia di Parkinson e disfunzione della deglutizione. Lo studio include 60 pazienti assegnati a trattamento EMST con strumentazione calibrata o a un finto trattamento come placebo. La valutazione della funzione deglutitoria è stata effettuata tramite video fluoroscopia. Il gruppo assegnato al trattamento attivo ha mostrato un miglioramento della funzione deglutitoria (0,61±1,43; IC 95% d: 0,10-1,11), rispetto al gruppo di controllo (0,43±1,14; IC 95%: da -0,82 a -0,04). Nel gruppo trattato, 11 pazienti (33%) hanno mostrato un miglioramento dei punteggi relativi alla funzionalità deglutitoria, rispetto a cinque pazienti (14%) nel gruppo di controllo.

### Canto corale

Di Benedetto et al hanno condotto uno studio test-retest non controllato che includeva 20 pazienti con malattia di Parkinson randomizzati a 20 ore di logoterapia collettiva<sup>12</sup> in due sessioni di un'ora la settimana e 26 ore di canto corale, strutturate in una sessione di due ore la settimana. La logoterapia è stata propedeutica al canto corale

Le valutazioni pre e post trattamento includono esami neurologici e otorinolaringoiatrici, analisi acustiche e vocali, valutazione della funzione respiratoria. Gli autori hanno osservato nella funzione respiratoria un miglioramento significativo della capacità funzionale residua (FRC%) (p<0,05), della pressione inspiratoria massima (MIP), della pressione espiratoria massima (MEP), della durata massima della fonazione prolungata di vocali (*maximum duration of sustained vowel phonation*, MDPH), prosodia nella lettura di un passaggio. Non è stata osservata nessun'altra differenza nelle altre variabili considerate. Gli autori concludono che il canto (*voice and choral singing treatment*, VCST) può essere utile e piacevole per migliorare alcuni sintomi ma sono necessari studi controllati per fornire prove più solide.

### Teatro

È stato condotto un RCT su 24 pazienti con malattia di Parkinson<sup>13</sup>, in trattamento stabile con L-dopa e agonisti della dopamina, senza nessun deficit sensoriale, visivo o uditi-



vo grave e senza nessuna disfunzione motoria grave. I pazienti sono stati randomizzati a un programma di *workshop* teatrali o a un programma standard di riabilitazione basato sulla fisioterapia. I pazienti di entrambi i gruppi sono stati valutati utilizzando le scale UPDRS, S&E PDQ39, ESS e HDRS. I pazienti nel gruppo assegnato al teatro hanno mostrato un miglioramento progressivo che alla fine del terzo anno di trattamento si è dimostrato significativo nei punteggi di tutte le scale di valutazione. Di contro, i pazienti nel gruppo di controllo non hanno mostrato miglioramenti significativi nel tempo. Inoltre, i pazienti nel gruppo assegnato a *workshop* teatrali non hanno mostrato necessità di aumento del dosaggio della terapia dopaminergica, mentre nel gruppo di controllo si è reso necessario un progressivo aggiustamento del dosaggio della terapia.

1-

## Sintesi delle prove

L'insieme delle prove identificate documenta che solo il trattamento Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) ha una qualche utilità nel trattamento delle disfonie e dei disturbi della comunicazione nella malattia di Parkinson. Per quanto riguarda la disfagia non vi sono prove scientifiche consistenti da raccomandare.

## Raccomandazioni

**B** Il trattamento logopedico Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) è utile nel trattamento della disfonie e dei disturbi della comunicazione in pazienti con malattia di Parkinson.

Non vi sono sufficienti prove per poter indicare altri trattamenti di terapia logopedica nel controllo della disfonie e dei disturbi della comunicazione nei pazienti con malattia di Parkinson.

**GPP** Il trattamento logopedico può essere utile per controllare la disfagia nei pazienti parkinsoniani.

## Raccomandazioni per la ricerca

Sulla base dei risultati raggiunti sono necessari studi adeguati per numerosità e durata per valutare l'impiego delle terapie riabilitative logopediche sull'attività di vita quotidiana e la qualità di vita dei pazienti con malattia di Parkinson. Si raccomanda di considerare i possibili effetti non solo a breve termine ma anche a lungo termine.

## Bibliografia

1. Deane KH et al. Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 984-91.
2. Deane K et al. Non-pharmacological therapies for dysphagia in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 1: CD002816.
3. Herd CP et al. Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Library of Systematic Reviews (online)*. 2012; 8: CD002814.
4. Russell JA et al. Targeted exercise therapy for voice and swallow in persons with Parkinson's disease. *Brain Res* 2010; 1341: 3-11.
5. Baumgartner CA et al. Voice quality changes following phonatory-respiratory effort treatment (LSVT) versus respiratory effort treatment for individuals with Parkinson disease. *J of Voice* 2001; 15: 105-14.
6. Constantinescu G et al. Treating disordered speech and voice in Parkinson's disease online: a randomized controlled non-



- inferiority trial. *Int J Lang Comm Disord* 2011; 46: 1-16.
7. de Swart BJ et al. Improvement of voicing in patients with Parkinson's disease by speech therapy. *Neurology* 2003; 60: 498-500.
  8. Ramig LO et al. Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up. *J Neurol, Neurosurg Psych* 2001; 71: 493-8.
  9. Sapir S et al. Speech loudness and quality 12 months after intensive voice treatment (LSVT) for Parkinson's disease: a comparison with an alternative speech treatment. *Folia Phon Logop* 2002; 54: 296-303.
  10. Robbins JA et al. Comparison of two interventions for liquid aspiration on pneumonia incidence. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 148: 509-18.
  11. Troche MS et al. Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST. A randomized trial. *Neurology* 2010; 75: 1912-9.
  12. Di Benedetto P et al. Voice and choral singing treatment: a new approach for speech and voice disorders in Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehab Med* 2009; 45: 13-29.
  13. Modugno N et al. Active theater as a complementary therapy for Parkinson's disease rehabilitation: a pilot study. *Sci World J* 2010; 10: 2301-13.

• **Quesito 27 (nuovo)** • Esistono prove a supporto dell'efficacia della terapia occupazionale nel migliorare le attività della vita quotidiana (ADL) e la qualità della vita in pazienti con malattia di Parkinson?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	228
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	12
Studi inclusi e valutati	5

## Analisi delle prove

### Revisioni sistematiche

Una revisione della Cochrane<sup>1</sup> esamina l'efficacia della terapia occupazionale in pazienti con malattia di Parkinson. La revisione include solo due trial con disegno parallelo. I due studi inclusi hanno significative differenze metodologiche per lunghezza del follow up, tipo di pazienti inclusi e tipo di intervento e controllo somministrati. Nel primo trial i pazienti sono stati trattati individualmente per 20 ore in cinque settimane, e non è specificato se il gruppo di controllo sia stato trattato né con quali modalità. Nel secondo trial i pazienti sono stati sottoposti a sedute individuali di fisioterapia e terapia occupazionale, mentre i controlli sono trattati con fisioterapia di gruppo. Entrambi gli studi riportano miglioramenti significativi a seguito di terapia occupazionale, ma i limiti metodologici evidenti in entrambi e la scarsa numerosità dei campioni inclusi impediscono di trarre conclusioni solide sull'efficacia della terapia occupazionale in pazienti con malattia di Parkinson.

La revisione sistematica di Murphy et al<sup>2</sup> ha avuto come obiettivo di valutare l'efficacia della terapia occupazionale, di una riabilitazione standard e di altre terapie riabilitative in pazienti con malattia di Parkinson. La revisione include sei RCT, cinque trial controllati non randomizzati e cinque trial non randomizzati senza gruppo di controllo. Quattro degli

1++

1- studi inclusi, tra cui due RCT, considerano anche gruppi di pazienti non affetti da malattia di Parkinson. Tredici dei 16 studi inclusi hanno mostrato un miglioramento delle abilità e capacità a seguito di terapia occupazionale, mentre uno studio riporta un effetto negativo per lo stesso *outcome*. Nove studi mostrano un miglioramento dell'attività e dell'esecuzione di compiti a seguito di terapia occupazionale, mentre uno studio non riporta alcun miglioramento. La dimensione dell'effetto media, non pesata, tra gli studi è risultata significativa per entrambi gli *outcome* e va da media a moderata.

La revisione sistematica di Rao et al<sup>3</sup> include otto studi di cui un RCT di buona qualità, sei RCT di minore qualità e uno studio che valuta i risultati pre e post trattamento. I trattamenti considerati dallo studio sono suddivisi in tre categorie: terapia occupazionale mirata a un obiettivo (*task-related training*), terapia funzionale con stimolazione esterna di tipo visivo o uditivo e terapia occupazionale come parte di un intervento multidisciplinare. Uno studio riporta un miglioramento dei punteggi sulla scala NEADL (Nottingham Extended Activities of Daily Living) a seguito dei trattamenti, mentre un altro studio non riporta variazioni significative per lo stesso *outcome*. I punteggi PDQ-39 risultano migliorare dopo trattamento in uno studio, mentre in un altro studio i punteggi sembrano migliorare ma non vengono forniti i dati statistici. Quattro studi su sette riportano un miglioramento dei punteggi UPDRS-ADL. In due studi su sette non risultano miglioramenti significativi nei punteggi SF-36. Due dei sette studi riportano un miglioramento dei punteggi EuroQoL. Tutti gli studi riportano miglioramenti nella qualità della vita a seguito di terapia occupazionale. L'aggiunta di stimoli visivi e uditivi nell'ambito del training funzionale risulta efficace nell'aiutare a mantenere il miglioramento dopo il termine del trattamento. Anche la terapia occupazionale inserita come parte di un programma multidisciplinare sembra essere efficace nel migliorare la funzione motoria e la qualità della vita. La mancanza di RCT numerosi, l'eterogeneità delle misure di *outcome* utilizzate negli studi e la differenza di struttura e durata degli interventi utilizzati non permette di definire la reale efficacia della terapia occupazionale e il suo ruolo nel trattamento della malattia di Parkinson.

## RCT

Lo studio randomizzato controllato di Clarke et al<sup>4</sup> ha valutato l'efficacia della terapia occupazionale in 39 pazienti con malattia di Parkinson. I pazienti sono stati randomizzati a terapia occupazionale o a nessun trattamento. Non sono stati inclusi pazienti con precedente trattamento con terapia occupazionale e/o fisioterapia. I pazienti sono stati valutati utilizzando le scale NEADL, UPDRS-ADL, PDQ-39, EQ-5D. Lo studio ha come obiettivo primario di testare il disegno di un futuro trial randomizzato. Gli unici dati di efficacia del trattamento riportati sono le differenze medie da *baseline* a due mesi e a otto mesi. Per quanto riguarda i punteggi delle scale NEADL, Rivermead e EuroQol, per le quali una variazione negativa indica deterioramento da *baseline*, le differenze medie dei punteggi risultano rispettivamente, per la scala NEADL 0,04 a 2 mesi (IC 95%: da -4,74 a 4,82) e 3,50 a 8 mesi (IC 95%: da -3,24 a 10,24), per il Rivermead Mobility Index - 0,46 a 2 mesi (IC 95%: da -1,89 a 0,97) e -0,70 a 8 mesi (IC 95%: da -2,87 a -1,47), e per la scala EuroQol EQ5D -0,01 a 2 mesi (IC 95%: da -0,17 a 0,16) e 0,08 a 8 mesi (IC 95%: da -0,04 a 0,21). Per quanto riguarda, invece, le scale PDQ-39, UPDRS-ADL e HADS, per le quali una variazione positiva da *baseline* indica deterioramento e indicazione a una terapia im-

mediata, le differenze medie dei punteggi sono risultati, per la scala UPDRS ADL -1,46 a 2 mesi (IC 95%: da -5,36 a 2,44) e 0,39 a 8 mesi (IC 95%: da -3,32 a 4,10), per il PDQ-39 Summary Index 1,69 a 2 mesi (IC 95%: da -5,17 a 8,55) e 3,82 a 8 mesi (IC 95%: da -4,94 a 12,57), per il subscore HADS Anxiety Score 1,53 a 2 mesi (IC 95%: da -0,72 a 3,78) e 1,44 a 8 mesi (IC 95%: da -1,20 a 4,09) e per il subscore HADS Depression Score -0,50 a 2 mesi (IC 95%: da -2,31 a 1,30) e -1,42 a 8 mesi (IC 95%: da -3,66 a 0,82). La numerosità della popolazione inclusa nello studio è scarsa e gli stessi autori definiscono lo studio “pilota”. Inoltre, non viene specificata la terapia seguita dai partecipanti, né se essi presentavano eventuali comorbidità.

Lo studio randomizzato controllato di Ward et al <sup>5</sup> ha valutato l'efficacia di un programma educativo (EG) in pazienti con patologie neurologiche progressive, tra cui malattia di Parkinson. Lo studio include 25 pazienti randomizzati a EG per 12 mesi o a nessun trattamento. I pazienti assegnati a EG hanno mostrato un miglioramento dei punteggi NEADL (aumento medio 1,62; IC 95%: 0,69-2,55; p=0,001), in particolare nel sottogruppo di pazienti con malattia di Parkinson (aumento medio 2,48; IC 95%: 0,98-4,0; p=0,003). Il gruppo trattato riporta un aumento del numero di cadute (OR aggiustato, non specifico per pazienti con malattia di Parkinson: 2,83, IC 95%: 1,07-7,47). Non è riportata una variazione significativa dei punteggi della GHQ-28 (casi a *baseline*: 22 controlli e 27 EG vs casi a 12 mesi: 21 controlli e 27 EG, OR aggiustato 1,6, IC 95%: 0,6-4,25). Il campione oggetto dello studio è eterogeneo, include pazienti con diverse patologie neurologiche, scarsamente caratterizzate. I metodi statistici scelti per l'analisi dei dati forse non sono del tutto appropriati.

## Sintesi delle prove

Sulla base dei risultati raggiunti sono necessari studi di maggiore qualità che valutino gli approcci educazionali nei pazienti e nei *caregiver*. Inoltre sono necessari studi analitici adeguati per numerosità e durata per valutare l'impiego di queste metodiche riabilitative sull'attività della vita quotidiana dei pazienti con malattia di Parkinson. Si raccomanda di considerare i possibili effetti non solo a breve termine ma anche a lungo termine.

## Raccomandazione

D

Le tecniche di terapia occupazionale possono migliorare le attività della vita quotidiana (ADL) e la qualità della vita in pazienti con malattia di Parkinson

## Raccomandazione per la ricerca

Sulla base dei risultati raggiunti sono necessari studi di maggiore qualità che valutino gli approcci educazionali nei pazienti e nei *caregiver*. Inoltre sono necessari studi analitici adeguati per numerosità e durata per valutare l'impiego di queste metodiche riabilitative sulle attività della vita quotidiana dei pazienti parkinsoniani. Si raccomanda di considerare i possibili effetti non solo a breve, ma anche a lungo termine.

## Bibliografia

---

1. Dixon L et al. Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. Cochrane database of systematic reviews (online). 2007; 3: CD002813.
2. Murphy S, Tickle-Degnen L. The effectiveness of occupational therapy-related treatments for persons with Parkinson's disease: a meta-analytic review. *Am J Occup Ther* 2001; 55: 385-92.
3. Rao AK. Enabling functional independence in Parkinson's disease: update on occupational therapy intervention. *Mov Disord* 2010; 25: S146-51.
4. Clarke CE et al. Pilot randomised controlled trial of occupational therapy to optimize independence in Parkinson's disease: the PD OT trial. *J Neurol Neurosurg Psych* 2009; 80: 976-8.
5. Ward CD et al. Education for people with progressive neurological conditions can have negative effects: evidence from a randomized controlled trial. *Clin Rehab* 2004; 18: 717-25.

## **Quesiti chirurgici**

## Introduzione ai quesiti chirurgici

In pazienti con complicazioni motorie gravi e impossibili da controllare con il trattamento farmacologico o con gravi reazioni avverse ai trattamenti farmacologici, è possibile ricorrere al trattamento chirurgico. Attualmente i possibili trattamenti chirurgici disponibili rientrano in due categorie: interventi di lesione e interventi di stimolazione cerebrale profonda.

Gli interventi di lesione prevedono l'ablazione tramite l'inserimento di un elettrodo che cauterizza le cellule target e viene poi rimosso. In alcuni casi è utilizzato anche l'azoto liquido. Gli interventi di lesione riguardano tre principali aree cerebrali, talamo, subtalamo e globo pallido. La talamotomia è un intervento chirurgico che prevede l'ablazione di una porzione specifica del talamo, finalizzata principalmente al controllo del tremore. È generalmente praticata unilateralmente dal momento che la procedura bilaterale è maggiormente associata a rischio di emorragia e di complicazioni post chirurgiche. La subtalantomia, ovvero l'ablazione del nucleo subtalamico, ha come obiettivo il controllo delle complicazioni motorie e di tremore, rigidità e bradicinesia. Come la talamotomia, può essere praticata bilateralmente, ma allo stesso modo tale scelta è maggiormente associata a rischi intra e post operatori e a complicazioni. La pallidotomia, ovvero ablazione di parte delle cellule del globo pallido, è mirata invece al trattamento della discinesia indotta dal trattamento prolungato con levodopa.

Gli interventi ablativi, come quelli di stimolazione cerebrale profonda, possono essere eseguiti con l'ausilio della tecnologia stereotassica e di tecniche neuroradiologiche di supporto, come TC o RM, come guida per il posizionamento degli elettrodi.

Gli interventi di stimolazione cerebrale profonda (DBS) prevedono il posizionamento di un elettrodo, o pacemaker cerebrale, che emette un impulso elettrico in una specifica area cerebrale. Le principali aree cerebrali utilizzate come target per la stimolazione cerebrale sono il nucleo subtalamico, il globo pallido interno, il nucleo ventrale intermedio del talamo e nucleo peduncolo pontino. Le principali criticità connesse all'intervento di DBS consistono nella scelta del target di stimolazione, nell'adeguata determinazione delle caratteristiche dei pazienti candidati al trattamento e alle possibili complicazioni intra e post operatorie, sia relative alla procedura chirurgica, ad esempio emorragie, infezioni connesse all'elettrodo o al sito chirurgico, spostamento dell'elettrodo, sia complicazioni connesse agli effetti della stimolazione, ad esempio disturbi cognitivi o neuropsichiatrici. Altre criticità connesse all'intervento sono la scelta dei parametri di stimolazione e i criteri per il follow-up dei pazienti sottoposti ad intervento.

Allo scopo di definire e uniformare i criteri di selezione dei pazienti candidati al trattamento chirurgico, nel 1999 è stato elaborato da Defer et al un set di criteri di selezione, il CAPSIT-PD (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease, 1999) che include, oltre alla diagnosi di malattia di Parkinson idiopatica, una buona risposta al trattamento con levodopa, la presenza di complicazioni motorie disabilitanti, quali fluttuazioni motorie e/o discinesie, mentre esclude i pazienti con diagnosi

di parkinsonismo atipico, significativi disturbi cognitivi o psicosi o con controindicazioni mediche alla neurochirurgia.

Per quanto riguarda il monitoraggio dei pazienti sottoposti ad intervento, i criteri CAP-SIT-PD comprendono anche indicazioni riguardo il follow-up, che sono di norma integrate con la valutazione dei sintomi motori e della qualità della vita tramite scale validate, quali UPDRS e PDQ-39 e in particolare con la valutazione dei sintomi neuropsichiatrici e comportamentali, dal momento che sono le complicazioni più frequentemente associate al trattamento chirurgico. Generalmente nell'immediato post operatorio si esegue un esame di imaging, TC o RM a seconda del tipo di elettrodo utilizzato, per valutare il corretto posizionamento dello stimolatore, dal momento che in fase operatoria possono verificarsi o un leggero spostamento della sostanza cerebrale, o un rigonfiamento della zona interessata dall'intervento, che possono determinare una leggera imprecisione del posizionamento del pacemaker. A seguito dell'intervento si esegue anche un esame accurato degli effetti della stimolazione per determinarne i parametri adeguati per il controllo ottimale dei sintomi. Tale verifica viene di norma ripetuta per i primi mesi successivi all'intervento al fine di perfezionare i parametri, valutare l'eventuale insorgenza di effetti collaterali e raggiungere una situazione di relativa stabilità.

Altre tecniche chirurgiche ad oggi ancora in via di sperimentazione prevedono l'impianto di cellule staminali in determinate aree cerebrali, più spesso caudato, putamen bilaterale, striato e zona ventricolare sublaterale. I tipi di trapianto più studiati sono ad oggi, il trapianto autologo di staminali mesenchimali adulte di derivazione midollare e l'impianto di tessuto mesencefalico embrionale o neuroni dopaminergici embrionali.

Attualmente è in sperimentazione anche infusione intraputaminale di liatermin, ovvero GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), un potente fattore neurotrofico che promuove la sopravvivenza e differenziazione dei neuroni dopaminergici del mesencefalo e dei motoneuroni.

In termini di sanità pubblica vanno comunque segnalate tre questioni rilevanti su questo tema:

- a oggi non esiste alcun trattamento con cellule staminali raccomandato per i pazienti con malattia di Parkinson. Va ribadito che questi trattamenti devono essere validati scientificamente in sperimentazioni cliniche controllate condotte in strutture riconosciute e da medici competenti secondo le regole in vigore e a garanzia dei pazienti. I dati scientifici prodotti devono poi essere condivisi secondo le modalità tradizionali dalla comunità scientifica (congressi e pubblicazioni su riviste peer-reviewed) prima del passaggio alla pratica clinica corrente;
- è necessario migliorare la selezione dei pazienti sottoposti al trattamento chirurgico al fine di trasferire le evidenze disponibili più solide alla pratica clinica corrente. Particolare attenzione deve essere inoltre posta ad un adeguato follow-up di questi pazienti sia per quanto riguarda i disturbi motori che quelli non motori. A tal fine appare necessario l'istituzione di un registro nazionale retrospettivo e prospettico dei pazienti parkinsoniani trattati chirurgicamente;
- dopo la recente pubblicazione della sperimentazione clinica randomizzata di Schuepbach sono necessari ulteriori studi per definire il profilo rischio-beneficio della stimolazione del nucleo subtalamico in pazienti nella fase precoce delle complicanze motorie.

## Quesiti chirurgici

- **Quesito 28 (nuovo)** • Esistono prove riguardanti l'efficacia, gli effetti collaterali e le complicanze a favore della stimolazione cerebrale profonda rispetto agli interventi di lesione?

### Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	538
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	36
Studi inclusi e valutati	10

### Analisi delle prove

Eskandar et al<sup>1</sup> hanno condotto uno studio retrospettivo su dati estratti da un database nazionale (Nationwide Inpatient Sample, che contiene i dati del 20% circa della popolazione americana) comprendente 71 ospedali e 1.761 interventi, con l'obiettivo di valutare come si sia modificato l'approccio terapeutico, dalla chirurgia lesionale (pallidotomia, talamotomia) alla stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation*, DBS), nel corso degli anni 1996-2000 negli Stati Uniti. Gli autori hanno valutato quanti pazienti sono stati sottoposti a interventi di chirurgia funzionale (DBS) nel corso degli anni compresi fra il 1996 e il 2000, periodo nel quale questa modalità di intervento ha pressoché sostituito quella di chirurgia lesionale per aspetti prevalentemente socioeconomici (etnia, stipendio, assicurazioni private). Il disegno dello studio non prevede un follow up dei soggetti. I dati sono stati raccolti su 18.450 pazienti ricoverati in ospedale, di cui 1.765 hanno eseguito una procedura chirurgica per malattia di Parkinson (9,5%). Nel 1996 tutti i pazienti sono risultati essere stati trattati con interventi di chirurgia lesionale; nel 2000, l'88% dei pazienti è stato trattato con neurostimolazione profonda ( $p=0,001$ ).

Sono state osservate piccole differenze negli *outcome* a breve termine fra le tre procedure: tassi di mortalità pari a 0,9% per talamotomia, 0,2% per pallidotomia e 0,2% per neurostimolazione ( $p=0,3$ ). Le modalità di dimissione sono risultate simili per le tre procedure. Le complicanze neurologiche post-operatorie sono risultate dell'1,8% per talamotomia, 1,9% per pallidotomia, 1,5% per neurostimolazione ( $p=0,9$ ). Gli ematomi post operatori sono stati riportati a seguito del 2,6% delle talamotomie, dello 0,3% delle pallidotomie, e dello 0,5% delle stimolazioni ( $p=0,01$ ). Sono risultate complicanze meccaniche a seguito di sei DBS (1%) e in due casi (0,3%) è stata necessaria la rimozione dello stimolatore. Lo studio considera i primi pazienti operati negli Stati Uniti e ciò potrebbe aver influito sulla maggiore incidenza di complicanze per la curva di apprendimento della procedura di stimolazione cerebrale profonda.

Lo studio di Esselink et al<sup>2</sup> riporta i risultati a sei mesi di un trial clinico multicentrico, randomizzato, in cieco, condotto su 34 pazienti reclutati da quattro diversi centri olandesi. Lo studio è seguito, successivamente, da altre due valutazioni a un anno e a quattro anni (Esselink



2006 e 2009). I 34 pazienti con malattia di Parkinson avanzata sono stati assegnati in modo *random* a pallidotomia unilaterale (n=14) o a stimolazione unilaterale del nucleo subtalamico (STN) (n=20). Lo studio ha valutato come *outcome* primario la variazione da *baseline* a sei mesi dei punteggi UPDRS III in fase *off* e come *outcome* secondari i punteggi UPDRS III in fase *on*, le discinesie, lo stato funzionale, la qualità della vita, le modificazioni nel trattamento farmacologico e gli eventi avversi. Il punteggio UPDRS medio ha mostrato una variazione da 46,5 a 37 (20%) nel gruppo pallidotomia e da 51,5 a 26,5 (49%) nel gruppo STN. La differenza tra la variazione dei punteggi motori tra i due gruppi è risultata significativamente maggiore nel gruppo con stimolazione unilaterale del nucleo subtalamico ( $p=0,002$ ). I risultati hanno mostrato anche un miglioramento dei punteggi UPDRS-ADL e della scala Schwab and England in entrambi i gruppi. I punteggi UPDRS in fase *on* sono risultati peggiorare da 15,5 a 19 nei pazienti sottoposti a pallidotomia e migliorare da 21 a 13 in quelli sottoposti a neurostimolazione ( $p=0,02$ ). La durata media delle discinesie non ha mostrato miglioramenti a seguito di pallidotomia, mentre ha mostrato un miglioramento a seguito di neurostimolazione ( $p=0,004$ ). La gravità delle discinesie e i punteggi UPDRS-ADL relativi alle attività quotidiane, come quelli PD-QoL per la qualità di vita sono risultati migliorati in entrambi i gruppi. La riduzione della dose di L-dopa equivalente (LED) è risultata del 12% (da 1.260 a 1.110 mg) a seguito di pallidotomia, e del 33% (da 935 a 625 mg) a seguito di neurostimolazione ( $p=0,02$ ). Due dei pazienti inclusi erano in trattamento con apomorfina al *baseline* e hanno interrotto il trattamento. È da sottolineare che sono necessarie settimane, a volte mesi, per calibrare i parametri di stimolazione e il trattamento farmacologico affinché si stabilisca un effetto ottimale al follow up. Dieci dei 14 pazienti sottoposti a pallidotomia e nove dei 20 pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale profonda hanno riportato eventi avversi entro una settimana dall'intervento e a sei mesi di follow up. Di questi, nove degli eventi avversi insorti a seguito di pallidotomia e otto di quelli insorti a seguito di neurostimolazione sono risultati persistenti. In due casi gli eventi sono risultati gravi: nello specifico, una donna con disturbi d'ansia preesistenti si è suicidata dopo un intervento di pallidotomia, mentre un paziente ha sviluppato gravi fluttuazioni cognitive, comportamentali e dell'umore, non modificate dalla regolazione dello stimolatore, dopo un intervento di stimolazione cerebrale profonda.

Uno studio del 2004 riporta gli esiti di sei pazienti sottoposti a stimolazione bilaterale del nucleo subtalamico trattati precedentemente con pallidotomia unilaterale a confronto con pazienti sottoposti a stimolazione bilaterale del nucleo subtalamico senza precedente pallidotomia<sup>3</sup>. L'indicazione alla neurostimolazione successiva alla pallidotomia, che già era risultata efficace, è dovuta alla progressione bilaterale dei sintomi della malattia. Come misure di *outcome* sono stati valutati i punteggi UPDRS-ADL e le registrazioni neurofisiologiche (scariche neuronali spontanee registrate in pazienti svegli durante la procedura elettrofisiologica di mappatura per localizzare il *target* più appropriato per la collocazione degli elettrodi per la stimolazione cerebrale profonda). La neurostimolazione del nucleo subtalamico si è dimostrata efficace nel migliorare ulteriormente i sintomi motori sia nei pazienti già sottoposti a pallidotomia unilaterale, sia nei pazienti su cui si interveniva per la prima volta. I punteggi UPDRS risultano variare del 42,1% (IC 95%: 26,9-57,4;  $p=0,03$ ) nei pazienti con precedente pallidotomia, e del 41% (IC 95%: 26-46;  $p<0,001$ ) nei pazienti *de novo*. Non sono risultate variazioni significative per quanto riguarda le discinesie. Lo studio non confronta specificamente l'intervento di DBS con l'intervento di pallidoto-

3

ma, ma analizza gli effetti della neurostimolazione effettuata a seguito di un precedente intervento di pallidotomia, pertanto lo studio risulta avere un'attinenza parziale al quesito. In ogni caso, lo studio è utile in quanto suggerisce che la stimolazione cerebrale profonda può apportare un ulteriore rilevante beneficio clinico su rigidità e bradicinesia, sebbene non sulle discinesie.

Merello et al<sup>4</sup> riportano i dati di *outcome* motori (UPDRS) e neuropsichiatrici del follow up a tre mesi di una sperimentazione clinica condotta su 13 soggetti, di cui 9 maschi, con indicazione al trattamento chirurgico e randomizzati a pallidotomia, specificamente a lesione postero-ventrale del pallido (PVP), o a impianto di stimolatore nello stesso punto (PVS). A seguito di entrambe le procedure i pazienti hanno mostrato un miglioramento significativo, principalmente in fase *off*, controlateralmente al sito chirurgico ( $p < 0,0001$ ). Non sono risultate differenze significative tra i due trattamenti. I punteggi UPDRS sono risultati migliorati del 29,7% a seguito di PVP e del 28,8% a seguito di PVS. I punteggi relativi alle attività della vita quotidiana risultano migliorati principalmente in fase *off* ( $p < 0,001$ ), senza differenze significative tra le due modalità di intervento. I punteggi di Hand-Tapping, ipsi e controlaterale, in fase *on* e *off*, risultano migliorati a seguito di entrambe le procedure, con risultati migliori a seguito di PVS rispetto a PVP ( $p < 0,04$ ). Le discinesie risultano migliorate significativamente a seguito di entrambe le procedure a livello di testa, tronco e arto superiore e inferiore controlaterale ( $p < 0,001$ ), con risultati migliori a seguito di pallidotomia ( $p < 0,05$ ). La rigidità risulta migliorata significativamente in fase *off* ( $p < 0,0001$ ) sul lato controlaterale ( $p < 0,001$ ), mentre il miglioramento ipsilaterale in fase *off* è evidente solo a seguito di neurostimolazione ( $p > 0,02$ ). Il tremore risulta migliorato a seguito di entrambe le procedure ( $p < 0,05$ ) e in fase *off* risulta significativamente più elevato a livello controlaterale ( $p < 0,05$ ). Non risultano differenze significative tra gruppi per quanto riguarda la bradicinesia. Il punteggio Postural Instability Gait Disorders (PIGD) non mostra variazioni significative. Sei dei 13 pazienti inclusi hanno riportato complicanze transitorie a seguito dell'intervento. Nel gruppo sottoposto a pallidotomia, due pazienti hanno riportato difficoltà di deglutizione con conseguente polmonite e un paziente ha riportato un ematoma subdurale. Nel gruppo sottoposto a neurostimolazione, un paziente ha mostrato una lieve paresi crurale, uno psicosi e allucinazioni e uno un sieroma nel sito di impianto sottoclavicolare. In tutti i pazienti con neurostimolazione, durante l'aggiustamento dei parametri, sono stati riportati effetti indesiderati da contatto/voltaggio, per stimolazione diretta della capsula interna o del tratto ottico. Le due procedure risultano, dunque, produrre un miglioramento motorio simile, con effetti collaterali e complicanze, prevalentemente transitorie, di grado simile nei due gruppi e senza causare alterazioni neuropsicologiche. Le limitazioni dello studio consistono essenzialmente nel basso numero di soggetti reclutati, l'assenza di cecità, la provenienza dei dati da un unico centro e un follow up breve. L'area *target* di stimolazione/lesione è considerata al momento superata.

2-

Merello et al<sup>5</sup> hanno condotto uno studio monocentrico su 16 pazienti con malattia di Parkinson avanzata (UKBB), randomizzati, in tre gruppi differenti, a stimolazione subtalamica bilaterale (BS), subtalantomia bilaterale (BL), o subtalantomia unilaterale più STN-DBS controlaterale (L/S). Il follow up massimo è stato di 12 mesi. Come *outcome* principali sono state considerate le variazioni da *baseline* dei punteggi delle scale UPDRS, PIGD, dei test neuropsicologici e l'insorgenza di complicanze post operatorie. Tutti e tre i

gruppi hanno mostrato un miglioramento significativo dei punteggi UPDRS III a seguito dell'intervento, senza differenze significative tra gruppi. Anche i punteggi delle sezioni UPDRS II e IV hanno mostrato un miglioramento significativo in tutti i gruppi, mentre quelli di UPDRS I, relativa alla sfera cognitiva, comportamentale e dell'umore, sono risultati peggiorati. I risultati mostrano anche un miglioramento significativo dei punteggi relativi alla discinesia. I test neuropsichiatrici non hanno mostrato alterazioni significative in nessun gruppo a seguito dell'intervento. Solo il gruppo sottoposto a subtalantomia bilaterale ha riportato un aumento dell'apatia. Un paziente del gruppo con stimolazione subtalamica bilaterale è deceduto a seguito di un ematoma. Lo studio ha come limiti una scarsa numerosità del campione e una breve durata di follow up. Inoltre, non sono specificate le caratteristiche cliniche e demografiche *baseline* dei pazienti. Tali limiti impediscono la generalizzabilità e l'affidabilità dei risultati.

In una sperimentazione clinica randomizzata Schuurman et al<sup>6</sup> hanno valutato gli effetti della stimolazione talamica continua rispetto alla talamotomia per il trattamento del tremore resistente a terapia farmacologica. Lo studio include 68 pazienti affetti da diverse patologie tremorigene (45 con malattia di Parkinson, 10 con sclerosi multipla, 13 con tremore essenziale) randomizzati a talamotomia o stimolazione talamica. Come *outcome* primario è stata considerata la variazione delle capacità funzionali (Frenchay Activities Index) a 6 mesi di follow up post operatorio, mentre come *outcome* secondari sono stati considerati la gravità del tremore e l'incidenza di eventi avversi o complicanze post operatorie. I pazienti trattati con stimolazione talamica hanno mostrato un miglioramento significativamente maggiore sia nelle misure soggettive sia in quelle oggettive. I punteggi del Frenchay Activities Index (FAI) è aumentato da 31,4 a 36,3 nel gruppo trattato con stimolazione, mentre nel gruppo sottoposto a talamotomia è variato da 32,0 a *baseline* a 32,5 a sei mesi, con una differenza media tra gruppi di 4,4 (IC 95%: 2,0-6,9). Ventisette dei pazienti trattati con talamotomia e 30 dei 33 pazienti trattati con stimolazione hanno riportato una remissione completa del tremore. Otto pazienti trattati con talamotomia e 18 pazienti trattati con stimolazione hanno riportato un miglioramento dello stato funzionale (p=0,01). I principali eventi avversi segnalati a seguito dell'intervento sono stati sonnolenza, deterioramento cognitivo, disartria, distonia, alterazione dei movimenti oculari, emiparesi lieve, iperestesia, alterazioni dell'equilibrio e dell'andatura, atassia, ematomi, infezioni. Complessivamente, nel gruppo trattato con talamotomia, 28 pazienti hanno riportato eventi avversi subito dopo l'intervento e 16 a sei mesi di follow up, mentre nel gruppo trattato con stimolazione sette pazienti hanno riportato eventi avversi subito dopo l'intervento e sei a sei mesi di follow up. Un paziente trattato con stimolazione è deceduto. Lo studio è monocentrico, non in cieco e include patologie differenti con possibili aspetti di neurofisiopatologia differenziali. Il *target* talamico inoltre non è attualmente quello più utilizzato nella chirurgia funzionale della malattia di Parkinson.

Lo studio di Schuurman et al del 2008<sup>7</sup> riporta i dati del follow up a due e a cinque anni dello studio degli stessi autori condotto nel 2000. Dei 68 pazienti inclusi nel precedente studio, 48 sono disponibili per la valutazione al follow up. Come *outcome* primario era stata considerata la variazione dei punteggi FAI, mentre come *outcome* secondari erano stati considerati tremore e incidenza di eventi avversi e complicanze. La valutazione al *baseline* e a sei mesi era stata eseguita da un neurologo in cieco rispetto al trattamento, tramite osservazione

1-

1-

di video. A sei mesi di follow up, la differenza media dei punteggi FAI tra i due gruppi era risultata di 4,4 (IC 95%: 1,1-7,7), mentre a due anni è risultata di 3,3 (IC 95%: da -0,03 a 6,6) e a cinque anni di 4,0 (IC 95%: 0,3-7,7). Entrambe le procedure sono risultate efficaci nel ridurre e controllare il tremore in modo stabile nei pazienti con malattia di Parkinson. Sei pazienti sottoposti a stimolazione hanno riportato complicanze legate alla strumentazione utilizzata, ma gli eventi avversi collegati al sito chirurgico sono risultati maggiori nel gruppo trattato con talamotomia. Il limite maggiore dello studio è dato dall'inclusione di pazienti con diverse patologie neurologiche.

2-

Lo studio di Smeding et al<sup>8</sup> ha l'obiettivo di valutare i differenti effetti cognitivi e comportamentali di pallidotomia unilaterale e stimolazione del nucleo subtalamico. Lo studio include 34 pazienti randomizzati a pallidotomia unilaterale o DBS STN bilaterale. Come *outcome* primari è stata considerata la variazione da *baseline* a sei e 12 mesi dei punteggi di test neuropsicologici mirati a valutare memoria, funzionalità visuospaziale, velocità di ragionamento e funzioni esecutive e i punteggi della scala MADRS per la depressione. A sei mesi, non sono state osservate differenze tra gruppi nell'entità della variazione da *baseline* dei punteggi della maggior parte dei test neuropsicologici. Sono state osservate differenze significative solo in due test esecutivi, Stroop Color Word test (SCW) e Trailmaking test. I pazienti trattati con DBS hanno mostrato un leggero aumento di errori, mentre i pazienti trattati con pallidotomia hanno mostrato una riduzione di errori (*effect size* SCW:  $d=0,94$ ; Trailmaking:  $d=0,80$ ). Non sono risultate differenze significative nei punteggi delle scale relative a sintomi comportamentali e dell'umore. Due pazienti risultano persi al follow up all'analisi a sei mesi, un paziente nel gruppo pallidotomia che si è suicidato e un paziente nel gruppo DBS che si è rifiutato di partecipare. A 12 mesi non sono risultate differenze significative tra gruppi nell'entità della variazione da *baseline* dei punteggi dei test cognitivi. Nel gruppo DBS è stata osservata una tendenza al peggioramento dei punteggi della Dementia Rating Scale (DRS) e un minore miglioramento di umore e comportamento. Lo studio ha un campione poco numeroso e le valutazioni non sono state eseguite in cieco.

1-

Lo studio retrospettivo multicentrico di Voon et al<sup>9</sup> ha come obiettivo di determinare il tasso di suicidi a seguito di stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (STN). Lo studio include i dati di 5.311 pazienti sottoposti a intervento (DBS-STN). All'interno dello studio, è stato effettuato anche uno studio caso controllo nidificato con l'obiettivo di determinare i fattori associati al tentativo di suicidio. Il 73% dei centri contattati ha partecipato alla raccolta di dati (55 dei 75 contattati). La percentuale complessiva di suicidi è risultata dello 0,45% (24/5.311), mentre la percentuale complessiva di tentativi di suicidio è risultata dello 0,9% (48/5.311). La percentuale di suicidi osservati entro un anno dall'intervento è risultata dello 0,26%, maggiore delle percentuali minime e massime attese, aggiustate per età, sesso e paese dell'OMS (Standardized Mortality Ratio per suicidio: SMR 12,63-15,64;  $p<0,001$ ). La percentuale di suicidi osservati a quattro anni dall'intervento è risultata dello 0,04%, ancora maggiore dei dati attesi dell'OMS (SMR 1,81-2,31;  $p<0,05$ ). Per quanto riguarda lo studio nidificato, vi hanno partecipato dieci centri, per un totale di sette tentati suicidi e nove suicidi confrontati con 70 controlli. Depressione post operatoria ( $p<0,001$ ), essere *single* ( $p=0,007$ ) e una precedente storia di disturbi del controllo degli impulsi (ICD) o di uso compulsivo di farmaci ( $p=0,005$ ) sono risultati fattori indipendentemente associati al tentativo di suicidio (51% della varianza). I tentativi di suicidio sono risultati associati

anche a età minore ( $p < 0,05$ ), insorgenza precoce della malattia di Parkinson e precedente tentativo di suicidio. I suicidi sono risultati associati a depressione post operatoria ( $p < 0,001$ ). Lo studio ha un'alta numerosità del campione e ha rilevanza per lo studio nidificato che vi è stato condotto. Ha, comunque, come limite, una possibile non uniformità della popolazione inclusa, dato l'alto numero di centri coinvolti.

Lo studio di Xiaowu et al<sup>10</sup> è un'analisi retrospettiva dell'incidenza di complicanze emorragiche occorse in 640 pazienti sottoposti a DBS o interventi ablativi dallo stesso chirurgo tra il 1999 e il 2007. Del totale dei pazienti, 126 sono stati trattati con DBS (quasi tutti al nucleo subtalamico, STN, tranne tre a livello del nucleo ventrale intermedio del talamo, VIM, e tre sulla parte interna del globo pallido, GPI), 507 con intervento ablativo (474 GPI e 115VIM), e 11 con DBS a seguito di precedente intervento ablativo. Sono state contate dieci emorragie sintomatiche post operatorie, otto a seguito di pallidotomia e due a seguito di talamotomia e 14 emorragie asintomatiche post operatorie di cui nove a seguito di pallidotomia, quattro a seguito di talamotomia e una a seguito di DBS. Ipertensione e tipo di chirurgia sono risultati significativamente correlati a emorragia ( $p < 0,05$  per entrambi i fattori). La probabilità di emorragia in pazienti ipertesi è risultata 2,5 volte superiore a quella dei pazienti non ipertesi. La probabilità di emorragia a seguito di ablazione è risultata 5,4 maggiore rispetto a quella osservata a seguito di neurostimolazione. Non è stata osservata una differenza significativa per quanto riguarda età, sesso e *target* anatomico. L'aumento del numero di traiettorie MER (*microelectrode recording*) sembra aumentare il rischio di emorragia post operatoria, ma il dato non raggiunge la significatività ( $p = 0,07$ ).

2+

2+

## Sintesi delle prove

La ricerca della letteratura ha messo in evidenza la scarsità di lavori che rispondono in modo specifico al quesito che mette a confronto la stimolazione cerebrale profonda (DBS) con gli interventi di lesione nel trattamento della malattia di Parkinson. Per questo motivo sono stati riportati anche alcuni articoli condotti con un singolo tipo di intervento che possono contribuire a definire il profilo rischio-beneficio.

I lavori identificati che confrontano la DBS con le procedure di lesione hanno molti limiti: pochi pazienti, follow up breve, patologie diverse oltre alla malattia di Parkinson, analisi solo del tremore. Con questi limiti è possibile comunque suggerire che gli interventi di neurostimolazione possano avere un *outcome* migliore rispetto agli interventi di lesione se vengono considerati globalmente i dati di efficacia, gli eventi avversi e le complicanze operatorie.

## Raccomandazione

D

Non vi sono prove sufficienti per poter definire un intervento chirurgico nella malattia di Parkinson più efficace e sicuro rispetto a un altro.

Le prove disponibili consentono comunque di affermare che l'efficacia della pallidotomia unilaterale è simile a quella della stimolazione unilaterale del GPI o del STN, e così, in mani esperte, la sua sicurezza. La pallidotomia unilaterale rappresenta però una procedura efficace e sicura per il trattamento della malattia di Parkinson con effetti soprattutto sui sintomi motori dell'emisoma controlaterale (quali il tremore, l'acinesia, la rigidità, le discinesie e la distonia) ma minimi sui disturbi assiali.

La pallidotomia bilaterale è probabilmente meno sicura della DBS bilaterale del nucleo subtalamico (STN) che (insieme alla DBS bilaterale del GPI) rappresenta l'intervento di scelta nei casi in cui i sintomi siano bilaterali, associati a disturbi assiali e a *freezing* dell'andatura in fase *off*.

L'analisi della letteratura infine non consente di dedurre se l'ablazione unilaterale del STN abbia un'efficacia superiore alla pallidotomia unilaterale o se l'ablazione bilaterale del STN sia più sicura rispetto alla pallidotomia bilaterale.

## Raccomandazione per la ricerca

Sulla base delle prove valutate sono necessari studi sperimentali e osservazionali a breve e lungo termine di ampie casistiche di pazienti con malattia di Parkinson trattati chirurgicamente. A tal fine appare necessaria l'istituzione di un registro nazionale retrospettivo e prospettico dei pazienti parkinsoniani trattati chirurgicamente.

In termini di sanità pubblica appare urgente definire quale siano le tecniche chirurgiche e i *target* che abbiano il profilo rischio beneficio maggiormente favorevole per la qualità di vita e le attività di vita quotidiana dei pazienti.

## Bibliografia

1. Eskandar EN et al. Surgery for Parkinson disease in the United States, 1996 to 2000: practice patterns, short-term outcomes, and hospital charges in a nationwide sample. *J Neurosurg* 2003; 99: 863-71.
2. Esselink RA et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD: a randomized trial. *Neurology* 2004; 62: 201-7.
3. Kleiner-Fisman G et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease after successful pallidotomy: clinical and electrophysiological observations. *Mov Disord* 2004; 19: 1209-14.
4. Merello M et al. Unilateral radiofrequency lesion versus electrostimulation of posteroventral pallidum: a prospective randomized comparison. *Mov Disord* 1999; 14: 50-6.
5. Merello M et al. Prospective randomized 1-year follow up comparison of bilateral subthalamotomy versus bilateral subthalamic stimulation and the combination of both in Parkinson's disease patients: a pilot study. *Brit J Neurosurg* 2008; 22: 415-22.
6. Schuurman PR et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *New Engl J Med* 2000; 342: 461-8.
7. Schuurman PR et al. Long-term follow up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord* 2008; 23: 1146-53.
8. Smeding HM et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD--a comparison of neuropsychological effects. *J Neurol* 2005; 252: 176-82.
9. Voon V et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 2720-8.
10. Xiaowu H et al. Risks of intracranial hemorrhage in patients with Parkinson's disease receiving deep brain stimulation and ablation. *Park Rel Disord* 2010; 16: 96-100.



- **Quesito 29 (nuovo)** • Esistono criteri di selezione ben definiti per i pazienti candidati alla terapia chirurgica?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	183
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	34
Studi inclusi e valutati	18

## Analisi delle prove

Lo studio prospettico di Green et al<sup>1</sup> ha come obiettivo valutare gli *outcome* di due diversi *target* di stimolazione cerebrale profonda (DBS), cioè del nucleo subtalamico (STN) e del globo pallido interno (GPI). Lo studio include 39 pazienti consecutivi, di cui 29 sottoposti a stimolazione del nucleo subtalamico e dieci a stimolazione del globo pallido interno, seguiti per un massimo di sei anni dopo l'intervento. A *baseline* e a intervalli di almeno sei mesi dopo l'intervento sono stati valutati UPDRS, terapia farmacologica e dose equivalente di L-dopa (LED). La LED è risultata significativamente diversa tra gruppi sia a *baseline*, sia alle valutazioni al follow up, con una media *baseline* di 7,1 nel gruppo GPI e 5,7 nel gruppo STN e al follow up di 4,5 nel gruppo GPI e 3,7 nel gruppo STN. La riduzione della dose equivalente di L-dopa è risultata statisticamente significativa nel gruppo DBS-STN ( $p < 0,05$ ), ma non nel gruppo DBS-GPI ( $p > 0,01$ ). Il punteggio medio complessivo della scala UPDRS ha mostrato una riduzione significativa a seguito dell'intervento in entrambi i gruppi ( $p < 0,05$  per entrambi). Tale punteggio resta significativo in fase *off* ( $p > 0,05$ ), ma non in fase *on*. La variazione di punteggio del *subscore* motorio della scala UPDRS risulta significativa in entrambi i gruppi sia in fase *on* sia *off* ( $p > 0,05$ ). Il tempo medio di follow up del gruppo GPI è risultato maggiore di quello del gruppo STN. È da notare che per l'analisi statistica dei dati è stato utilizzato un test parametrico (t-test) nonostante la numerosità limitata dei due gruppi, in particolare quella del gruppo GPI. Per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi a seguito dell'intervento, nel gruppo STN un paziente è deceduto a causa di un'emorragia intracranica, un paziente ha mostrato una lieve emiparesi conseguente a emorragia intracranica e un paziente ha avuto necessità di sostituire l'elettrodo a causa di un'infezione. Entrambe le emorragie sono risultate causate dall'introduzione dell'elettrodo. Lo studio presenta numerosi limiti metodologici, in particolare un campione poco numeroso e un'analisi dei dati inappropriata.

L'analisi prospettica di Guehl et al<sup>2</sup> confronta incidenza ed evoluzione a tre e a 12 mesi degli eventi avversi conseguenti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico in una coorte di 44 pazienti sottoposti a intervento tra il 1999 e il 2002. Lo studio ha come ulteriore obiettivo identificare possibili fattori predittivi dell'insorgenza di eventi avversi o complicanze. La dose media equivalente di L-dopa (LED) è risultata ridotta del 58,1% a tre mesi dall'intervento e del 52,1% a 12 mesi ( $p < 0,0001$ ). I parametri di stimolazione non sono risultati significativamente diversi a tre e a 12 mesi, a dimostrazione che la regolazione ottimale viene raggiunta entro i tre mesi successivi all'intervento. Il numero di visite post

operatorie ha mostrato una forte riduzione dopo il quarto mese successivo all'intervento, da  $1,5 \pm 0,09$  visite un mese dopo l'intervento a  $0,5 \pm 0,1$  visite quattro mesi dopo l'intervento. Per quanto riguarda i dati di efficacia, i punteggi UPDRS-ADL, in fase *off* sono risultati migliorati a tre e a 12 mesi ( $p < 0,001$ ), mentre in fase *on* solo a 12 mesi rispetto al punteggio pre operatorio ( $p < 0,05$ ). I punteggi UPDRS motori in fase *off* sono risultati migliorati del 60,1% a tre mesi e del 62,8% a 12 mesi ( $p < 0,0001$  per entrambi). La terapia dopaminergica ha mostrato un'efficacia maggiore nel ridurre i sintomi motori a tre mesi (67,0%) rispetto alla DBS (60,1%), mentre non è stata osservata differenza tra i trattamenti a 12 mesi. L'associazione dei trattamenti ha prodotto un miglioramento significativo dei punteggi UPDRS motori a tre (80,2%) e a 12 mesi (77,7%). L'intervento di stimolazione cerebrale profonda ha prodotto miglioramenti in tutti i *subscore* UPDRS ( $p < 0,0001$ ), ma, mentre acinesia, rigidità, tremore e *subscore* assiali in fase *off* sono rimasti stabili tra il terzo e il dodicesimo mese post operazione, i *subscore* relativi al tremore hanno continuato a migliorare ( $p = 0,002$ ). Le complicanze conseguenti a terapia dopaminergica sono risultate ridotte significativamente a seguito dell'intervento ( $p < 0,0001$ ). Le funzioni cognitive, valutate tramite il *subscore* UPDRS I e la scala Mattis, sono rimaste stabili durante il primo anno di follow up ( $p > 0,05$ ). Cinque pazienti hanno riportato eventi avversi direttamente correlati all'intervento, tra cui ematoma, infarto della capsula interna sinistra, pneumoencefalo frontale. Nel periodo di follow up gli eventi avversi più frequenti sono risultati disturbi del linguaggio (per esempio disartria e/o ipofonia), aumento di peso, instabilità posturale, più rari *freezing* dell'andatura, depressione lieve e/o apatia e disturbi sessuali. I punteggi assiali pre operatori sono risultati correlati con la gravità dei disturbi del linguaggio e dell'instabilità posturale post operatori. Nessun fattore pre operatorio è risultato correlato all'aumento di peso post operatorio.

2-

Lo studio di coorte retrospettivo di Hamasaki et al<sup>3</sup> ha come obiettivo individuare una correlazione tra caratteristiche dell'*imaging* cerebrale e miglioramento dei sintomi a seguito di stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico, identificando dati di *imaging* sufficientemente riproducibili da predire i risultati del trattamento. Lo studio è stato condotto sui dati di 21 pazienti giapponesi con malattia di Parkinson avanzata sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale tra il 2006 e il 2008. Nove dei pazienti inclusi presentavano psicosi indotta da farmaci e 12 discinesie indotte da L-dopa nonostante la dose media fosse sensibilmente inferiore a quella utilizzata nei paesi occidentali. Ciò potrebbe implicare una minore tolleranza del trattamento dopaminergico da parte dei pazienti orientali, che spiegherebbe anche la differenza di percentuale di miglioramento tra la fase *on* e la fase *off* (>40% in fase *on*). A seguito dell'intervento, nessun paziente ha mostrato eventi avversi permanenti né complicanze infettive. A tre mesi dall'intervento è stato osservato un miglioramento significativo dei punteggi UPDRS totali e dei *subscore* motori rispetto a *baseline*, sia in fase *on*, sia in fase *off* ( $p < 0,001$ ). Anche il *subscore* UPDRS ADL risulta migliorato a tre mesi rispetto a *baseline*, sia in fase *on* sia in fase *off* ( $p = 0,003$ ). È stata osservata, inoltre, una riduzione significativa della dose media di L-dopa ( $p = 0,004$ ) e di dose media equivalente di L-dopa ( $p < 0,001$ ) a tre mesi post intervento rispetto a *baseline*. L'analisi univariata della correlazione tra misure assolute di materia grigia, materia bianca, parenchima cerebrale e volumi di liquido cerebrospinale e tasso di miglioramento dei punteggi UPDRS dopo neurostimolazione non ha mostrato alcuna correlazione significativa. L'analisi univariata dei volumi frazionati dei dati segmentati non ha mostrato alcuna



correlazione tra frazione di materia grigia e frazione di liquido cerebrospinale e miglioramento dei punteggi e dei *subscore* UPDRS. La frazione di sostanza bianca, invece, è risultata correlata positivamente con il miglioramento post operatorio dei punteggi totali UPDRS e dei *subscore* UPDRS II, III, assiali, tremore e bradicinesia, ma non con la rigidità. L'analisi multivariata ha prodotto risultati simili per la frazione di sostanza bianca.

Lo studio di valutazione della risposta condotto da Lohman et al<sup>4</sup> ha come obiettivo determinare l'efficacia dell'intervento di stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico in pazienti con mutazione *Parkin*, che di norma presentano una progressione più lenta di malattia e una migliore risposta al trattamento con L-dopa. Lo studio include 54 pazienti di cui sette con una mutazione *parkin*, sette con due mutazioni *parkin* e 39 senza alcuna mutazione. Un paziente con mutazione *parkin* e riarrangiamento di esoni consecutivi è stato escluso dall'analisi poiché non è stato possibile stabilire la fase di trasmissione e determinare se fossero presenti riarrangiamenti multipli di esoni su un singolo allele o differenti mutazioni in ciascun allele. La durata di malattia dei pazienti portatori di due mutazioni è risultata maggiore a *baseline* rispetto al gruppo di pazienti con una mutazione. A 12 mesi o più di follow up post operatorio tutte le caratteristiche dei tre gruppi di pazienti sono rimaste simili, tranne i punteggi della scala Mattis che sono risultati leggermente ma significativamente peggiori nei pazienti con due mutazioni rispetto ai pazienti senza mutazioni. Nel gruppo di pazienti con due mutazioni è stata osservata anche una riduzione da pre a post intervento della dose media di LED significativamente maggiore rispetto ai pazienti senza mutazioni, a parità di parametri di stimolazione. Il tasso di complicanze correlate a trattamento dopaminergico post intervento non è risultato significativamente diverso tra gruppi. I pazienti con una mutazione hanno mostrato una tendenza, non significativa, a una maggiore riduzione della terapia dopaminergica a seguito dell'intervento rispetto ai pazienti senza mutazioni.

Lo studio di Minguez-Castellanos et al<sup>5</sup> ha come obiettivo analizzare gli *outcome* a un anno di due coorti di pazienti trattati con stimolazione cerebrale profonda del globo pallido interno (GPI) o del nucleo subtalamico (STN). Dal momento che questa seconda modalità è preferita alla prima per una maggiore probabilità di ridurre il trattamento farmacologico a seguito dell'intervento, l'osservazione ha tenuto particolarmente in considerazione la possibile influenza del *bias* di selezione sul *pattern* di variazione del trattamento a seguito dell'intervento. Lo studio ha analizzato retrospettivamente gli *outcome* a un anno di dieci pazienti sottoposti a neurostimolazione del globo pallido e dieci del nucleo subtalamico. Tutti i pazienti sono stati valutati prima dell'intervento e ogni sei mesi dopo, come da protocollo CAPIT. A un anno di follow up entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa dei punteggi UPDRS in fase *off*, del tempo in fase *off* e dei punteggi della CAPIT Dyskinesia Rating Scale. La riduzione media dei punteggi UPDRS III in fase *off* è risultata del 35% (IC 95%: 20-51%) nel gruppo GPI e del 39% (IC 95%: 25-54%) nel gruppo STN, senza alcuna differenza significativa tra gruppi. Non sono state osservate differenze tra gruppi nemmeno nella variazione da *baseline* dei *subscore* relativi a tremore, rigidità, acinesia e andatura. I pazienti nel gruppo GPI hanno mostrato una riduzione dei punteggi della scala CAPIT per la discinesia del 56% (IC 95%: 35-78%), mentre i pazienti nel gruppo STN del 42% (IC 95%: 5-79%), ma, sebbene la riduzione assoluta sia maggiore nel gruppo GPI, la differenza tra gruppi non è risultata significativa ( $p=0,046$ ).

2-

2-

La LED non è risultata significativamente diversa da *baseline* a un anno di follow up nel gruppo GPI, mentre nel gruppo STN è risultata minore del 24% (IC 95%: 9-40%;  $p=0,017$ ) al follow up rispetto a *baseline*. L'intensità di fluttuazioni motorie è risultata maggiore nel gruppo GPI, anche se il dato non è statisticamente significativo ( $p=0,063$ ). L'analisi multi-variata per l'individuazione di fattori predittivi della percentuale di variazione dei punteggi UPDRS in fase *off* ha mostrato un'interazione nel modello tra la LED pre operatoria e il tipo di intervento ( $p=0,036$ ). Nello specifico, nel gruppo STN, un maggiore miglioramento post intervento è risultato associato a una LED pre operatoria maggiore, mentre nel gruppo GPI a una LED pre operatoria minore. Gli eventi avversi correlati all'impianto sono risultati frequenti, principalmente infezioni, rottura dell'elettrodo e, più a lungo termine, erosione cutanea. Gli eventi avversi collegati direttamente o indirettamente all'intervento chirurgico e all'elettrodo sono stati riportati solo nel gruppo STN (per esempio discinesia, parestesia, aprassia) ( $p=0,086$ ).

2-

Lo studio di Parent et al<sup>6</sup> valuta la variabilità della risposta motoria (rigidità e discinesie) a seguito di stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico in diversi sottogruppi di pazienti, stratificati per età e durata di malattia. Lo studio include i dati di 46 pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico, stratificati per età  $\geq 70$  anni o  $< 70$  e per durata di malattia  $> 10$  anni o  $\leq 10$  anni. Dei pazienti inclusi, nove sono stati persi al follow up. A tre mesi i punteggi medi di discinesia e rigidità sono risultati significativamente minori rispetto a *baseline*, rispettivamente del 55% e del 78% ( $p < 0,001$ ). Tale riduzione è stata mantenuta a un anno dall'intervento, con una riduzione media del 43% della rigidità e del 72% della discinesia. La riduzione della rigidità è risultata inizialmente significativa in entrambi i sottogruppi di durata di malattia, ma a un anno il miglioramento si è mantenuto solo nel sottogruppo con durata di malattia  $\leq 10$  anni (riduzione del 45%,  $p=0,027$ ). Per quanto riguarda i sottogruppi di età, la rigidità è risultata migliorare significativamente (del 58%) a un anno di follow up nel sottogruppo di età  $< 70$  anni ( $p=0,004$ ), mentre la variazione non è risultata significativa nei pazienti  $\geq 70$  anni. I punteggi relativi alla discinesia hanno mostrato un miglioramento conservato a un anno in tutti i sottogruppi, nello specifico del 70% nel sottogruppo con durata di malattia  $> 10$  anni ( $p=0,011$ ), del 64% in pazienti con durata di malattia  $\leq 10$  anni ( $p=0,005$ ), del 90% in pazienti di età  $\geq 70$  anni ( $p=0,016$ ) e del 53% in pazienti di età  $< 70$  anni ( $p=0,003$ ). Il miglioramento della rigidità è risultato significativamente maggiore nei pazienti di età  $< 70$  anni rispetto ai pazienti di età  $\geq 70$  anni, sia a tre mesi ( $p=0,019$ ) sia a un anno di follow up ( $p=0,043$ ), mentre non è risultata alcuna differenza significativa tra i due sottogruppi di durata di malattia. Il miglioramento della discinesia a un anno è risultato significativamente maggiore nel sottogruppo di pazienti di età  $\geq 70$  anni rispetto ai pazienti di età  $< 70$  anni ( $p=0,011$ ), mentre a tre mesi è risultato significativamente maggiore in pazienti con durata di malattia  $> 10$  rispetto ai pazienti con durata di malattia  $\leq 10$  anni ( $p=0,038$ ); quest'ultima differenza non rimane significativa a un anno di follow up. Il numero di eventi avversi osservati non è stato elevato e si è equamente distribuito in tutte le fasce di età.

2-

Lo studio di Porat et al<sup>7</sup> ha analizzato retrospettivamente le cartelle cliniche di 22 pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico con l'obiettivo di valutare la gravità di eventuali complicanze comportamentali insorte a seguito dell'intervento e di identificare possibili fattori predittivi. Dei pazienti considerati, 12 hanno riportato

un miglioramento molto netto secondo la scala CGI motoria, sei pazienti hanno riportato un buon miglioramento, quattro nessun miglioramento e un paziente ha riportato un peggioramento minimo. Il punteggio relativo al lavoro e alle attività sociali (Work and Social Adjustment Scale) è passato da  $21,0 \pm 12,2$  prima dell'intervento, a  $19,5 \pm 14,1$  al follow up, indicando una sostanziale stabilità della disabilità tra prima e dopo l'intervento. L'analisi dei punteggi del Neuropsychiatric Inventory (NPI) ha mostrato un aumento significativo da prima a dopo l'intervento di apatia ( $p=0,020$ ) e ansia ( $p=0,039$ ). Non è risultato, invece, un aumento complessivo dei sintomi depressivi ( $p=0,959$ ). Sulla base dei punteggi NPI i sintomi principali emersi a seguito dell'intervento sono stati ansia, allucinazioni, variazioni dell'appetito, depressione e deliri. La percentuale di pazienti con sintomi di disregolazione dopaminergica è passata da 20% prima dell'intervento a 36% a seguito dell'intervento ( $p=0,009$ ). Tre pazienti hanno riportato ideazioni suicidarie sia prima sia dopo l'intervento e a seguito dell'intervento sette nuovi pazienti hanno riportato lo stesso sintomo ( $p=0,046$ ). Un paziente si è suicidato tre mesi dopo l'intervento. La durata di malattia è risultata significativamente minore nei pazienti che hanno mostrato un deterioramento cognitivo a seguito dell'intervento rispetto ai pazienti che sono rimasti stabili o hanno mostrato un miglioramento delle funzioni cognitive ( $p=0,047$ ). Non sono state osservate differenze significative tra gruppi in età, sesso, età all'esordio dei sintomi o al momento dell'intervento, nella riduzione della dose media equivalente di L-dopa né nei parametri di stimolazione a seguito dell'intervento. Non è emersa alcuna correlazione tra *outcome* motori ( $p=0,231$ ) e *outcome* comportamentali ( $p=0,3$ ). I pazienti nel gruppo che ha avuto un deterioramento comportamentale avevano mostrato una minore incidenza di aggressività e agitazione prima dell'intervento rispetto ai pazienti rimasti stabili o migliorati a seguito dell'intervento (45,5% rispetto a 90,9%,  $p=0,032$ ).

Lo studio longitudinale prospettico di Schneider et al<sup>8</sup> ha come scopo identificare potenziali variabili pre operatorie che possano predire l'eventuale insorgenza di sintomi psichiatrici, in particolare sintomi maniacali acuti e depressione, a seguito dell'intervento di stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico. Sono stati inclusi 14 pazienti con malattia di Parkinson avanzata sottoposti all'intervento. È stata osservata una riduzione significativa della dose media equivalente di L-dopa (LED) ( $p<0,001$ ) e un lieve miglioramento dei punteggi UPDRS in fase *on* ( $p=0,048$ ) da *baseline* a 3-4 mesi di follow up. La valutazione a 3-4 mesi dei punteggi UPDRS è risultata migliore in fase di stimolazione *on* rispetto alla fase *off* ( $p<0,001$ ). I punteggi medi dei sintomi depressivi (HAMD) e maniacali (BRMAS) variano, per la scala HAMD da 7,00 a *baseline* (da dieci a cinque giorni prima dell'intervento) a 8,0 a cinque-dieci giorni di follow up, mentre per la BRMAS da 1,46 a 3,71. Le variazioni non risultano significative, probabilmente a causa della scarsa numerosità del campione, della sensibile variabilità delle singole osservazioni e della breve durata dell'osservazione. Controllando per UPDRS, BPRS o CGI, i pazienti meno gravi e con sintomi motori migliori e migliore stato psichiatrico complessivo hanno mostrato una maggiore incidenza di sintomi maniacali tra cinque e dieci giorni dopo l'intervento. Livelli maggiori di sintomi motori ( $p<0,001$ ) e aumento della LED ( $p=0,001$ ) sono risultati associati a un aumento dei sintomi maniacali a seguito di neurostimolazione, mentre alti livelli di memoria a *baseline* sono risultati associati a una minore incidenza di tali sintomi ( $p=0,006$ ). Ansia, BDI autosomministrato e CGI-I sono risultati predittivi dei punteggi HAMD. I pazienti

2-

con maggiori livelli di ansia e depressione e sintomi psichiatrici peggiori sono risultati avere maggiori livelli di sintomi depressivi a seguito di neurostimolazione. Un maggiore livello di flessibilità cognitiva è risultato associato a unmaggiore aumento di sintomi depressivi da dieci a cinque giorni prima dell'intervento a cinque-dieci giorni dopo ( $p=0,005$ ). Lo studio presenta numerosi limiti metodologici, una scarsa numerosità del campione e un tempo di osservazione limitato.

Lo studio di Tsai et al<sup>9</sup> ha come obiettivo analizzare diverse variabili al fine di identificare possibili fattori prognostici dell'effetto a breve e a lungo termine della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico. Lo studio include 36 pazienti valutati un mese prima e tre mesi dopo l'intervento, con valutazioni aggiuntive 31,3 mesi dopo. A seguito dell'intervento, sono stati osservati miglioramenti nei *subscore* UPDRS I, II, III e IV sia a tre sia a 18 mesi di follow up ( $p<0,0001$ ). Il confronto tra il miglioramento a tre e a 18 mesi ha mostrato un aumento ulteriore dei punteggi UPDRS III, attribuibile a un progressivo miglioramento del tremore ( $p<0,05$ ) e della rigidità ( $p<0,01$ ). Nessun parametro demografico risulta associato ai miglioramenti dei punteggi UPDRS a tre mesi, mentre nell'analisi degli *outcome* a 18 mesi i miglioramenti dei *subscore* UPDRS II e III tendono a essere maggiori nei pazienti con età inferiore (rispettivamente  $p=0,065$  e  $p=0,06$ ) e i *subscore* UPDRS I risultano migliori nelle donne ( $p<0,05$ ), che però risultano mostrare minori miglioramenti della bradicinesia rispetto agli uomini ( $p<0,05$ ). L'ampiezza di risposta alla L-dopa in relazione a UPDRS I, II, tremore e sintomi assiali è risultata predittiva di efficacia della neurostimolazione a lungo termine ( $p<0,0001$  per tremore,  $p=0,008$  per sintomi assiali). La risposta in termini di UPDRS III è predittiva solo di risposta a tre mesi e la funzione cognitiva pre operatoria è risultata positivamente correlata al miglioramento del *subscore* UPDRS III post intervento ( $p<0,05$ ). Un peggiore stato cognitivo pre operatorio è risultato associato a un minore miglioramento della rigidità ( $p<0,05$ ), della bradicinesia ( $p<0,01$ ) e dei sintomi assiali ( $p<0,05$ ). I pazienti di età minore hanno mostrato una maggiore probabilità di sviluppare manie/ipomanie a seguito dell'intervento ( $p<0,05$ ).

2-

Lo studio di Welter et al<sup>10</sup> ha come obiettivo individuare le variabili pre operatorie potenzialmente predittive di un maggiore miglioramento a seguito di stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico. Lo studio include 41 pazienti trattati tra il 1996 e il 2000. A seguito dell'intervento, è stato osservato un miglioramento del 61% del *subscore* UPDRS-ADL in fase *off* e con stimolatore acceso. La combinazione di trattamento farmacologico e stimolazione ha prodotto un miglioramento maggiore (+77%) dello stesso punteggio rispetto alla fase *on* a *baseline*. A sei mesi di follow up post operatorio il *subscore* della disabilità motoria ha mostrato un miglioramento del 64% a stimolatore spento e in fase *on* e del 65% a stimolatore acceso e in fase *off*, mentre la combinazione dei trattamenti ha prodotto un miglioramento dell'80% maggiore rispetto a *baseline*. I sintomi assiali hanno mostrato un miglioramento post intervento del 73% a stimolatore spento e in fase *on* e la combinazione dei trattamenti ha prodotto un miglioramento dell'83% maggiore rispetto a *baseline*. La terapia chirurgica ha consentito una riduzione della LED del 68%, mentre i punteggi relativi alla durata delle fluttuazioni motorie, alle discinesie indotte da L-dopa e del *subscore* UPDRS IV sono risultati migliorati rispettivamente dell'87%, del 69% e del 78%. Gli *outcome* post operatori non sono risultati correlati a età al momento dell'intervento o alla durata della malattia. Suddividendo i pazienti in base all'età  $\geq 56$  o

<56 al momento dell'intervento, è emerso che dopo sei mesi i pazienti di età inferiore mostravano punteggi post operatori inferiori di attività residue della vita quotidiana, disabilità motoria e sintomi assiali e maggiore percentuale di miglioramento delle attività della vita quotidiana e della disabilità motoria. Suddividendo, invece, i pazienti per durata di malattia  $\geq 16$  o  $< 16$  anni, è emerso che i pazienti con durata minore di malattia presentavano punteggi post operatori significativamente inferiori di ADL residue, disabilità motoria e sintomi assiali e una significativamente maggiore percentuale di miglioramento di ADL e disabilità motoria. La disabilità motoria in fase *on* ottimale e lo stato neuropsicologico pre operatori sono risultati positivamente correlati con il miglioramento della disabilità motoria post intervento. Di conseguenza, è emerso che l'efficacia della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico sulla disabilità motoria dipende dalla capacità che il trattamento con L-dopa ha mostrato, prima dell'intervento, di migliorare la disabilità motoria e i sintomi assiali, mentre è indipendente dalla gravità e dalla durata delle complicazioni motorie valutate prima dell'intervento.

L'analisi retrospettiva condotta da Lopiano et al<sup>11</sup> ha come obiettivo valutare le cause di esclusione dall'intervento in una serie di 98 pazienti candidati a stimolazione cerebrale profonda. Un totale di 29 pazienti sono stati considerati non adeguati a essere sottoposti all'intervento. Di questi, 19 (65,5%) hanno riportato un solo motivo di esclusione, dieci (34,5%) più di un motivo. Non sono emerse differenze significative tra i pazienti inclusi e quelli esclusi in termini di età media, durata media di malattia, durata media di trattamento con L-dopa, durata delle complicazioni causate dalla terapia (fluttuazioni e/o discinesie) ( $p > 0,05$ ). La causa più frequente di esclusione è stata la presenza di disturbi neuropsicologici o psichiatrici (48,3%), tra cui depressione grave, disturbi di personalità, psicosi e declino cognitivo. Altri motivi di esclusione sono stati presenza di moderata disabilità motoria, senza fluttuazioni motorie gravi (37,9%), esame di RM alterato (31%) (per esempio atrofia corticale, lesioni ischemiche), scarsa motivazione all'intervento (10,3%) e comorbilità rilevanti (6,9%) (per esempio piastrinopenia, tromboflebite, scariche epilettiformi).

Lo studio prospettico di Jaggi et al<sup>12</sup> include 39 pazienti con malattia di Parkinson avanzata sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico tra il 1999 e il 2002 e seguiti per 12 mesi al fine di valutare sicurezza ed efficacia della procedura chirurgica. Dei pazienti inclusi, 28 (72%) hanno completato tutte le valutazioni di follow up a tre, sei e 12 mesi. Lo studio ha incluso anche una valutazione di eventuali fattori predittivi della risposta positiva al trattamento. L'intervento ha prodotto, a 12 mesi di follow up, un miglioramento del 42% ( $p < 0,0001$ ) rispetto a *baseline* dei punteggi motori della scala UPDRS in fase *off*. La combinazione di trattamento farmacologico e neurostimolazione non ha prodotto miglioramenti significativi rispetto ai valori *baseline* in fase *on*. A seguito dell'intervento è stata osservata una riduzione significativa di tutti i *subscore* in fase *off*, inclusi andatura, stabilità posturale e linguaggio, e in fase *on*, eccetto bradicinesia e linguaggio. L'intervento ha prodotto anche un miglioramento dello stato funzionale e dei punteggi delle attività della vita quotidiana della scala UPDRS in fase *off* ( $p < 0,0001$ ). A 12 mesi di follow up è stato osservato un miglioramento significativo del 71% delle discinesie ( $p < 0,0002$ ), una riduzione del 75% della durata delle discinesie ( $p < 0,0001$ ) e del 42% della durata della fase *off* ( $p < 0,0005$ ). La LED è risultata diminuita del 63% a tre mesi di follow up e del 51% a 12 mesi. Tre pazienti hanno sospeso la terapia farmacologica.

2-

2+

2+

Età ( $p < 0,0003$ ), variazione percentuale pre operatoria dei punteggi UPDRS III da fase *off* a *on* ( $p < 0,004$ ) e durata della malattia ( $p < 0,05$ ) sono risultate variabili significativamente predittive di esito positivo. Gli eventi avversi osservati nel corso dello studio includono due embolie polmonari perioperatorie, di cui una fatale, un ematoma subdurale, una emorragia parenchimale, una sincope e due infezioni.

La revisione di Lang et al<sup>13</sup> raccoglie la letteratura pubblicata su Medline dal 1965 al 2004 riguardo agli aspetti pre operatori dell'intervento di stimolazione cerebrale profonda. L'obiettivo dello studio è identificare tutti i fattori che possono essere utili come indicazione o controindicazione al trattamento chirurgico o possono influenzare l'esito dell'intervento. Quasi tutti gli articoli considerati nella revisione riportano un'età media della popolazione sottoposta a intervento di DBS tra i 40 e i 60 anni (range 30-78), ma i dati raccolti non sono sufficienti a stabilire una relazione tra età al momento dell'intervento e *outcome* post operatorio. I fattori collegati all'età (per esempio comorbidità, deficit cognitivo, sintomi resistenti alla L-dopa), invece, risultano avere maggior peso nella determinazione dell'esito. Per quanto riguarda nello specifico le comorbidità, la quasi totalità degli studi esclude dalla selezione i pazienti con comorbidità rilevanti, per cui non esistono dati per stabilire una correlazione tra altre condizioni patologiche pre operatorie ed esiti post chirurgici. La definizione di comorbidità incompatibili con intervento chirurgico è affidata al giudizio medico. Per quanto riguarda possibili esami strumentali mirati a identificare fattori predittivi di esito, solo pochi studi hanno esaminato specifici aspetti di RM o TC utili per la predizione dell'efficacia della DBS, per cui i dati non sono sufficienti a stabilire l'utilità di tali esami per stabilire specifici fattori predittivi di esito. Per quanto riguarda, invece, gli aspetti neurocognitivi, la diagnosi di demenza in fase pre operatoria dovrebbe essere considerata una controindicazione all'intervento, sebbene manchino studi mirati specificamente all'analisi di tale correlazione. Allo stesso modo, dovrebbero essere esclusi dall'intervento pazienti con disturbi psicotici, disturbo bipolare, depressione resistente al trattamento, abuso di sostanze, disturbi della personalità. Per quanto riguarda pazienti con depressione grave, ansia, ideazioni suicidarie o disturbi psichiatrici, dovrebbe essere adottato un approccio conservativo e pragmatico, valutando l'opportunità dell'intervento ed eventualmente adeguando il trattamento farmacologico dopo l'intervento.

2++

Lo studio di Merola et al<sup>14</sup> valuta gli esiti clinici a lungo termine successivi alla stimolazione cerebrale profonda in pazienti con malattia di Parkinson a esordio giovanile (YOPD) rispetto a pazienti con malattia di Parkinson a esordio non giovanile (n-YOPD). L'obiettivo dello studio è valutare se l'esordio precoce di malattia può rappresentare un fattore predittivo positivo a lungo termine. Lo studio include 60 pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale tra il 1998 e il 2005 seguiti per un massimo di sette anni. I pazienti sono stati suddivisi in tre sottogruppi: pazienti con età  $< 40$  all'esordio della malattia di Parkinson (YOPD), pazienti con età  $> 40$  anni all'esordio di malattia di Parkinson e con durata di malattia  $\geq 15$  anni (n-YOPD  $\geq 15$  anni) e pazienti con età all'esordio di malattia di Parkinson  $> 40$  anni e con durata di malattia  $< 15$  anni (n-YOPD  $< 15$ ). Per quanto riguarda i punteggi UPDRS III in fase *on*, i risultati mostrano un peggioramento a più di sette anni di follow up nel gruppo YOPD ( $p = 0,025$ ) e un peggioramento a cinque anni nel gruppo n-YOPD ( $p = 0,0017$ ) rispetto a *baseline*. I *subscore* relativi ai sintomi assiali mostrano un peggioramento nel gruppo n-YOPD a cinque anni di follow up ( $p = 0,001$ ) e a



più di sette anni ( $p=0,011$ ). Non emergono differenze tra i gruppi n-YOPD con durata di malattia  $\geq 15$  e n-YOPD con durata di malattia  $< 15$  nella progressione dei punteggi UPDRS III e dei *subscore* assiali al follow up. I punteggi UPDRS III in fase *off*, invece, mostrano un miglioramento rispetto a *baseline* in tutti e tre i gruppi e una lieve riduzione a più di sette anni di follow up. Il gruppo n-YOPD ha mostrato un rischio maggiore a seguito di DBS di cadute ( $p=0,009$ ), demenza ( $p=0,043$ ), allucinazioni ( $p=0,03$ ), disartria ( $p=0,019$ ) e disfagia ( $p=0,016$ ). I punteggi ADL della scala UPDRS in fase *on* hanno mostrato un peggioramento nel gruppo n-YOPD ( $p=0,003$ ) a cinque e a più di sette anni ( $p<0,001$ ), mentre nel gruppo YOPD il peggioramento è rilevabile solo a partire da dal settimo anno di follow up. Nel gruppo n-YOPD, il 47,4% dei pazienti ha presentato demenza, il 57,5% allucinazioni e il 60,5% disturbi dell'umore, mentre nel gruppo YOPD i disturbi si sono presentati rispettivamente nel 25%, nel 35% e nel 60% dei pazienti. I *subscore* UPDRS I hanno mostrato un peggioramento più rapido nel gruppo n-YOPD a partire da cinque anni di follow up ( $p=0,033$ ), mentre nel gruppo YOPD a partire da più di sette anni di follow up ( $p=0,023$ ). Lo studio mostra che i pazienti con YOPD hanno un *outcome* migliore a seguito di stimolazione cerebrale profonda. Lo studio ha come maggiore limite un alto numero di perdite al follow up.

La revisione di Bronstein et al<sup>15</sup> ha come scopo fornire indicazioni basate sul consenso degli esperti riguardo la selezione, gli aspetti tecnici e il follow up di pazienti affetti da malattia di Parkinson candidati a trattamento chirurgico con stimolazione cerebrale profonda. Dalla revisione emerge che i migliori risultati a seguito di intervento si ottengono in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica in fase avanzata, eccellente risposta alla L-dopa, età relativamente giovane, pochi sintomi assiali e/o scarsamente controllati dal trattamento con L-dopa e senza rilevanti disturbi cognitivi e/o psichiatrici. Tuttavia, lo studio sottolinea anche la difficoltà di individuare *cut-off* precisi in base ai quali definire l'eleggibilità o meno di un paziente. Per quanto riguarda il follow up, lo studio raccomanda una valutazione sistematica degli effetti della stimolazione su tutti i contatti degli elettrodi a seguito dell'impianto e su rigidità, tremore, bradicinesia e deambulazione. Gli autori consigliano di ridurre il trattamento farmacologico molto gradualmente a seguito dell'intervento, e di ottimizzare i parametri di stimolazione in quattro o cinque sessioni di regolazione entro un arco di tempo da tre a sei mesi dopo l'impianto.

Lo studio clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, di Odekerken et al<sup>16</sup> confronta due diversi *target* di stimolazione cerebrale profonda, il nucleo subtalamico (STN) e il globo pallido interno (GPI). Come *outcome* primari sono stati considerati lo stato funzionale misurato tramite la Academic Medical Center Linear Disability Scale (ALDS) e un punteggio composito per valutare effetti cognitivi, umore e comportamento a un anno dall'intervento. Come *outcome* secondari sono stati valutati attività della vita quotidiana, qualità della vita, eventi avversi e trattamento farmacologico. Lo studio include 128 pazienti, di cui 65 trattati con neurostimolazione del globo pallido e 63 del nucleo subtalamico, seguiti per un anno. Lo studio non riporta differenze significative tra i due gruppi a un anno di follow up né nei punteggi ALDS ( $p=0,28$ ), né nel numero di pazienti con eventi avversi cognitivi, dell'umore e comportamentali (58% nel gruppo GPI e 56% nel gruppo STN,  $p=0,94$ ). Il gruppo STN ha mostrato maggiori miglioramenti in fase *off* rispetto al gruppo GPI nella variazione media dei punteggi motori della scala UPDRS ( $p=0,03$ ), ALDS ( $p=0,04$ ) e nella

2+

4

**1++** riduzione media della LED ( $p=0,01$ ). Non sono emerse differenze significative nell'incidenza di eventi avversi tra i due gruppi.

L'RCT multicentrico di Weaver et al<sup>17</sup> ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico rispetto a quella del globo pallido interno. Lo studio include 89 pazienti sottoposti a DBS-GPI e 70 pazienti sottoposti a DBS-STN seguiti per 36 mesi. Come *outcome* primario è stata valutata la funzione motoria in fase *off* misurata tramite il *subscore* UPDRS III. Come *outcome* secondario sono state valutate le funzioni neurocognitive e le attività di vita quotidiana. La funzione motoria è risultata migliorata a 36 mesi in entrambi i gruppi ( $p<0,001$ ), i miglioramenti sono risultati comparabili tra gruppi e stabili nel tempo ( $p=0,59$ ). I punteggi di tutti i *subscore* relativi alla qualità della vita hanno mostrato un miglioramento a sei mesi, ma tale miglioramento è risultato diminuire nel tempo. I punteggi della scala Mattis per la demenza hanno mostrato un deterioramento più rapido nel gruppo STN rispetto al gruppo GPI ( $p=0,01$ ), così come altre misure della funzionalità neuro cognitiva.

**1++** Rodriguez-Oroz et al<sup>18</sup> hanno condotto una metanalisi di studi con follow up a lungo termine (almeno cinque anni) a seguito di chirurgia uni o bilaterale, sia di tipo ablativo sia con neurostimolazione su nucleo subtalamico, globo pallido interno e nucleo ventrale intermedio del talamo (STN, GPI e VIM). I risultati mostrano che la stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale migliora significativamente i *subscore* UPDRS III a cinque e dieci anni di follow up e produce un miglioramento persistente di rigidità e tremore. La stabilità posturale risulta migliorata solo a cinque anni e il risultato non è persistente, mentre andatura e *freezing* continuano a migliorare fino a dieci anni di follow up. La procedura sembra causare, invece, un peggioramento del linguaggio. Le attività della vita quotidiana mostrano un miglioramento persistente fino a dieci anni di follow up in quasi tutti gli studi. La risposta alla L-dopa e i sintomi assiali, invece, tendono a peggiorare nel tempo. Le complicanze motorie (UPDRS IV) e la LED mostrano una progressiva riduzione fino a dieci anni. I parametri di stimolazione rimangono invariati o al massimo vengono leggermente modificati a partire dal primo anno di follow up. Gli studi a breve e medio termine mostrano che una buona risposta pre operatoria alla L-dopa sembra essere un fattore predittivo di *outcome* positivo. Gli studi a lungo termine, invece, mostrano che la gravità dei sintomi assiali, in particolare il punteggio relativo all'andatura in fase *off*, risultano essere i migliori predittori di un *outcome* peggiore dopo DBS, mentre un'età inferiore all'esordio dei sintomi è predittiva di un *outcome* positivo. Sempre gli studi a lungo termine mostrano un progressivo declino delle funzioni cognitive, probabilmente legato all'evoluzione di malattia. Nei primi anni successivi all'impianto, ma non successivamente, è stata osservata in alcuni casi l'insorgenza di disturbi neuropsichiatrici (depressione, apatia, ideazione suicidiaria). L'aumento di peso è risultato uno degli effetti collaterali più frequenti nell'arco del primo anno successivo all'intervento. I pazienti trattati con neurostimolazione del globo pallido interno a cinque anni di follow up presentano meno discinesie e fluttuazioni motorie, ma un maggior deterioramento dei sintomi assiali, minore risposta alla L-dopa e maggiori sintomi cognitivi e psichiatrici. I pazienti sottoposti a stimolazione del nucleo ventrale intermedio del talamo, invece, presentano un maggior controllo del tremore controlaterale, senza evidenza di deterioramento a sette anni di follow up. La neurostimolazione del talamo non sembra generalmente migliorare rigidità, bradicinesia e sintomi assiali.

**2++**



L'RCT multicentrico di Schuepbach et al<sup>19</sup> confronta l'efficacia della terapia chirurgica con stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico associata a trattamento farmacologico rispetto al trattamento farmacologico da solo. Lo studio include 251 pazienti con malattia di Parkinson idiopatica e complicanze motorie, randomizzati a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico e trattamento farmacologico oppure a solo trattamento farmacologico e seguiti per 24 mesi. Come *outcome* primario è stata considerata la qualità della vita (PDQ-39), mentre come *endpoint* secondari sono stati considerati disabilità motoria (UPDRS III), ADL (UPDRS II), complicanze indotte da farmaci (UPDRS IV) e durata della fase *on* in assenza di discinesie. A 24 mesi di follow up, i punteggi PDQ-39 mostrano un miglioramento del 26% nei pazienti sottoposti a DBS, mentre si osserva un peggioramento nell'1% dei pazienti trattati con sola terapia farmacologica. Il gruppo trattato con DBS ha mostrato un miglioramento maggiore in tutti i domini della scala PDQ-39, eccetto nei domini di comunicazione e supporto sociale. I punteggi UPDRS III in fase *off* hanno mostrato un miglioramento del 53% nel gruppo DBS, con una differenza tra gruppi di 16,4 punti a due anni di follow up rispetto al solo trattamento farmacologico ( $p < 0,001$ ). Il gruppo trattato con DBS ha mostrato un miglioramento del 61% dei punteggi UPDRS IV. La LED è diminuita del 39% nel gruppo DBS e aumentata del 21% nel gruppo in trattamento farmacologico. Non sono state osservate differenze significative tra gruppi per quanto riguarda i punteggi della scala Mattis e UPDRS I. Solo il gruppo DBS ha mostrato un lieve peggioramento, non significativo, dell'apatia. Il 54,8% dei pazienti del gruppo DBS e il 44,1% dei pazienti del gruppo in trattamento farmacologico hanno riportato eventi avversi. Nel gruppo DBS sono riportati due suicidi (1,6%), mentre nel gruppo in terapia medica ci sono stati un suicidio (0,8%) e un tentativo di suicidio. Gli eventi avversi legati alla chirurgia sono stati riportati nel 17,7% dei pazienti a seguito di DBS.

1++

## Sintesi delle prove

Tutti gli studi clinici sulla stimolazione cerebrale profonda utilizzano i seguenti criteri d'inclusione, mutuati dal CAPSIT-PD (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease, 1999)<sup>20</sup>: diagnosi di malattia di Parkinson idiopatica; buona risposta alla L-dopa, presenza di complicanze motorie (fluttuazioni motorie e/o discinesie) in grado di determinare un significativo grado di disabilità. Sono esclusi dalla chirurgia i pazienti affetti da parkinsonismi atipici, quelli che presentano significativi disturbi cognitivi (demenza) o psicosi e i pazienti con controindicazioni mediche alla neurochirurgia. Non esiste un limite di età assoluto per l'intervento, anche se la DBS in soggetti di età superiore ai 70 anni deve essere presa in considerazione con cautela.

Prove cliniche suggeriscono come la giovane età all'intervento, una malattia a esordio precoce, un sottotipo tremorigeno di malattia rappresentino fattori predittivi indipendenti di un *outcome* migliore, mentre la presenza di alterazioni nel profilo cognitivo e la maggiore gravità dei sintomi assiali (in particolare se scarsamente responsivi a L-dopa) di un *outcome* peggiore.

In un singolo RCT di buona qualità, la neurostimolazione del nucleo subtalamico in pazienti affetti da malattia di Parkinson con complicanze motorie iniziali, e quindi non eccessiva gravità di malattia, si è dimostrata in grado di determinare un miglioramento della qualità di vita rispetto al trattamento farmacologico.

## Raccomandazione

GPP

I criteri CAPSIT<sup>20</sup> devono essere considerati nella selezione dei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata e con gravi complicanze motorie per il trattamento chirurgico e devono essere considerati anche nel loro follow up. In particolare si sottolinea che l'età di inclusione e le condizioni cognitive devono essere attentamente valutate nel processo di selezione.

## Raccomandazioni per la ricerca

Sulla base delle prove disponibili sono necessari ulteriori studi per individuare le migliori caratteristiche per definire i pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata candidati al trattamento chirurgico. A questo riguardo sono sollecitati ulteriori studi relativi all'uso di test farmacologici con L-dopa a dosi massimali in acuto per identificare i potenziali pazienti candidati alla DBS.

Dopo la pubblicazione della sperimentazione clinica randomizzata di Schuepbach et al 2013 sono necessari ulteriori studi per definire il profilo rischio-beneficio e la validità esterna della stimolazione bilaterale del nucleo subtalamico in pazienti con malattia di Parkinson e complicanze motorie precoci.

## Bibliografia

1. Green AL et al. STN vs. pallidal stimulation in Parkinson disease: improvement with experience and better patient selection. *Neuromodulation* 2006; 9: 21-7.
2. Guehl D et al. Side-effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: clinical evolution and predictive factors. *Eur J Neurol* 2006; 13: 963-71.
3. Hamasaki T et al. A positive correlation between fractional white matter volume and the response of Parkinson disease patients to subthalamic stimulation. *Acta Neurochirurgica* 2010; 152: 997-1006.
4. Lohmann E et al. Are parkin patients particularly suited for deep-brain stimulation? *Mov Disord* 2008; 23: 740-3.
5. Minguez-Castellanos A et al. Different patterns of medication change after subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease: target related effect or selection bias? *J Neurol, Neurosurg Psych* 2005; 76: 34-9.
6. Parent B et al. The relevance of age and disease duration for intervention with subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery in Parkinson disease. *J Neurosurg* 2011; 114: 927-31.
7. Porat O et al. Association of preoperative symptom profile with psychiatric symptoms following subthalamic nucleus stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neuro-psych Clin Neurosci* 2009; 21: 398-405.
8. Schneider F et al. Predicting acute affective symptoms after deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010; 88: 367-73.
9. Tsai ST et al. Prognostic factors of subthalamic stimulation in parkinson's disease: a comparative study between short- and long-term effects. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 241-8.
10. Welter ML et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 575-83.
11. Lopiano L et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *J Neur Sci* 2002; 195: 167-70.
12. Jaggi JL et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical efficacy and prediction of outcome. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004; 82: 104-14.
13. Lang AE et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006; 21: S171-96.
14. Merola A et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation outcome in young onset Parkinson's disease: a role for age at disease onset? *J Neurol, Neurosurg Psych* 2012; 83: 251-7.
15. Bronstein JM et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 2011; 68: 165.
16. Odekerken VJ et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 37-44.
17. Weaver FM et al. Randomized trial of deep brain stimulation

- for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* 2012; 79: 55-65.
18. Rodriguez-Oroz MC et al. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 1718-28.
19. Schuepbach WM et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *New Engl J Med* 2013; 368: 610-22.
20. Defer GL et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; 14: 572-84.

• **Quesito 30 (nuovo)** • Esistono prove di efficacia a favore di un *target* rispetto ad altri (nucleo subtalamico, globo pallido interno, nucleo ventrale intermedio del talamo del talamo, nucleo peduncolo pontino)?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	486
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	25
Studi inclusi e valutati	20

## Analisi delle prove

Lo studio di Anderson et al<sup>1</sup> è l'estensione di uno studio pilota randomizzato, in cieco, a gruppi paralleli, condotto al fine di valutare efficacia e sicurezza della stimolazione del nucleo subtalamico (DBS-STN) e del globo pallido interno (DBS-GPI) in pazienti con malattia di Parkinson avanzata. Lo studio include 23 pazienti randomizzati a impianto bilaterale di elettrodi a livello del globo pallido interno o del nucleo subtalamico seguiti per 12 mesi. Come *outcome* primario è stato considerato il punteggio UPDRS III in fase *off* a 12 mesi di follow up, mentre come *outcome* secondari sono stati considerati rigidità, bradicinesia, sintomi assiali, discinesie, attività della vita quotidiana valutate tramite la scala Schwab and England e insorgenza di eventi avversi. A 12 mesi di follow up è stato osservato un miglioramento dei sintomi motori (UPDRS III) in fase *off* del 39% nel gruppo DBS-GPI e del 48% nel gruppo DBS-STN. La differenza tra gruppi non è risultata statisticamente significativa. I pazienti nel gruppo con stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico hanno mostrato un maggiore miglioramento di bradicinesia e sintomi assiali, mentre il miglioramento delle discinesie è risultato comparabile in entrambi i gruppi (89% nel gruppo DBS-GPI e 62% nel gruppo DBS-STN). Non sono stati osservati miglioramenti in nessuno dei due gruppi in fase *on*. La riduzione della LED è risultata del 38% nel gruppo DBS-STN e del 3% nel gruppo DBS-GPI ( $p=0,08$ ). Solo nel gruppo DBS-STN sono state osservate complicanze di tipo cognitivo e comportamentale. Lo studio ha un campione poco numeroso e presenta alcuni limiti metodologici.

Lo studio di Coban et al<sup>2</sup> è uno studio pilota prospettico, randomizzato, in doppio cieco, monocentrico, con l'obiettivo di confrontare l'efficacia della pallidotomia unilaterale stereotassica rispetto alla subtalantomia. Lo studio include dieci pazienti con malattia di Parkinson avanzata, di cui sei trattati con intervento sul globo pallido interno (GPI) e

quattro sul nucleo subtalamico (STN), seguiti per sei mesi. Tutti i pazienti hanno mostrato un miglioramento significativo dei segni motori in fase *off* a sei mesi. Nello specifico, la rigidità controlaterale è risultata migliorata del 50% nel gruppo GPI e del 62% nel gruppo STN, la rigidità ipsilaterale è migliorata del 10% nel gruppo GPI e del 22% nel gruppo STN. Il tremore controlaterale è risultato ridotto del 67% nel gruppo GPI e del 57% nel gruppo STN, mentre il tremore ipsilaterale migliora del 63% nel gruppo GPI e del 27% nel gruppo STN. La bradicinesia migliora del 39% nel gruppo GPI e del 38% nel gruppo STN. L'andatura migliora del 39% nel gruppo GPI e del 36% nel gruppo STN. Il linguaggio resta invariato nel gruppo GPI, mentre migliora del 12% nel gruppo STN. Le attività quotidiane risultano migliorate del 19% nel gruppo GPI e del 6% nel gruppo STN. I punteggi motori dell'UPDRS migliorano del 17% nel gruppo GPI e del 25% nel gruppo STN, mentre il punteggio totale UPDRS risulta migliorato del 19% nel gruppo GPI e del 16% nel gruppo STN. La LED è risultata significativamente ridotta nel gruppo STN. Entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento comparabile nei punteggi UPDRS, H&Y e S&E-ADL. Le funzioni cognitive sono risultate invariate in entrambi i gruppi. Due pazienti hanno presentato eventi avversi (emianopsia, emiballismo). Il maggiore limite dello studio è la bassa numerosità del campione.

1-

L'RCT multicentrico di de Bie et al<sup>3</sup> valuta l'efficacia della pallidotomia unilaterale in 37 pazienti. I pazienti sono stati randomizzati a pallidotomia eseguita a un mese dal reclutamento o pallidotomia eseguita dopo sei mesi dall'arruolamento. Questi ultimi sono stati considerati come gruppo di controllo. A sei mesi di follow up il punteggio mediano UPDRS III nei pazienti sottoposti a pallidotomia è risultato migliorato del 31%, mentre nel gruppo di controllo ha mostrato un peggioramento dell'8% ( $p < 0,001$ ). Le scale di disabilità hanno mostrato un miglioramento significativo a favore della pallidotomia (Barthel index  $p = 0,004$ , UPDRS II  $p = 0,002$ , S&E  $p < 0,001$ ). I punteggi relativi alla discinesia (DRS) in fase *on* sono risultati migliorati del 50% nei pazienti sottoposti a pallidotomia, mentre sono risultati invariati nei controlli ( $p = 0,02$ ). Nel gruppo sottoposto a pallidotomia è stato osservato anche un miglioramento a sei mesi dei punteggi UPDRS II in fase *off*. Diciannove pazienti hanno presentato eventi avversi, di cui due gravi e permanenti (disartria e psicosi).

2-

Lo studio clinico di Deli et al<sup>4</sup> ha come obiettivo confrontare l'efficacia della configurazione unipolare e bipolare durante la stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico. Lo studio include 21 pazienti già sottoposti a intervento di stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico. A tre anni dall'intervento sono stati valutati in fase *off* rigidità, tremore e bradicinesia utilizzando i punteggi UPDRS. Mantenendo costanti i *setting* di stimolazione, è stata variata, tra 0 e 3,6 V, l'ampiezza della stimolazione in passaggi di 0,2 V. La stimolazione unipolare ha mostrato generalmente un'efficacia significativamente maggiore rispetto alla stimolazione bipolare, ma con una maggiore incidenza di eventi avversi (19% rispetto a 0%). La stimolazione unipolare ha mostrato alcuni vantaggi rispetto a quella bipolare in quanto sembra in grado di migliorare rigidità, tremore e bradicinesia con inferiori intensità di stimolazione. Lo studio, tuttavia, presenta limiti metodologici e una bassa numerosità del campione.

2-

Lo studio di Favre et al<sup>5</sup> ha come obiettivo valutare il punto di vista dei pazienti a seguito di intervento di pallidotomia unilaterale o bilaterale, in particolare per quanto riguarda le potenziali complicanze e i vantaggi e rischi della procedura unilaterale rispetto a quella bi-

laterale. Lo studio include 56 pazienti, dei quali 44 completano la valutazione con un follow up medio di sette anni. Di questi 44, 22 sono stati sottoposti a pallidotomia unilaterale, 17 a pallidotomia bilaterale. I pazienti sottoposti a pallidotomia unilaterale hanno riportato un significativo miglioramento delle discinesie ( $p < 0,05$ ), ma non di altri sintomi. I pazienti trattati con procedura bilaterale hanno riportato un miglioramento di lentezza, rigidità, tremore e discinesie ( $p < 0,05$ ), ma hanno riportato un peggioramento delle funzioni del linguaggio ( $p < 0,05$ ). Nessuno dei due gruppi ha mostrato un peggioramento di depressione, memoria e deambulazione. Sulla base delle risposte scelte più di frequente dai pazienti, risulta che la pallidotomia unilaterale migliora sonno notturno, dolore muscolare, *freezing* dell'andatura, fase *on* e *off* complessive, durata della fase *off*, ma peggiora il volume della voce e l'articolazione dei suoni, aumenta la scialorrea e riduce la concentrazione. La pallidotomia bilaterale, invece, risulta migliorare sonno notturno, dolore muscolare, *freezing* dell'andatura, fase *on* e *off* complessive, durata della fase *off* e quantità di farmaci, ma aumenta la scialorrea e peggiora volume della voce, articolazione dei suoni e scrittura. Complessivamente, la procedura è stata valutata buona o eccellente dal 64% dei pazienti trattati con pallidotomia unilaterale e dal 76% dei pazienti trattati con procedura bilaterale. Un'età maggiore di 70 anni ( $p < 0,05$ ) e gravi discinesie pre operatorie ( $p < 0,05$ ) sono risultati fattori prognostici positivi per l'esito complessivo. Lo studio conferma che il principale evento avverso a seguito di pallidotomia bilaterale è rappresentato dall'insorgenza di difficoltà nell'espressione vocale.

Il trial multicentrico di Follett et al<sup>6</sup> confronta gli esiti a 24 mesi a seguito di intervento bilaterale di stimolazione cerebrale profonda del globo pallido interno (DBS-GPI) rispetto a stimolazione del nucleo subtalamico (DBS-STN). Lo studio include 299 pazienti randomizzati a DBS-GPI o DBS-STN. A 24 mesi non sono state osservate differenze significative tra gruppi nei punteggi UPDRS III in fase *off* ( $p = 0,50$ ). L'associazione di neurostimolazione e trattamento farmacologico ha prodotto un lieve miglioramento dei sintomi motori nel gruppo GPI e un lieve peggioramento nel gruppo STN ( $p = 0,09$ ). A 24 mesi, due terzi dei pazienti in entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento di almeno cinque punti del *subscore* UPDRS III in fase *off*, mentre il 7% nel gruppo GPI e il 12% nel gruppo STN hanno mostrato un peggioramento di almeno cinque punti. I pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico hanno riportato una dose post operatoria inferiore di LED rispetto a quelli sottoposti a stimolazione del globo pallido ( $p = 0,02$ ). Il livello di depressione è risultato significativamente peggiorato a seguito di stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico e significativamente migliorato a seguito di stimolazione del globo pallido ( $p = 0,02$ ). Il 51% dei pazienti sottoposti a stimolazione del globo pallido ha riportato eventi avversi gravi rispetto al 56% dei pazienti sottoposti a stimolazione del nucleo subtalamico. La differenza tra gruppi non è risultata significativa a 24 mesi. Risultano persi al follow up 14 pazienti nel gruppo GPI, di cui cinque deceduti, e 24 nel gruppo STN, di cui otto deceduti. Un decesso nel gruppo STN è dovuto a emorragia intraoperatoria, un decesso nel gruppo GPI è conseguenza di un suicidio. Due pazienti nel gruppo STN hanno tentato il suicidio e un paziente nel gruppo GPI ha riportato ideazioni suicidarie.

Lo studio di Krack et al<sup>7</sup> valuta retrospettivamente l'efficacia della stimolazione cerebrale profonda del globo pallido (DBS-GPI) rispetto alla stimolazione del nucleo subtalamico (DBS-STN) in pazienti con malattia di Parkinson a esordio precoce. Lo studio include 13 pazienti consecutivi, di cui cinque sottoposti a DBS-GPI e otto a DBS-STN, seguiti

3

1+

per sei mesi di follow up. Lo studio non riporta nessuna perdita al follow up. A sei mesi dall'intervento, il *subscore* motorio della scala UPDRS in fase *off* risulta migliorato del 71% nel gruppo STN e del 39% nel gruppo GPI ( $p < 0,05$ ). Rigidità e tremore risultano migliorati in entrambi i gruppi. Il gruppo STN mostra una maggiore riduzione dell'acinesia. Il miglioramento motorio nel gruppo STN è risultato molto simile alla risposta ottimale alla L-dopa, pertanto la risposta alla L-dopa è risultata predittiva dell'esito. La LED è risultata diminuita solo nel gruppo STN (-56%). I parametri di stimolazione sono risultati inferiori nel gruppo STN. In fase *on*, il gruppo GPI ha mostrato un miglioramento più marcato delle discinesie da L-dopa ( $p < 0,05$ ). Più a lungo termine, però, la differenza risulta assottigliata. Non sono stati osservati eventi avversi permanenti a seguito degli interventi. Il principale limite dello studio è lo scarso numero di pazienti inclusi.

3

Lo studio di Limousin et al<sup>8</sup> è una valutazione retrospettiva di efficacia e sicurezza della stimolazione bilaterale del nucleo subtalamico in 24 pazienti con malattia di Parkinson avanzata. A un anno dall'intervento, i punteggi UPDRS II e III sono risultati migliorati del 60% in fase *off* ( $p < 0,001$ ). In particolare, risultano migliorati i *subscore* relativi a acinesia, rigidità, tremore e andatura. In fase *on*, i punteggi UPDRS III risultano migliorati del 10% ( $p < 0,005$ ). I punteggi relativi alla durata della fase *off* risultano significativamente diminuiti e le attività della vita quotidiana risultano significativamente migliorate a seguito dell'intervento ( $p < 0,001$  per entrambi gli *outcome*). La LED risulta dimezzata. Non sono state osservate variazioni nelle funzioni cognitive a seguito dell'intervento (Mattis score  $p = 0,31$ ). Quattro pazienti sono stati esclusi dall'analisi a 12 mesi, due a causa di eventi avversi (ematoma cerebrale, infezione). Dei restanti 20 pazienti, otto hanno riportato eventi avversi cognitivi transitori (confusione, allucinazioni, abulia, disorientamento temporale) e 18 hanno riportato un aumento medio di 4,2 kg del peso corporeo (massimo 10 kg).

2+

Moro et al<sup>9</sup> riportano i risultati a cinque e sei anni di uno studio multicentrico che confrontava 16 pazienti con malattia di Parkinson avanzata trattati con stimolazione cerebrale profonda del globo pallido interno (DBS-GPI) e 35 trattati con stimolazione del nucleo subtalamico (DBS-STN). Alla valutazione eseguita in doppio cieco, i punteggi UPDRS III sono risultati significativamente migliorati sia nel gruppo GPI ( $p = 0,008$ ), sia nel gruppo STN ( $p < 0,0001$ ) rispetto ai punteggi a stimolatore spento. Alla valutazione in aperto, i punteggi UPDRS in fase *off* sono risultati migliori rispetto a quelli pre operatori sia nel gruppo STN ( $p < 0,001$ ), sia nel gruppo GPI ( $p = 0,002$ ). Nel gruppo STN, i *subscore* UPDRS III in fase *off* relativi a tremore, rigidità, acinesia, stabilità posturale e andatura risultano significativamente migliorati rispetto a *baseline*, mentre i punteggi relativi ai disturbi del linguaggio non risultano migliorati. Anche nel gruppo GPI, si osserva un miglioramento, persistente anche a cinque-sei anni di follow up, dei *subscore* UPDRS III, in particolare quelli relativi a tremore e rigidità. In fase *on*, solo il punteggio relativo alla rigidità resta significativamente migliorato a cinque-sei anni di follow up rispetto a *baseline*. La LED media risulta diminuita rispetto a *baseline* solo nel gruppo STN del 29,7% a cinque-sei anni di follow up. Solo la risposta pre operatoria a L-dopa è risultata positivamente correlata al miglioramento motorio post intervento ( $p = 0,0098$ ). L'incidenza di eventi avversi è risultata maggiore nel gruppo STN (deficit cognitivo, disturbi del linguaggio e della deambulazione).

1+

Il trial prospettico di Okun et al<sup>10</sup> ha come obiettivo confrontare l'effetto della stimolazione cerebrale profonda del globo pallido (DBS-GPI) rispetto alla stimolazione del nucleo



subtalamico (DBS-STN) sulle funzioni cognitive e sull'umore. Lo studio include 52 pazienti randomizzati a DBS-STN o DBS-GPI. Di questi, 45 hanno completato lo studio, di cui 23 trattati con DBS-GPI e 22 con DBS-STN. Lo studio non riporta alcuna differenza tra le due modalità di intervento in termini di sintomi cognitivi ( $p=0,16$ ) o relativi all'umore ( $p=0,08$ ) e raggiungimento del *setting* di stimolazione ottimale. Il gruppo STN, però, ha mostrato un maggiore declino della fluenza verbale rispetto al gruppo GPI ( $p=0,03$ ). Non sono state riportate differenze significative tra i due gruppi nei *subscore* motori della scala UPDRS ( $p=0,64$ ), con un miglioramento medio del 29,9% nel gruppo STN e del 26,6% nel gruppo GPI. Il gruppo STN mostra un miglioramento maggiore della rigidità ( $p=0,01$ ). Quattro pazienti nel gruppo STN e tre nel gruppo GPI sono persi al follow up. Il numero di eventi avversi post operatori è risultato maggiore nel gruppo STN (tra i più gravi polmonite ed emorragia sintomatica e asintomatica).

Palur et al<sup>11</sup> hanno condotto una metanalisi che confronta gli esiti di due procedure diverse utilizzate per l'esecuzione della pallidotomia unilaterale, stimolazione con macroelettrodi o registrazione con microelettrodi. La revisione analizza tutti gli articoli pubblicati tra il 1992 e il 2000 su Medline. Sono stati inclusi studi su pazienti affetti da malattia di Parkinson idiopatica con fluttuazioni motorie e discinesie indotte da L-dopa sottoposti a pallidotomia e seguiti per un periodo di follow up maggiore di tre mesi. Come *outcome* di efficacia sono stati utilizzati i punteggi delle scale UPDRS III, le discinesie e l'incidenza di eventi avversi. Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra le due procedure in termini di miglioramento dei sintomi motori e delle discinesie. La procedura con microelettrodi si è dimostrata associata a una elevata percentuale di emorragie intracraniche e a un lieve aumento della mortalità post-operatoria. Non è stata osservata nessuna differenza significativa tra le due procedure in termini di deterioramento cognitivo, disturbi della parola, debolezza e deficit visivi postchirurgici.

Lo studio di Plaha et al<sup>12</sup> analizza gli esiti di tre gruppi di pazienti sottoposti a neurostimolazione del nucleo subtalamico (STN), della zona dorso mediale/mediale del STN (mSTN) e della parte caudale del nucleo della zona incerta (cZI). Lo studio include 35 pazienti sottoposti all'intervento tra il 2002 e il 2004 e seguiti per sei mesi di follow up. Il gruppo cZI ha mostrato una riduzione dei punteggi UPDRS III del 76%, il gruppo mSTN del 61% e il gruppo STN del 55% ( $p<0,001$ ). Per quanto riguarda il tremore il gruppo cZI ha mostrato un miglioramento del 93%, il gruppo mSTN dell'86% e il gruppo STN del 61% ( $p=0,01$ ). I punteggi relativi alla rigidità hanno mostrato una riduzione del 76% nel gruppo cZI, del 52% nel gruppo mSTN e del 50% nel gruppo STN ( $p=0,002$ ). Il gruppo cZI ha mostrato un maggiore miglioramento della bradicinesia (65%) rispetto ai gruppi mSTN (56%) e STN (59%) ( $p=0,17$ ). Non sono state osservate differenze significative tra gruppi nei punteggi relativi alle discinesie, nella riduzione della LED e nei parametri di stimolazione. Quattro pazienti con impianto bilaterale nella regione mediale/dorsomediale del nucleo subtalamico hanno riportato eventi avversi a seguito dell'intervento (ipofonia, disturbi del linguaggio, disturbi della marcia, disequilibrio). Lo studio non riporta i criteri di selezione e randomizzazione dei pazienti e non descrive se e come è stata mantenuta la cecità nella valutazione.

Lo studio retrospettivo di Rodrigues et al<sup>13</sup> riporta gli esiti di 20 pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del globo pallido interno (DBS-GPI). Dei 20 pazienti

1-

1-

2-

totali, nove sono stati trattati con intervento unilaterale, 11 con intervento bilaterale. Tutti sono stati seguiti per una media di 35 mesi di follow up. A una media di sette mesi di follow up, il gruppo con stimolazione bilaterale ha riportato una riduzione dei punteggi motori in fase *off* del 46% ( $p=0,001$ ) e in fase *on* del 18% ( $p=0,042$ ). Tremore ( $p=0,019$ ), rigidità ( $p=0,002$ ), e bradicinesia ( $p=0,002$ ), in fase *off*, risultano migliorare a seguito di stimolazione bilaterale. Il gruppo con neurostimolazione unilaterale ha riportato una riduzione del 16% dei punteggi UPDRS in fase *off* ( $p=0,036$ ) e un miglioramento del 36% della rigidità. Solo la stimolazione bilaterale ha prodotto una riduzione significativa dei sintomi assiali in fase *off*. Dei 18 pazienti che presentavano discinesie gravi in fase pre operatoria, 17 hanno riportato discinesie minime o lievi a seguito dell'intervento, 2 pazienti non hanno riportato variazioni nella gravità delle discinesie. Non è stata osservata una riduzione significativa della LED a seguito di entrambe le procedure ( $p=0,43$ ). Lo studio è poco numeroso, non riporta dati relativi agli eventi avversi e non precisa né le caratteristiche dei pazienti, né i periodi di follow up.

2- L'obiettivo dello studio multicentrico di Slowinski et al<sup>14</sup> è valutare l'efficacia a 12 mesi della stimolazione unilaterale del nucleo subtalamico in 33 pazienti con malattia di Parkinson avanzata. Come *outcome* primario è stato considerato il punteggio UPDRS III in fase *off* a 12 mesi dall'intervento, come *outcome* secondari sono stati valutati rigidità, tremore, bradicinesia, sintomi assiali, discinesie, stadio H&Y, score S&E, ADL, PDQoL e incidenza di eventi avversi. A 12 mesi dall'impianto è stato osservato un miglioramento dei punteggi UPDRS III in fase *off* del 31% nel settore ipsilaterale, del 63% nel settore controlaterale e un miglioramento del 19% dei sintomi assiali, del 69% delle discinesie, dell'88% del tremore controlaterale, del 60% della rigidità, del 54% della bradicinesia. È stato osservato anche un miglioramento statisticamente significativo dei punteggi relativi alla qualità della vita. Non è stato osservato nessun evento avverso permanente a seguito dell'impianto. La procedura di stimolazione del nucleo subtalamico unilaterale ha mostrato miglioramenti significativi in pazienti con prevalente asimmetria. La popolazione del campione è limitata.

2- L'analisi retrospettiva condotta da Volkmann et al<sup>15</sup> ha come obiettivo determinare l'efficacia e la sicurezza a un anno di follow up della stimolazione cerebrale profonda del globo pallido (DBS-GPI) rispetto a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (DBS-STN). Sono stati inclusi 27 pazienti, di cui 11 trattati con DBS-GPI. I criteri di inclusione ed esclusione sono descritti in una precedente pubblicazione degli stessi autori del 1998. Come *outcome* primario sono stati considerati il punteggio UPDRS III in fase *on* e *off*, rigidità, bradicinesia, tremore, sintomi assiali, discinesie, depressione, disturbi cognitivi, eventi avversi. Tutti i parametri osservati hanno mostrato un miglioramento a un anno in entrambi i gruppi, con una percentuale di miglioramento lievemente maggiore nel gruppo STN. Solo il gruppo STN ha riportato una riduzione della LED a seguito dell'intervento. Non è stata osservata nessuna alterazione cognitiva significativa in nessuno dei due gruppi. I principali eventi avversi osservati a seguito di STN sono stati depressione, anedonia, fatica nelle fasi iniziali, probabilmente da imputare a una drastica riduzione della terapia con L-dopa. Nel gruppo STN sono stati riportati anche alcuni casi di disartria e scialorrea. Lo studio include una popolazione poco numerosa.

2- Lo studio di Odekerken et al (NSTAPS study)<sup>16</sup> è un RCT prospettico, multicentrico, doppio cieco con l'obiettivo di confrontare gli esiti di neurostimolazione del nucleo subta-



lamico e del globo pallido (DBS-STN e DBS-GPI) in pazienti con malattia di Parkinson avanzata. Lo studio include 168 pazienti randomizzati a DBS-GPI o a DBS-STN e seguiti per un anno. Come *outcome* principale sono state valutate le scale relative a disabilità funzionale (ADSL), funzioni cognitive, stato comportamentale e tono dell'umore. Come *outcome* secondari sono stati valutati sintomi motori, ADL, QoL, eventi avversi e riduzione della LED. Non sono state osservate differenze significative nelle misure di *outcome* primarie, mentre in relazione agli *outcome* secondari è stato osservato un maggiore miglioramento dei sintomi motori (UPDRS III) in fase *off* nel gruppo DBS-STN rispetto al gruppo DBS-GPI. Il gruppo DBS-STN ha mostrato anche un maggiore miglioramento dei punteggi ADSL e una maggiore riduzione della LED. Non sono state osservate differenze significative tra gruppi nell'incidenza di eventi avversi.

1+

Il RCT multicentrico di Weaver et al<sup>17</sup> valuta gli esiti a 36 mesi di 159 pazienti randomizzati a stimolazione cerebrale profonda globo pallido o del nucleo subtalamico. Lo studio è un'estensione dello studio di Kenneth et al del 2010. Entrambi i gruppi mostrano un miglioramento significativo dei punteggi UPDRS III in fase *off* a 36 mesi, senza differenze significative tra gruppi. I punteggi relativi alla QoL mostrano un miglioramento in entrambi i gruppi a tre mesi, ma una successiva progressiva riduzione del miglioramento. I punteggi della scala Mattis relativi alla depressione mostrano un deterioramento più rapido nel gruppo STN rispetto al gruppo GPI, mentre i restanti punteggi neurocognitivi mostrano un declino comparabile nei due gruppi.

1++

Rodriguez-Oroz et al<sup>18</sup> hanno condotto una revisione sistematica degli studi a lungo termine (follow up >5 anni) sul trattamento chirurgico in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata. Sono stati inclusi studi su stimolazione bilaterale del nucleo subtalamico (DBS-STN) e del globo pallido (DBS-GPI), stimolazione mono e bilaterale del nucleo ventrale intermedio del talamo (DBS-VIM), pallidotomia e talamotomia unilaterale. Nove studi prospettici, monocentrici, con follow up da cinque a dieci anni analizzano gli esiti di stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico in un totale di 239 pazienti. Gli studi riportano un miglioramento motorio significativo, mantenuto fino a dieci anni, a seguito dell'intervento, in termini di rigidità, tremore e complicanze motorie, mentre i sintomi assiali e la bradicinesia migliorano in misura minore. I pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico hanno avuto una riduzione progressiva della risposta alla L-dopa, in particolare in relazione a deambulazione e stabilità posturale. Oltre al deterioramento dei sintomi assiali, si è osservato frequentemente un declino cognitivo nel corso degli anni. Due studi prospettici monocentrici hanno analizzato l'efficacia della neurostimolazione del globo pallido in un totale di 22 pazienti seguiti per cinque-sei anni di follow up. I pazienti trattati hanno mostrato una riduzione delle discinesie e delle fluttuazioni motorie a cinque anni e un peggioramento dei sintomi assiali nel tempo. Inoltre, hanno presentato una riduzione progressiva della risposta alla L-dopa e un peggioramento dei sintomi cognitivi e psichiatrici. Cinque studi prospettici, sia monocentrici sia multicentrici, hanno valutato l'efficacia della neurostimolazione del nucleo ventrale intermedio del talamo, sia unilaterale sia bilaterale, su un totale di 61 pazienti seguiti per cinque-sette anni. La procedura risulta migliorare significativamente il tremore fino a sette anni di follow up, ma non risulta migliorare rigidità, bradicinesia e sintomi assiali.

2+

Lo studio di Ferraye et al<sup>19</sup> analizza gli effetti della stimolazione dell'area del nucleo peduncolopontino (PPN) in sei pazienti precedentemente sottoposti a stimolazione cerebrale

profonda del nucleo subtalamico. Gli elettrodi sono stati impiantati bilateralmente nell'area del PPN e ne è stato verificato il corretto posizionamento tramite RM post operatoria. Come *outcome* primario è stato utilizzato un punteggio composito per la valutazione di deambulazione, *freezing* della marcia e durata degli episodi di *freezing*. A un anno di follow up, è stata osservata una riduzione del numero di cadute correlate a *freezing* e una riduzione della durata degli episodi di *freezing* in fase *off*. Non sono state osservate variazioni significative nelle altre misure di *outcome* primari. L'analisi dei risultati nei singoli pazienti ha evidenziato un netto miglioramento di tutti i parametri di deambulazione in un paziente, un miglioramento moderato in quattro pazienti e un peggioramento in un paziente. Non sono stati riportati eventi avversi gravi. In conclusione, sebbene la stimolazione a bassa frequenza sembri migliorare il *freezing* della marcia in alcuni soggetti, i risultati dello studio non risultano comunque soddisfacenti.

3

Lo studio in doppio-cieco di Moro et al<sup>20</sup> valuta l'efficacia della stimolazione unilaterale del nucleo peduncolopontino (PPN) nel ridurre le cadute. Lo studio include sei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata e alterazioni della deambulazione e stabilità posturale. Non sono state osservate differenze significative nei punteggi UPDRS III a stimolatore spento e acceso e rispetto alla fase pre operatoria a tre e a 12 mesi di follow up. I pazienti hanno riportato un minor numero di cadute sia in fase *on* sia in fase *off* a tre e 12 mesi di stimolazione continua. I risultati suggeriscono che la stimolazione unilaterale del nucleo peduncolopontino potrebbe essere efficace nel prevenire le cadute in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata, sebbene siano necessari ulteriori studi per verificare l'efficacia di questa procedura.

3

## Sintesi delle prove

In generale le prove a favore di una maggiore efficacia della stimolazione di un *target* rispetto ad altri (STN, GPI, VIM, PPN) non sono univoche e tali da permettere una raccomandazione conclusiva. Tuttavia, sebbene la stimolazione del globo pallido interno e del nucleo subtalamico siano state introdotte quasi simultaneamente, il numero di studi che documentano l'*outcome* a lungo termine (maggiore di cinque anni) è maggiore per il nucleo subtalamico rispetto al globo pallido.

## Raccomandazione

**B** Sulla base delle prove disponibili provenienti da follow up >5 anni non è possibile definire come maggiormente efficace il *target* del nucleo subtalamico rispetto al globo pallido. Per quanto riguarda il nucleo peduncolo pontino non vi sono invece studi con un lungo follow up. Inoltre le prove per questo *target* non provengono da studi controllati e i risultati sull'efficacia non sono sempre coerenti per gli *outcome* indicati. Per quanto riguarda il nucleo ventrale intermedio del talamo le prove disponibili documentano un'efficacia sul tremore, ma non sulle altre caratteristiche di malattia.

## Raccomandazioni per la ricerca

Sulla base delle prove disponibili sul profilo rischio-beneficio delle due tecniche di DBS-STN e DBS-GPI, sono necessari ulteriori studi con particolare attenzione verso gli aspetti cognitivi ed emotivo comportamentali. Infatti, nei recenti studi di Odekerken<sup>16</sup> e Weaver<sup>17</sup> emerge una superiorità della DBS-STN nel migliorare i sintomi motori, ma non è chiaro se le due tecniche abbiano effetti simili sui disturbi cognitivi ed emotivo-comportamentali.

## Bibliografia

- Anderson VC et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 554-60.
- Coban A et al. Comparison of unilateral pallidotomy and subthalamicotomy findings in advanced idiopathic Parkinson's disease. *Brit J Neurosurg* 2009; 23: 23-9.
- de Bie RM et al. Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet* 1999; 354: 1665-9.
- Deli G et al. Comparison of the efficacy of unipolar and bipolar electrode configuration during subthalamic deep brain stimulation. *Park Rel Disord* 2011; 17: 50-4.
- Favre J et al. Outcome of unilateral and bilateral pallidotomy for Parkinson's disease: patient assessment. *Neurosurgery* 2000; 46: 344-53.
- Follett KA et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2010; 362: 2077-91.
- Krack P et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: 451-7.
- Limousin P et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinsonian's disease. *New Engl J Med* 1998; 339: 1105-111.
- Moro E et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 578-586.
- Okun MS et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol* 2009; 65: 586-95.
- Palur RS et al. A metaanalysis comparing the results of pallidotomy performed using microelectrode recording or macroelectrode stimulation. *J Neurosurg* 2002; 96: 1058-62.
- Plaha P et al. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain* 2006; 129: 1732-47.
- Rodrigues JP et al. Globus pallidus stimulation in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 208-215.
- Slowinski JL et al. Unilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson disease. *J Neurosurg* 2007; 106: 626-32.
- Volkman J et al. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology* 2001; 56: 548-51.
- Odekerken VJ et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 37-44.
- Weaver FM et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* 2012; 79: 55-65.
- Rodriguez-Oroz MC et al. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 1718-28.
- Ferraye MU et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133: 205-14.
- Moro E et al. Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133: 215-24

• **Quesito 31 (nuovo)** • Esistono indicazioni specifiche per il follow up dei pazienti sottoposti a terapia chirurgica?

## Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	609
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	38
Studi inclusi e valutati	24

## Analisi delle prove

Studio pilota *open label*<sup>1</sup> che valuta l'efficacia della subtalamiotomia bilaterale in 18 pazienti con malattia di Parkinson avanzata (criteri UKBB). In sette pazienti (gruppo I) l'intervento è stato effettuato in due tempi (unilaterale e successivamente controlaterale dopo 12-24 mesi). La durata della malattia era in media di 11,8 (7-18) anni, l'età media di 59,6 (53-69) anni. In 11 pazienti l'intervento è stato bilaterale simultaneo (gruppo II). I pazienti del gruppo I hanno ricevuto una prima lesione in una traccia singola con un elettrodo 4 mm (volume stimato della lesione: 30-50 mm<sup>3</sup>). Gli altri attraverso due diverse tracce con un elettrodo 2 mm (volume stimato della lesione: 50-70 mm<sup>3</sup>). Nella maggior parte dei casi la lesione si estende sopra la zona incerta. Il follow up è stato ≥3 anni (range 3-6 anni). Le valutazioni sono state effettuate da una a quattro settimane prima dell'intervento e dopo questo a uno e sei mesi durante il primo anno, e poi con cadenza annuale. Come *endpoint* primario sono state considerate le modificazioni UPDRS-III in *off* dopo tre anni dall'intervento a confronto con UPDRS-III in *off* pre intervento. Altri *endpoint* sono stati i *subscore* UPDRS in *off* (bradicinesia, rigidità, tremore, marcia, stabilità posturale in *off*) e UPDRS-III in *on*, le variazioni nella versione rivista della scala di discinesia CAPIT, UPDRS-II in *on* e *off*, le modificazioni di una batteria di test neuropsicologici a un anno (MMSE, Wechsler Adult Intelligence Scale-WAIS, Mattis Dementia Rating Scale-MDRS, Frontal Assessment Battery-FAB, Wisconsin Card Sorting Test-WCST, fluenza fonemica e di categoria, Rey Figure Test, Neuropsychiatric Inventory-NPI e Hamilton Depression Scale).

Rispetto a *baseline* la subtalamiotomia bilaterale ha indotto una significativa riduzione dell'*off* (49,5%) e dell'*on* (35,5%) a UPDRS ( $p < 0,001$ ). Anche l'esame in cieco dei videotape a due anni dall'intervento ha mostrato un significativo miglioramento in tutti i segni cardinali della malattia, così come confermato dai punteggi ADL sulle attività della vita quotidiana ( $p < 0,01$ ). Le discinesie si sono ridotte del 50% ( $p < 0,01$ ) e la dose equivalente di L-dopa si è ridotta del 47% rispetto a *baseline* ( $p < 0,0001$ ). In tre pazienti le discinesie si riducono gradualmente nei successivi tre-sei mesi. Tre pazienti hanno una grave e persistente disartria e in due di questi sono presenti gravi discinesie. Non si rileva alcun paziente con un deficit cognitivo permanente. Il beneficio motorio persiste a tre-sei anni.

2-

Uno studio di coorte *open label*<sup>2</sup> ha valutato l'efficacia terapeutica della lesione stereotattica termocoagulativa del nucleo subtalamico unilaterale sui sintomi motori nella malattia di Parkinson al follow up di 36 mesi. Sono stati inclusi 89 pazienti con malattia di Parkinson: su 89 pazienti trattati, 68 sono stati valutabili a 12 mesi, 36 a 24 mesi e 25 a 36 mesi. L'*endpoint* primario è stato il cambiamento dell'UPDRS-III in *off* a tre anni di follow up rispetto al basale. Altre misure di *outcome* sono state: UPDRS-II, UPDRS-III in *on*, CAPIT Dyskinesia Score effettuati in *off* praticamente definito e in *on* effettuati in basale, t12, t24, t36; dose equivalente di L-dopa (LED). È stata inoltre eseguita una batteria di test neuropsicologici (Rey-Osterreich test, Frontal Assessment Battery-FAB, test di fluenza verbale, Hamilton Depression Scale) in basale, a 12 e 24 mesi. I *subscore* UPDRS-III erano significativamente più bassi sia in *off* sia in *on* controlateralmente alla lesione, tranne in *on* a 36 mesi di follow up. I segni assiali e quelli ipsilaterali alla lesione progredivano nel corso del follow up. La dose equivalente di L-dopa diminuiva di 45%, 36% e 28% a 12, 24 e 36 mesi di follow up. Gli effetti collaterali sono stati emicorea-emiballismo in 14 pazienti

(15%) che hanno richiesto la pallidotomia in otto. Questi 14 pazienti avevano punteggi più alti per le discinesie prima della chirurgia. Il principale limite dello studio appare essere l'alto numero di perdite al follow up, mentre la sua validità dipende dall'ampio campione considerato.

Uno studio ha confrontato a lungo-termine<sup>3</sup> efficacia ed effetti avversi della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale (DBS-STN) con l'infusione continua di apomorfina (CSAI) in pazienti con malattia di Parkinson avanzata. Il follow up è stato di cinque anni.

Sono stati inclusi 25 pazienti con malattia di Parkinson selezionati in base al CAPSIT-Apo (n=12; 7 su 12 maschi, età di esordio della malattia: 49±11 anni, età al momento dell'infusione: 58±12 anni). L'infusione sottocutanea di apomorfina veniva interrotta la notte. Il dosaggio di infusione andava da 70 a 112,5 mg, con una dose media di 83,4 mg (DS±19,2 in tempo medio di infusione 14ore/di). Come misure di *outcome* sono stati considerati: UPDRS motorio in *off* e *on* (dopo l'intervento sempre con stimolatore acceso; dopo infusione 90 min dopo accensione Apo); *Item 32* e *33* di UPDRS-IV; test neuropsicologici: MMSE, HAMD-17, MPI in entrambi i gruppi; California Verbal Learning Test e Corsi Block Tapping Span test solo nel gruppo assegnato all'apomorfina; Fluenze verbali, Matrici di Raven e Paired Word Learning solo nel gruppo assegnato alla neurostimolazione cerebrale profonda. Nel gruppo assegnato all'apomorfina solo due pazienti hanno raggiunto i cinque anni di follow up (tre sono deceduti, cinque hanno interrotto la terapia entro i quattro anni di follow up, di cui due nel primo anno). Due dei pazienti che hanno interrotto l'apomorfina sono stati avviati a STN DBS. Cause dell'interruzione sono state: controllo motorio insufficiente (n=2), discinesie gravi (n=1), panniculite (n=2). Nel gruppo assegnato alla neurostimolazione profonda si è verificata una perdita al follow up per trasferimento in area lontana dall'ospedale e un paziente con infezione dell'elettrodo è stato re-impiantato. Il tempo medio in infusione con apomorfina è stato di 30 mesi. Il punteggio UPDRS-III in *on* era comparabile fra i due gruppi di trattamento al *baseline*, a un anno e all'ultimo follow up. Gli *item 32* e *33* dell'UPDRS-IV per le discinesie non si sono modificati nel gruppo con apomorfina e sono migliorati di 80% (*item 32*) e 83% (*item 33*) nel gruppo sottoposto a neurostimolazione. In sei pazienti sottoposti a neurostimolazione si è verificata una completa scomparsa delle discinesie (*item 32* e *33*=0). Il tempo in *off* si è ridotto del 49% nel gruppo con infusione di apomorfina e del 91% in nel gruppo con neurostimolazione (p<0,01). I test neuropsicologici sono risultati invariati al follow up nel gruppo apomorfina (n=8). Nel gruppo DBS (n=12) si è verificato un peggioramento di fluenza di categoria e NPI a uno e cinque anni di follow up. Il dato NPI si spiega col peggioramento di apatia, ansia e depressione in quattro pazienti. Il LED diminuisce a uno e cinque anni di follow up nel gruppo DBS e all'ultimo follow up nel gruppo apomorfina. Limite dello studio è che i pazienti non erano consecutivi ma selezionati. Inoltre il campione, già piccolo, ha subito molte perdite al follow up e il confronto non è allo stesso tempo. Il tempo di *off* infine è stato valutato solo dall'*item 39* di UPDRS-IV.

Uno studio prospettico<sup>4</sup> ha valutato a lungo termine, con un follow up minimo a tre anni il profilo cognitivo e l'incidenza di demenza in pazienti con malattia di Parkinson trattati con stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (DBS STN) bilaterale. Sono stati inclusi 57 pazienti (36 maschi, 21 femmine; età 63,8±8 anni; durata della

malattia:  $15,7 \pm 5$  anni). Criteri d'inclusione sono stati i criteri UKBB, fluttuazioni motorie e discinesie non trattabili, assenza di segni atipici, miglioramento del 25% di UPDRS-III al test alla L-dopa. Criteri di esclusione sono stati malattie psichiatriche, depressione grave (MADRS > 19), controindicazioni mediche alla chirurgia, demenza secondo i criteri DSM-IV oppure grave deficit cognitivo (punteggio sotto il 5° percentile della popolazione normale in due o più test). Sono state effettuate valutazioni cliniche prima e dopo l'intervento (a 3, 6, 12, 18, 24, e 36 mesi, e successivamente una volta l'anno) nella condizione *on* farmacologica con stimolatore acceso. Come misure cliniche di *outcome* sono stati considerati: dose equivalente di L-dopa, UPDRS per le allucinazioni (<1=assenza di allucinazioni e >1=presenza di allucinazioni), Hamilton Anxiety Rating Scales (HARS), Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Sono state inoltre effettuate valutazioni neuropsicologiche a sei mesi e tre anni. Per ogni test è stato calcolato un Cognitive Index (CI) che è la somma dei punteggi di categoria da 0 a 3 ottenuti in ogni test (0 per una *performance* normale- 3 per un grave deficit) in base alla distribuzione percentile dei punteggi. Sono stati eseguiti i seguenti test neuropsicologici: per il linguaggio, Animal Stroop I e II e Boston Naming Test; per le funzioni prassiche, test di copia delle quattro figure e pantomima dell'uso di quattro oggetti; per la percezione visiva, discriminazione di quattro figure sovrapposte (Poppel-Reuter), riconoscimento di quattro volti celebri, segnare la localizzazione di cinque città sulla mappa della Svizzera; per il calcolo, quattro operazioni mentali elementari e un moltiplicazione scritta. I pazienti sono inoltre stati sottoposti: per la memoria a Digit Span in avanti e indietro e al Rey's auditory-verbal learning test; per le funzioni esecutive ai test di fluenza verbale e di categoria; per la fluenza non verbale al disegno di tre figure differenti, Stroop part III, Visual antisaccades, TMT parte B, sequenza grafica di Luria; per l'attenzione a TMT parte A (time scored) e a Code subtest della WAIS-III; per il ragionamento al Similarities *subtest* della WAIS-III e al Piaget's reasoning task. Sono state segnalate quattro perdite al follow up a sei mesi, che ha quindi riguardato 53 pazienti, successivamente rivalutati a tre anni. Al follow up a tre anni i pazienti valutati sono stati 50 (sette pazienti persi, di cui cinque deceduti). Il *drop out* a tre anni è stato del 13,7%. I test neuropsicologici a sei mesi hanno mostrato un peggioramento di tutte le funzioni esecutive, nella codificazione e nel ricordo in ordine libero (*free recall*) nei 48 pazienti non dementi ( $6,2 \pm 5,0$ ;  $7,3 \pm 5,2$ ;  $p < 0,05$ ). Il dato più significativo è quello relativo alla fluenza ( $1,7 \pm 2,1$  e  $2,6 \pm 2,2$ ;  $p < 0,05$ ). Si è registrato un peggioramento in tutti i test nei cinque pazienti dementi, specie nei domini della memoria (*global memory score*:  $1,8 \pm 1,3$ ;  $7,4 \pm 4,2$ ;  $p < 0,05$ ). Nei test neuropsicologici a tre anni tutti i pazienti ( $n=50$ ) peggiorano in tutti i domini cognitivi, soprattutto nel punteggio globale di memoria ( $p < 0,01$ ) a causa del peggioramento di *digit span* inverso e del processo di codificazione; inibizione ( $p < 0,01$ ), attenzione ( $p < 0,05$ ) e prassia costruttiva ( $p < 0,05$ ). A tre anni 24,5% dei pazienti dementi ( $n=14$ ) incidenza di 89 su 1000 per anno da *baseline*: peggiorano tutte le funzioni cognitive ( $p < 0,05$ -  $p < 0,01$ ) a eccezione di linguaggio, *digit span* in avanti e calcolo. Nei pazienti non dementi ( $n=36$ ) le funzioni cognitive risultano comparabili al *baseline*, con l'eccezione dell'inibizione ( $3,2 \pm 2,7$ ;  $4,6 \pm 3,3$ ;  $P < 0,05$ ). I pazienti che sviluppavano demenza (PDD) sono comparabili al *baseline* per tutte le variabili cliniche, psichiatriche e neuropsichiatriche a eccezione di: un'età più avanzata ( $69,2 \pm 5,8$  anni; l'86% dei pazienti con demenza aveva un'età > 65 anni), allucinazioni (presenti nei PDD): 5 su 14 PDD avevano allucinazioni al *baseline*, peggiori funzioni



esecutive in inibizione e *initiation*, peggior calcolo. Tuttavia in tali punteggi vi era una notevole sovrapposizione fra pazienti con demenza o no per cui non si possono considerare affidabili fattori predittivi di demenza. I risultati si interpretano alla luce dell'età media dei pazienti sottoposti a DBS che è avanzata, il che è un fattore di rischio per demenza, e degli altri fattori che predicono demenza nei pazienti parkinsoniani trattati farmacologicamente. Nello studio la valutazione neuropsicologica è accurata. Un limite è che non è ben esplorato il dominio visuo-spaziale. A sei mesi di follow up, 5/57 pazienti erano dementi secondo DSM IV (8,7%). A tre anni erano dementi 14/57 pazienti (24,5%).

Uno studio longitudinale<sup>5</sup> ha valutato l'eventuale aumento di peso in pazienti con malattia di Parkinson dopo follow up medio di 16 mesi da stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale. Per l'intervento sono stati utilizzati i criteri di selezione CAPSIT, mentre criteri di esclusione sono stati la presenza di diabete e malattie tiroidee. Lo studio ha incluso 22 pazienti parkinsoniani (età 60,5±1,4 anni, 15 uomini, 7 donne, con durata media della malattia = 9,8±0,6 anni). La valutazione del peso corporeo e la composizione della massa corporea sono state effettuate tramite *dual x ray absorption* (DEXA), prima dell'intervento, dopo tre mesi e sino a due anni (media del follow up=16 mesi). Come misure di *outcome* sono stati considerati: UPDRS totale, peso corporeo, indice di massa corporea (BMI), massa libera grassa. Tempo di studio: a un mese (M1) e tre mesi (M3) dopo la DBS. 15 pazienti sono stati valutati a un anno dopo l'intervento, sette pazienti sono stati valutati a due anni. Media valutazione=16 mesi (M16). Per la definizione di sovrappeso e obesità sono stati considerati i seguenti valori di BMI: peso normale BMI=18-25; sovrappeso BMI=25-30; obesità BMI>30. Otto pazienti sono stati persi al follow up a un anno, 15 a quello a tre anni. Subito dopo la chirurgia il 50% dei pazienti è risultato sovrappeso. A tre mesi dall'intervento il 68% dei pazienti era sovrappeso oppure obeso. A sedici mesi tale percentuale era salita all'82% (p<0,001). Negli uomini l'incremento di BMI è stato pari a 1,14 (DS 0,23) a tre mesi e a 2,02 (DS 0,36) a 16 mesi. Nelle donne l'incremento di BMI è stato di 1,04 (DS 0,30) a tre mesi e di 2,11 (DS 0,49) a 16. L'aumento di peso è stato causato da aumento della massa grassa sia negli uomini sia nelle donne. Il miglioramento dell'UPDRS dopo la neurostimolazione correlava negativamente con l'aumento del BMI (r=0,56; p=0,01), dato evidente solo nella figura 3, ma che non è stato commentato nei risultati e che non compare nell'*abstract*.

Uno studio prospettico<sup>6</sup> ha valutato dal punto di vista motorio e cognitivo pazienti con malattia di Parkinson trattati con stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale e osservati per otto anni. Sono stati inclusi 32 pazienti con malattia di Parkinson selezionati con CAPSIT e sottoposti a intervento tra il 1996 e il 2001. Di questi, 20 hanno completato gli otto anni di follow up (12 maschi, 8 femmine). Al momento dell'intervento l'età era di 56,9±7,2 anni mentre la durata di malattia era di 13,7±4,8 anni. Il follow up medio è stato di 96±3,1 mesi. Non è specificato uso di *microelectrodes recording* (MER) né l'esecuzione di una risonanza magnetica post operatoria.

La valutazione è stata effettuata in *baseline* prima dell'intervento, a sei mesi e a uno, tre, cinque, sei e otto anni dopo la DBS. Valutazione nell'*off* praticamente definito e nel *best on* (dopo dose standard di L-dopa +50%). Nel post operatorio la valutazione è stata effettuata con lo stimolatore acceso in *on* e *off* farmacologico. Le misure di *outcome* sono state UPDRS motorio, *subscore* per bradicinesia, *subscore* assiali, LED. I test neuropsicologici ef-

2-

2+



fettuati prima dell'intervento, dopo cinque e otto anni, sono stati: MMSE, test di memoria a breve termine spaziale (*Corsi block-tapping test forward and backward*) e verbale (*Digit span forward and backward*), memoria episodica verbale (Rey's Auditory Verbal Learning Test-RAVLT), ragionamento astratto (Matrici progressive di Raven PM 47), fluenza fonologica verbale, *Modified Wisconsin Card Sorting Test*, (MWCST) per le funzioni frontali (flessibilità cognitive). Per l'umore (basale e dopo otto anni) sono state utilizzate la *Zung's Self-rating Depression Scale* e la *Self-rating Anxiety Scale*. Una valutazione neuropatologica è stata effettuata in un paziente. Dei 32 pazienti inizialmente operati tre sono deceduti per cause non correlate all'intervento, due non hanno effettuato il follow up per motivi logistici, tre hanno interrotto lo studio per infezione e rimozione dell'elettrodo, quattro hanno effettuato una valutazione motoria a otto anni ma non una valutazione cognitiva. A stimolatore acceso l'UPDRS motorio a cinque anni è risultato del 55,5% meglio del basale ( $p < 0,001$ ), mentre a otto anni è risultato 39% meglio del basale ( $p < 0,001$ ; - 16,5% rispetto alla valutazione a cinque anni,  $p < 0,01$ ). L'effetto si è dimostrato differente sulle varie caratteristiche motorie, anche se sono migliorati tutti gli elementi tranne l'eloquio. Dopo otto anni è peggiorata la stabilità posturale ( $p < 0,05$ ). Cinque anni dopo l'intervento, nel 45% dei pazienti si è osservato un peggioramento della deambulazione (punteggio per la marcia  $\geq 2$ ). L'UPDRS-II a stimolatore acceso e in fase *on* della terapia è risultato a cinque anni migliore del 20,8% rispetto al basale, un valore statisticamente non significativo. A otto anni di follow up, l'UPDRS-II era peggiorato del 56,6% rispetto al basale ( $p < 0,01$ ). La dose equivalente di L-dopa si è ridotta del 58,2% a cinque anni e del 60,3% a otto anni. Per quanto riguarda la valutazione cognitiva sono disponibili i dati di 16 pazienti a otto anni dall'intervento. Non sono stati inclusi i dati di un paziente che ha sviluppato demenza dopo cinque anni dall'operazione. Negli altri si è osservato un evidente declino nella fluenza verbale a cinque e otto anni di follow up, con un lieve declino nelle prove di ragionamento astratto, di memoria episodica e di funzioni esecutive; nei pazienti con peggioramento delle funzioni esecutive (MWCST) vi era anche peggioramento della stabilità posturale a distanza di otto anni; dopo lo stesso intervallo di tempo dall'intervento nei pazienti con peggioramento del *digit span forward* vi era peggioramento della deambulazione. L'analisi dei dati individuali ha mostrato che in 13 dei 17 pazienti il declino cognitivo a otto anni dall'intervento era lieve. Dopo lo stesso periodo, in relazione a varie variabili (RPM 47, MWCST, *letter verbal fluency*, ricordo immediato e ritardato del RAVLT, *digit span forward*), la percentuale di pazienti con punteggio ridotto è stata chiaramente maggiore di quelli rimasti stabili o che hanno migliorato. Fattori predittivi per un peggioramento della deambulazione a otto anni sono stati: peggiori punteggi in *off* per la deambulazione al *baseline* ( $p < 0,05$ ), maggiore quantità di farmaci dopaminergici ( $p < 0,05$  sino a un anno,  $p < 0,01$  da tre anni in poi), maggiore quantità di energia nel primo anno di stimolazione, peggiori punteggi al RAVLT a 5 anni ( $p < 0,05$ ), maggiori perseverazioni motorie al WCST a cinque anni ( $p < 0,05$ ). Fattori predittivi per un peggioramento dell'equilibrio a otto anni sono stati punteggi peggiori all'item "stabilità posturale" in *off* e *on* al basale. La dose equivalente di L-dopa pre-operatoria si è ridotta del 58,2% a cinque anni e del 60,3% a otto anni. A otto anni dall'intervento due pazienti non assumevano nessun farmaco dopaminergico, cinque pazienti assumevano solo agonisti della dopamina e un paziente solo L-dopa. Per quanto riguarda la programmazione della neurostimolazione, tra i

5 e 8 anni i pazienti hanno ricevuto una media di  $9,2 \pm 5,2$  cambi di *setting*, per lo più del voltaggio. Tra gli effetti collaterali, i più frequenti sono risultati l'ipofonia (in nove pazienti) e la disartria (in sette). Molti pazienti hanno presentato distonie per lo più craniali. Un aumento di peso si è osservato in tutti i pazienti, patologico in sette. Il peso totale medio precedente all'intervento era di  $66,2 \pm 13,5$  kg, dopo otto anni  $75,1 \pm 14,6$  kg ( $p < 0,001$ ). Lo studio dimostra l'efficacia della neurostimolazione a otto anni sulle caratteristiche motorie e la sicurezza su quelle cognitive. Dimostra che i segni assiali progrediscono nonostante l'intervento e che ciò impatta sullo stato funzionale a otto anni. La valutazione dei segni motori e cognitivi appare rigorosa, tenendo conto dei parametri elettrici e delle sessioni di riprogrammazione. Tra i punti di forza dello studio si segnala il lungo follow up, tra i suoi limiti l'esiguità del campione e la mancanza di una valutazione approfondita dei disturbi comportamentali.

Uno studio<sup>7</sup> ha valutato efficacia e sicurezza a lungo termine della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico in malattia di Parkinson avanzata. Sono stati selezionati con CAPSIT per l'intervento 42 pazienti parkinsoniani. Il totale del campione analizzato dopo *drop out* è stato di 23 pazienti (17 maschi, 6 femmine), con un'età media al momento dell'intervento di  $55,1 \pm 7,2$  (42–65). L'età media d'esordio della malattia era di  $42,1 \pm 7,5$  (30,2–57) anni, la durata media della malattia era di  $12,9 \pm 3,2$  (7,9–19) anni. La dose media equivalente di L-dopa prima dell'intervento era di  $1188 \pm 465$  mg (300–2050). La chirurgia è stata effettuata con *microelectrodes recording* (MER). È stata eseguita una RM dell'encefalo post operatoria per controllare la posizione degli elettrodi. Per quanto riguarda gli *outcome* sono stati misurati: UPDRS I-IV in *on* e *off* farmacologico prima dell'intervento e, dopo questo, nelle quattro possibili combinazioni di *on* e *off* della terapia a stimolatore acceso o spento; Beck Depression Inventory; Mattis Dementia Rating Scale. Nel corso dello studio si sono verificati 19 *drop out*. Cinque pazienti sono deceduti (uno per polmonite nel primo anno; uno, complicato da demenza, dopo due anni; uno per suicidio dopo sei mesi dall'intervento; uno per complicanze di artrite reumatoide; uno per infarto miocardio. Un paziente è stato perso al follow up per carcinoma epatico. Uno ha rifiutato la stimolazione per disartria indotta dalla DBS. Dieci pazienti sono stati persi al follow up per motivi logistici. Un altro ha avuto una rimozione dell'elettrodo e uno ha subito un'a-fasia post-emorragia durante la chirurgia. L'UPRS motorio è stato ridotto del 55% dalla neurostimolazione rispetto al basale in *off*. Tremore, rigidità, bradicinesia, stabilità posturale e deambulazione miglioravano rispettivamente del 74% ( $p=0,001$ ), 66% ( $p<0,001$ ), 59% ( $p<0,001$ ), 17% (n.s.) e 37% ( $p=0,003$ ). L'eloquio non migliorava a un anno e peggiorava fra uno e cinque anni ( $p=0,016$ ). L'UPDRS-II in *off* ridotto del 57% a un anno ( $p<0,0001$ ) e del 38% a cinque anni ( $p=0,0001$ ). L'UPDRS-II in *on* aumentava a uno e cinque anni rispetto a prima dell'intervento ( $p=0,003$  e  $p=0,0002$ , rispettivamente) e anche fra il primo e il quinto anno ( $p=0,008$ ). Fluttuazioni motorie e discinesie si sono ridotte rispettivamente dell'85% ( $p<0,0001$ ) e del 60% ( $p=0,0001$ ), a uno e cinque anni dopo l'intervento. La dose equivalente media di L-dopa si è ridotta del 54,4% dopo neurostimolazione. La Mattis Dementia Rating Scale è rimasta imm modificata a cinque anni. La media ( $\pm$ SD) dei parametri di stimolazione a cinque anni è stata:  $3,85 (\pm 4,41)$  V,  $67,8 (\pm 13,32)$   $\mu$ s,  $139,1 (\pm 23,3)$  Hz. Il range di frequenza è stato=60–185 Hz. Tra gli effetti collaterali si segnalano due emorragie cerebrali, tre infezioni del dispositivo, due flebiti, una embolia polmonare,

2+

due casi in cui è stato necessario il riposizionamento negli elettrodi. Si sono inoltre verificate disartria nel 56% dei casi, depressione nel 39%, aprassia delle palpebre nel 30,4%, apatia nel 4,3%. Lo studio conferma l'efficacia a lungo termine della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico e sottolinea che l'intervento non previene comunque la progressione della malattia con sviluppo di segni assiali. Tra gli aspetti di maggiore qualità dello studio si segnala il lungo follow up (cinque anni), mentre tra i suoi limiti c'è il fatto di aver valutato solo l'UPDRS e nessun'altra componente motoria e non motoria con scale più specifiche. L'analisi cognitiva inoltre non appare approfondita.

2+

Uno studio<sup>8</sup> ha valutato l'effetto della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale su umore e funzione psicosociale in tre anni di follow up. Sono stati inclusi 33 pazienti con malattia di Parkinson (22 maschi, 11 femmine) sottoposti all'intervento, 27 dei quali hanno completato lo studio. L'età media era di 60,15±7,88 anni, la scolarità 11,09±2,61 anni, mentre per quanto riguarda lo stato lavorativo la distribuzione tra occupati/pensionati/casalinghe era rispettivamente di 3/27/3. La durata media della malattia era 13,52±4,82 anni, Hoehn and Yahr stage: 3,76±0,56), MMSE: 27,85±1,37. La valutazione è stata effettuata prima dell'intervento e dopo tre, sei, 12 e 36 mesi. Sono state effettuate valutazioni cliniche con UPDRS, Profile of Mood Scale (POMS), Visual Analogue Scale for Well-being (VAS), Beck Depression Inventory (BDI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI-X1/STAI-X2), Self-Report Symptom Inventory 90 Items-Revised (SCL-90-R) e Sickness Impact Profile (SIP). Per l'analisi i pazienti sono stati divisi in quattro gruppi in base a valori basali: gruppo 1-2 (alto livello di stress, basso benessere), gruppo 3-4 (stress minore, miglior benessere). I quattro gruppi non differivano per età, durata di malattia e scolarità, solo il punteggio del MMSE è risultato più basso nel gruppo 2. Si sono verificate sei perdite al follow up: tre pazienti sono deceduti, per cause non correlate all'intervento, uno ha sviluppato demenza, due hanno revocato il consenso per lo studio. L'analisi discriminante per gruppi ha dimostrato che a uno e tre anni dopo l'intervento i quattro gruppi rimangono distinti. L'umore (BDI, Well Being VAS, STAI, SCL-90-R) migliora a un anno e poi ritorna ai livelli basali a tre anni, tranne i punteggi della scala POMS che tendono a peggiorare. Il funzionamento psicosociale migliora a un anno e ritorna ai valori basali a tre anni. I profili psicosociali discriminano i pazienti prima di essere sottoposti a neurostimolazione. Tale dato è importante per definire chi dopo la chirurgia avrà bisogno di supporto psicologico. L'originalità dello studio sta nell'aver analizzato la funzione psicosociale. I suoi limiti nel fatto che la maggior parte delle scale è auto-somministrata. Si tratta inoltre di scale molto lunghe. Si pongono quindi problemi di riproducibilità. Mancano infine analisi che tengano conto della durata della malattia e dell'età al tempo dell'intervento.

2-

Uno studio prospettico<sup>9</sup> a cinque anni ha valutato gli effetti della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale con chirurgia effettuata con *microelettrodes recording* (MER). È stata inoltre effettuata una RM encefalo post-operatoria per controllare la posizione degli elettrodi. Sono stati inclusi 49 pazienti (maschi 24, femmine 25) con malattia di Parkinson selezionati per l'intervento col CAPSIT. L'età media era di 55±7,5 (34-68) anni, la durata di malattia: 14,6±5 anni, la dose di L-dopa (mg/dì): 1100±567. I pazienti in terapia con agonisti della dopamina erano 43, la dose media equivalente di L-dopa (LED) (mg/dì): 1409±605. Le valutazioni sono state effettuate al *baseline* e a uno,

tre e cinque anni dopo l'intervento. Le misure di *outcome* sono state: UPDRS-III in *off* praticamente definito, in *on* (dopo dose mattutina + 50%), con lo stimolatore acceso in fase *on* e *off* farmacologica; UPDRS-II in *on* e *off* di farmaci e stimolatore (dopo l'intervento), Schwab and England scale, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Lobe Function Score (max=50), BDI. Sono state valutate l'apatia (secondo la definizione di Marin) e la demenza (secondo DSM-IV). Il punteggio UPDRS con lo stimolatore acceso e in *off* farmacologico è migliorato del 66% a un anno, del 59% a tre anni e del 54% a cinque anni. Dopo cinque anni, i punteggi per tremore, rigidità, bradicinesia sono migliorati rispettivamente del 75%, 71% e 49%. Il punteggio relativo al linguaggio è migliorato a un anno dall'intervento per poi ritornare ai livelli basali dopo cinque anni. Il punteggio UPDRS-II con lo stimolatore acceso e in *off* farmacologico è migliorato del 66% a un anno, del 51% a tre anni e del 49% a cinque anni. La Schwab and England Scale in *off* farmacologico è risultata 30% al basale vs 73% a cinque anni. La distonia in fase *off* farmacologico si è presentata al *baseline*, dopo un anno e dopo cinque anni rispettivamente nel 71%, 19% e 33% dei pazienti. In *on* farmacologico e stimolatore acceso il punteggio per acinesia ( $p<0,001$ ), eloquio ( $p<0,001$ ), stabilità posturale ( $p<0,001$ ) e marcia ( $p=0,04$ ) peggioravano a cinque anni. L'UPDRS-II in *on* farmacologico e il valore relativo al *freezing* della marcia peggioravano dopo cinque anni ( $P<0,001$ ). Le discinesie risultavano ridotte in durata del 71% e in disabilità del 58%. La BDI era immodificata ( $p=0,88$ ), così come il punteggio della Mattis Dementia Rating Scale, passata da  $136\pm 10$  (basale) a  $131\pm 18$  (a cinque anni) ( $p=0,07$ ). La funzione del lobo frontale risultava peggiore a cinque anni ( $p=0,03$ ):  $40,4\pm 9,2$  (basale),  $37,3\pm 11,2$  (cinque anni). Si è segnalata demenza in tre pazienti. La dose equivalente media di L-dopa si è ridotta da  $1.409\pm 605$  mg (basale) a  $584\pm 366$  mg (dopo un anno),  $526\pm 328$  mg (a tre anni),  $518\pm 333$  mg (a cinque anni) ( $p<0,001$ , per analisi di varianza). A cinque anni, 11 pazienti non prendevano L-dopa e tre pazienti non assumevano nessuna terapia. Per quanto riguarda i parametri di stimolazione, dopo il primo anno non si modificava significativamente il voltaggio (a un anno,  $2,8\pm 0,6$  V; a cinque anni,  $3,1\pm 0,4$  V;  $p=0,007$ , statisticamente non significativo con le correzioni di Bonferroni), la frequenza (un anno,  $143\pm 19$  Hz; cinque anni,  $145\pm 19$  Hz), né la durata dello stimolo (a un anno,  $61\pm 6$   $\mu$ sec; a cinque anni,  $64\pm 12$   $\mu$ sec). Si effettuava stimolazione monopolare nel 90% dei pazienti a uno e cinque anni. Si sono verificate sette perdite al follow up a cinque anni: tre pazienti deceduti e quattro persi al follow up per altre cause. Tra gli effetti collaterali si segnala un paziente deceduto per allettamento dopo emorragia cerebrale durante l'intervento, uno per suicidio sei mesi dopo l'intervento e uno per infarto del miocardio. In due casi si è sviluppata demenza e in 12 (24%) un delirio transitorio post-operatorio. Sempre nel post operatorio si è anche verificata ipomania nell'8% dei pazienti. Apatia è risultata permanente in cinque pazienti. Un paziente ha richiesto il riposizionamento dello stimolatore per infezione dopo cinque anni. Al follow up a cinque anni otto pazienti (19%) presentavano aprassia palpebre. Un aumento di peso si è verificato in 39 pazienti (di 4 kg in media; di 16 kg al massimo). Si tratta del primo articolo che ha preso in considerazione un lungo follow up, con un'analisi motoria e cognitiva dettagliata e un campione numeroso per un follow up così lungo. Limite del lavoro è la mancata valutazione della qualità di vita.

Uno studio multicentrico che ha coinvolto otto centri ha condotto un follow up di quattro anni su efficacia e sicurezza della stimolazione cerebrale profonda del nucleo

subtalamico o del globo pallido interno<sup>10</sup>. Sono stati seguiti 69 pazienti con malattia di Parkinson sottoposti a stimolazione del subtalamo (STN, n=49) o del globo pallido (GPI, n=20). Sono state effettuate valutazioni al *baseline*, a un anno e tre-quattro anni dopo l'intervento, in *off* e in *on* farmacologico. Dopo DBS, le valutazioni sono state effettuate in entrambe le condizioni farmacologiche e rispettivamente a stimolatore acceso o spento. Nella condizione *off* dello stimolatore, il dispositivo veniva spento per 30 minuti. Le misure di *outcome* sono state: UPDRS-II e III, Dyskinesia scale (Goetz et al, 1994) (score 0-4), usata per valutare la Off Dystonia separatamente (score 0-4), il diario dello stato motorio compilato dal paziente (in *off*, in *on*, in *on* con discinesie), LED, l'impressione globale di efficacia della terapia valutata dal medico e dal paziente. Come *endpoint* primario è stato considerato il cambiamento di UPDRS-III in *off* fra l'ultima valutazione sotto stimolazione e il valore basale. In tutto sono stati arruolati 105 pazienti impiantati negli otto centri reclutanti (60 STN, 35 GPI). Sono stati persi 23 pazienti al follow up nel primo anno e 13 al follow up a tre anni. In totale quindi il *drop out* è stato di 36 pazienti. La neurostimolazione del nucleo subtalamico ha determinato un miglioramento del 50% ( $p=0,00001$ ) di UPDRS-III e di UPDRS-II ( $p<0,0001$ ) in *off* farmacologico. I *subscore* dei segni cardinali sono migliorati, ma non quelli relativi al linguaggio. I punteggi UPDRS in *on* farmacologico a stimolatore spento erano maggiori di quelli in *on* al *baseline* (+23%,  $p<0,02$ ). In *on* farmacologico e stimolatore acceso, deambulazione ed eloquio peggioravano ( $p<0,001$ ). Si è registrata una riduzione del tempo in *off* del 56% ( $p<0,00001$ ), una riduzione del tempo in *on* con discinesie del 45% ( $p<0,002$ ), un aumento del tempo in *on* senza discinesie del 271% ( $p<0,00001$ ). La gravità della distonia in *off* si è ridotta del 72% ( $p<0,0001$ ); la gravità di discinesie della fase *on* si è ridotta del 59% ( $p<0,001$ ). La dose media equivalente di L-dopa è passata da  $1309\pm 649$  mg/di basale a  $859\pm 659$  mg/di a quattro anni) ( $p<0,001$ ). Il confronto fra follow up a un anno e a tre-quattro anni mostra un peggioramento di UPDRS-III, attività della vita quotidiana, eloquio, stabilità posturale e deambulazione. La neurostimolazione del globo pallido ha determinato un miglioramento del 39% ( $p=0,0001$ ) di UPDRS-III e di UPDRS-II ( $p<0,002$ ) in *off* farmacologico. I *subscore* dei segni cardinali sono migliorati, ma non quelli relativi al linguaggio e alla stabilità posturale. I punteggi UPDRS in *on* farmacologico a stimolatore spento erano lievemente maggiori di quelli in *on* al *baseline* ( $p>0,05$ ). La stimolazione non determinava ulteriore miglioramento dell'UPDRS in *on* farmacologico. Si è registrata una riduzione del tempo in *off* del 45% ( $p<0,002$ ), una riduzione del tempo in *on* con discinesie del 72% ( $p<0,0001$ ), una riduzione del tempo in *on* senza discinesie del 169% ( $p<0,00001$ ). La gravità della distonia in *off* non si è ridotta; la gravità di discinesie della fase *on* si è ridotta del 76% ( $p=0,0001$ ). La dose media equivalente di L-dopa è passata da  $1.074\pm 462$  mg/di (basale) a  $1.418\pm 1.254$  mg/di (a quattro anni) (n.s.). Il confronto fra follow up a un anno e a tre-quattro anni mostra un peggioramento di UPDRS-III ( $p<0,05$ ), delle attività della vita quotidiana ( $p<0,02$ ) e della deambulazione ( $p<0,05$ ). Effetti avversi si sono registrati in 26 pazienti con stimolazione del nucleo subtalamico e in sette pazienti con stimolazione del globo pallido. I disturbi dell'eloquio sono presenti in dieci pazienti trattati con la DBS. Altri effetti avversi sono stati infezioni, erosioni cutanee, rottura dell'elettrodo in sette pazienti (sei STN e uno GPI). Lo studio è di qualità perché multicentrico e perché ha valutato due differenti *target*. Ha come limite che la scelta del *target* (STN o GPI) non è stata randomizzata ma basata



sul giudizio clinico: per tale motivo il campione di stimolazione del globo pallido presenta più gravi discinesie. Inoltre disturbi psichiatrici e comportamentali non sono stati valutati sistematicamente e si sono verificati numerosi *drop out*.

Riproducendo lo studio di Krack 2003 sono stati valutati<sup>11</sup> gli effetti a lungo termine della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale con un follow up di 5 anni. La chirurgia è stata effettuata con *microelectrodes recording* (MER). Lo studio ha selezionato 37 pazienti (24 maschi, 25 femmine) con malattia di Parkinson selezionati per l'intervento col CAPSIT. L'età media era di  $55 \pm 7,5$  (34-68) anni, la durata di malattia  $14,6 \pm 5$  anni, la dose di L-dopa (mg/di)  $1.100 \pm 567$ . I pazienti in terapia con agonisti della dopamina erano 43, con dosi medie equivalenti di L-dopa (mg/di) di  $1.409 \pm 605$ . Le valutazioni sono state effettuate al *baseline* e a sei, 24 e 60 mesi dopo l'intervento. Le valutazioni basali sono state condotte in *off* e in *on* farmacologico e, dopo l'intervento, in entrambe le condizioni farmacologiche rispettivamente a stimolatore acceso e spento. Nella condizione *off* dello stimolatore, lo stimolatore veniva spento per 12 ore (nei primi 27 pazienti) o per almeno 1,5 ore (negli ultimi dieci pazienti). Come misure di *outcome* sono stati considerati: i punteggi UPDRS-III e assiali, quelli UPDRS-II in *on* e *off* farmacologico con stimolazione (dopo DBS), UPDRS-IV, H&Y, Schwab and England, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Lobe Function Score (max=50), MADRS. Si sono registrate sette perdite al follow up a cinque anni, di cui cinque a 24 mesi e due a 60 mesi. In totale i pazienti valutati a cinque anni sono stati 30. I punteggi UPDRS in *off* farmacologico e a stimolatore acceso sono migliorati del 59% a sei mesi, del 69% a due anni e del 54% a tre anni. Il beneficio a lungo termine è stato maggiore per i sintomi non assiali (76%) che per quelli assiali (53%) ( $p < 0,0003$ ). I punteggi UPDRS-II sono migliorati rispettivamente del 67, 68 e 40% dopo neurostimolazione subtalamica a sei mesi, a due e a 3 anni, rispetto al punteggio precedente all'intervento in *off*. A 3 e 5 anni il punteggio UPDRS-II in *on* farmacologico a stimolatore acceso era paragonabile al *baseline* in *on*. Il punteggio UPDRS-IV è migliorato rispettivamente dell'88, 83, e 67% a sei mesi, a due e a 3 anni. MADRS è rimasta immodificata ( $p = 0,88$ ), mentre la Mattis Dementia Rating Scale è peggiorata a cinque anni rispetto al *baseline* ( $p < 0,013$ ), passando da  $140,2 \pm 3,9$  (basale) a  $134,4 \pm 8,7$  (a cinque anni). La funzione del lobo frontale è peggiorata a cinque anni ( $p < 0,013$ ), passando da  $42,2 \pm 7,2$  (basale) a  $36,3 \pm 10,8$  (a cinque anni). Il dosaggio medio equivalente di L-dopa si è ridotto rispettivamente del 64, 63 e 58% a sei mesi, a due anni e a tre anni. Per quanto riguarda i parametri di stimolazione non si sono registrate differenze significative nei *setting* fra il follow up a sei mesi e a cinque anni. Tra gli effetti collaterali si segnala ipomania in tre pazienti nel post operatorio e confusione post operatoria in sei pazienti; due con ritenzione urinaria e uno con labilità emotiva per alcuni giorni. Si è osservato un aumento di peso in 12 pazienti e aprassia delle palpebre in 11 pazienti. Un peggioramento della disartria si è verificato in 13. Limiti dello studio sono stati lo scarso approfondimento della parte cognitiva e la mancata correlazione con parametri clinici.

È stato valutato l'effetto della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico sulla qualità della vita (HRQL) nella malattia di Parkinson avanzata<sup>12</sup>, con un follow up medio di tre anni. Sono stati coinvolti 38 pazienti parkinsoniani sottoposti all'intervento di cui solo 18 pazienti inclusi in quest'analisi. La neurostimolazione bilaterale del nucleo subtalamico è stata effettuata con registrazione intraoperatoria con microelettrodo (MER)

2+

2++

e sono state condotte valutazioni prima dell'intervento, dopo sei mesi e all'ultimo follow up (media 35,9 mesi; *range* 18–57 mesi dopo DBS). Prima dell'intervento i pazienti sono stati valutati in *off* e in *on* farmacologico. Dopo l'intervento in entrambe le condizioni farmacologiche e a stimolatore acceso e spento. Nella condizione *off* dello stimolatore, il dispositivo veniva spento per 12 ore. Alcuni pazienti non tolleravano lo spegnimento così prolungato (ma non è specificato quanti). Come misure di *outcome* sono stati considerati: UPDRS-III e IV, Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39), Medical Outcome Study Short Form (SF-36), EuroQol, Visual Analogue Scale (VAS). Le valutazioni cliniche sono state effettuate in aperto dal clinico rispetto alla condizione di stimolazione. Al follow up più lungo: EuroQOL VAS: + 63% vs basale;  $p=0,0009$ , PDQ-39: mobilità: +20%;  $p=0,01$ ; ADL: +29%;  $p=0,005$ ; benessere emotivo: +26%;  $p=0,02$ ; stigma: +43%;  $p=0,003$ ; discomfort corporeo: +35%;  $p=0,007$ . Il dominio cognitivo è apparso invariato, mentre supporto sociale e comunicazione erano peggiorati. SF-36 – dominio vitalità: + 16%;  $p=0,01$ . Modifiche nella bradicinesia in *off* farmacologico erano correlate alle modifiche di HRQL  $r=0,61$ ;  $p=0,03$ , modifiche nel punteggio per le discinesie erano correlate a migliore HRQL ( $r=0,65$ ;  $p=0,02$ ). Venti pazienti sono stati persi al follow up per: dati mancanti a sei mesi ( $n=9$ ), breve follow up trascorso ( $n=5$ ), due deceduti, tre con dati incompleti, uno che si è rifiutato di partecipare al lungo follow up. L'originalità dello studio consiste nell'aver valutato la qualità di vita; i suoi limiti nella mancanza di un'adeguata valutazione cognitiva, l'esiguità del campione e troppe perdite al follow up. Gli autori inoltre fanno numerose correlazioni fra *subscore* di PDQ39 e di UPDRS ma il significato di molte di queste correlazioni non è chiaro.

2-

È stata effettuata una valutazione prospettica a lungo termine<sup>13</sup> (fino a 5 anni) dell'*outcome* dopo stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico in pazienti con malattia di Parkinson. Sono stati inclusi 50 pazienti (30 maschi, 20 femmine) sottoposti all'intervento in base ai criteri CAPSIT. L'età media al momento dell'intervento era di 64,9±7,6 anni, la durata della malattia 14,4±4,9 anni. Del campione originario solo 17 pazienti sono stati sottoposti ai controlli a cinque anni per molte perdite al follow up. La chirurgia è stata effettuata con *microelectrodes recording* (MER) e RM di controllo post operatoria. Le valutazioni sono state effettuate al baseline e a sei mesi, due e cinque anni dopo l'intervento. Le valutazioni sono state condotte nello stato *off* praticamente definito e dopo 250/25 mg di L-dopa/carbidopa. Dopo la chirurgia, i pazienti venivano valutati con lo stimolatore acceso e spento in *off* e *on* farmacologico. Le valutazioni cliniche sono state effettuate in aperto dal clinico rispetto alla condizione di stimolazione. A stimolatore acceso e *on* farmacologico, a cinque anni: l'UPDRS-III è peggiorato di cinque punti rispetto al valore basale ( $p>0,01$ ), a causa del peggioramento della bradicinesia ( $p=0,03$ , anche se con la correzione di Bonferroni questo dato non dovrebbe essere significativo) e dei segni assiali ( $p<0,01$ ). A cinque anni l'UPDRS-IV per discinesie e fluttuazioni è ancora ridotto ( $p<0,01$ ), l'UPDRS-I ( $p=0,01$ ) e l'UPDRS-II in *on* farmacologico sono peggiorati a cinque anni ( $p<0,01$ ), mentre il LED si mantiene ridotto a 5 anni ( $p<0,01$ ). Al follow up a cinque anni, su 37 pazienti, 11 (29,7%) non assumono farmaci dopaminergici. A stimolatore acceso e *off* farmacologico ( $n=21$ ): l'UPDRS-III migliora del 44,4% ( $p<0,01$ ) a sei mesi e del 25,5% a cinque anni ( $p<0,05$ ), anche questo  $p$  a rigore non dovrebbe essere significativo con la correzione di Bonferroni. Il mantenimento del miglioramento dell'UPDRS-III



a cinque anni è dovuto ai punteggi relativi al tremore ( $p < 0,01$ ) e alla rigidità ( $p < 0,01$ ), mentre bradicinesia e segni assiali tendono a tornare ai valori pre-operatori. In termini di mortalità si segnala il decesso di 17 pazienti, di cui quattro hanno effettuato il follow up a cinque anni. Il decesso è avvenuto dopo una media di  $41,9 \pm 14,4$  mesi dall'intervento. Il tasso annuale di mortalità è stato dell'8,5%, le cause di morte: infezione ( $n=7$ ) non correlata a DBS e al materiale impiantato (ma gli autori non specificano altro), infarto del miocardio ( $n=1$ ), shock anafilattico ( $n=1$ ), embolia polmonare ( $n=2$ ), suicidio ( $n=3$ ). I pazienti deceduti erano in media più anziani ( $p < 0,01$ ). In sette pazienti è stata fatta l'autopsia. Per quanto riguarda i parametri di stimolazione, il voltaggio è aumentato al controllo a cinque anni ( $p < 0,01$ ), mentre durata dello stimolo e frequenza si mantengono relativamente stabili. I ambi di contatto stimolante sono stati 20 fra 1,5 e 6 mesi, 16 fra 6 mesi e 2 anni, 8 fra 2 e 5 anni. In nove pazienti (13 contatti), impedenza  $> 2000$  ohm su un contatto associata a perdita di effetto clinico (RX non mostrava alterazioni macroscopiche). Ciò avveniva dopo una media di  $32,7 \pm 18,6$  mesi. La punta dell'elettrodo era più profonda e più mediale rispetto al *target* (secondo la tecnica chirurgica di questo centro). Tra gli effetti collaterali precoci si segnala confusione post operatoria ( $n=8$ ), secondaria a causa metabolica ( $n=2$ ) e psicosi ( $n=1$ ). Un paziente ha tagliato i cavi dello stimolatore. Un paziente ha avuto una crisi epilettica generalizzata all'apertura della dura madre prima dell'entrata degli elettrodi. Un paziente ha avuto una perdita di coscienza durante la procedura chirurgica dovuta a iperventilazione. Tra gli effetti collaterali tardivi si segnalano fratture ossee ( $n=3$ ), demenza ( $n=11$ ), depressione ( $n=8$ ), infezione con necessità di rimozione del dispositivo ( $n=1$ ): il paziente è stato reimpiantato dopo quattro e sei mesi. Dopo quattro anni, si è verificata un'infezione purulenta nella sede della ferita parietale che ha causato rimozione del sistema e il paziente è morto per shock anafilattico. Al follow up sono stati persi 13 pazienti perché deceduti. Il dato più rilevante dello studio è infatti l'elevata mortalità contrastante con dati precedenti. Ciò si spiega con la maggiore età media del campione, i numerosi ( $n=7$ ) casi deceduti per infezioni (in sede non specificata) e i tre suicidi. Le elevate impedenze al follow up in nove pazienti si associavano a una perdita di effetto clinico: è un dato che potrebbe spiegare il peggioramento di UPDRS-III in *off* farmacologico a stimolatore acceso a cinque anni e che contrasta con dati precedenti. La validità dello studio consiste nell'aver riportato i dati dei parametri di stimolazione, incluse le impedenze. Sia i dati di mortalità sia di impedenze riflettono *bias* chirurgici: anche questa tuttavia è una forza dello studio che dimostra come la discrepanza dei risultati rispetto ad altri studi possa essere dovuta a fattori intrinseci alla chirurgia. Tra i limiti si segnalano molti *drop out*, di cui non è ben chiara la causa (infezione in sede non specificata). Il numero di infezioni nel campione è alto, e ciò determina l'alta mortalità registrata. Mancano dati cognitivi e comportamentali.

Uno studio prospettico ha condotto una valutazione motoria e cognitiva per oltre nove anni<sup>14</sup> su pazienti con malattia di Parkinson trattati con stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale. La chirurgia è stata effettuata con *microelettrodes recording* (MER) e RM/TC di controllo post operatoria. Lo studio comprende 47 pazienti con malattia di Parkinson selezionati col CAPSIT e operati fra il 1998 e il 2002. Di questi, 14 hanno completato i nove anni di follow up (9 maschi, 5 femmine). L'età al momento dell'intervento era di  $60,4 \pm 6,5$  anni, la durata della malattia di  $17 \pm 4,7$  anni, l'età d'esordio della malattia di  $43,4 \pm 7,1$ . I 18 pazienti con follow up  $> 9$  anni non differivano per tali

2+

caratteristiche da quelli con follow up < 9 anni. La valutazione è stata effettuata al *baseline* prima dell'intervento e a uno, cinque e nove anni dopo. La valutazione basale è stata condotta nell'*off* praticamente definito e nel *best on* (dopo dose standard di L-dopa + 50%). La valutazione post operatoria è stata condotta in entrambe le condizioni farmacologiche a stimolatore spento e acceso. Nella condizione di stimolatore *off* il dispositivo è stato spento per 60 minuti. Come misure di *outcome* sono stati considerati: UPDRS-III e *subscore*, LED, UPDRS-IV, UPDRS-II in *off* e *on*, il sub-item *freezing* di UPDRS-II. Test neuropsicologici sono stati effettuati prima dell'intervento, a uno e a nove anni: Matrici di Raven Color PM 47, Bisyllabic Words Repetition test (BWR), Corsi's Block Tapping test (CBT), Paired Associate Learning test (PAL), Trail Making B test (TMB), Nelson Modified Card Sorting test (MCST), Fluenze verbali e di categoria. Per ogni test è stato calcolato un Cognitive Index (CI) che è la somma dei punteggi di categoria da 0 a 3 ottenuti in ogni test: da 0 (*performance* normale) a -3 (grave deficit) in base alla distribuzione percentile dei punteggi. L'umore è stato valutato prima dell'intervento, a uno e nove anni con BDI e STAI. Dei 47 pazienti inizialmente operati, dieci sono deceduti per cause non correlate alla DBS. Per 23 pazienti il follow up è stato inferiore a nove anni. Per effetto della stimolazione l'UPDRS motorio a stimolatore acceso e in *off* farmacologico è migliorato rispettivamente del 56%, 45% e 42% a uno, cinque e nove anni rispetto al basale in *off* farmacologico ( $p < 0,05$  vs basale). Tutti i *subscore* di UPDRS-III persistono nel miglioramento a nove anni, a eccezione di quelli relativi al linguaggio e alla stabilità posturale che migliorano solo a un anno di follow up. L'espressione facciale, l'alzarsi dalla sedia e la postura migliorano sino a cinque anni, ma a nove anni tornano al livello basale. Per quanto riguarda l'effetto dei farmaci dopaminergici associati alla stimolazione, a un anno di follow up l'UPDRS è migliore rispetto alla condizione *on* basale ( $p < 0,05$ ) ma tale effetto si perde a cinque anni e a nove anni registra un peggioramento ( $p < 0,05$ ). Deambulazione, stabilità posturale e altri segni assiali migliorano a un anno, sono invariati rispetto al *baseline* a cinque anni e peggiorano a nove anni. Per quanto riguarda l'effetto dei farmaci dopaminergici, la risposta alla L-dopa decresce nel tempo con +68% a un anno, +45% a cinque anni e +37% a nove anni. Il punteggio UPDRS-II relativo alle attività della via quotidiana in *off* migliora del 66% a un anno ( $p < 0,05$  vs basale), del 47% a cinque anni ( $p < 0,05$  vs basale) e torna ai livelli del basale a nove anni di follow up ( $p < 0,05$  vs un anno e cinque anni). UPDRS-II in *on* peggiora rispetto al basale a nove anni di follow up ( $p < 0,05$ ). UPDRS-IV è migliorato del 75% a un anno, del 71% a cinque anni e del 59% a nove anni. Il LED si riduce del 57% a un anno, del 40% a cinque anni e del 39% a otto anni. Per la valutazione cognitiva, la memoria a breve termine verbale (BWT) è declinata a nove anni ( $p < 0,05$ ), *set shifting* (TMTB) migliorava a un anno, tornava uguale al *baseline* a cinque anni e peggiorava a nove anni ( $p < 0,05$ ), le perseverazioni al MCST aumentavano a cinque e nove anni ( $p < 0,05$ ), la fluenza di categoria è peggiorata a uno, cinque e nove anni ( $p < 0,05$ ), la fluenza verbale è peggiorata a cinque e nove anni ( $p < 0,05$ ), si è sviluppata demenza in quattro pazienti a nove anni. Per la programmazione della stimolazione, il voltaggio si è modificato fra il primo e il quinto anno e poi non si modificava ulteriormente. La durata dello stimolo e la sua frequenza non cambiavano nel corso del tempo. Tra gli effetti collaterali si segnalano confusione post operatoria (n=1), sieroma della tasca sottoclaveare (n=2), disartria (n=3), aprassia delle palpebre (n=3), aumento di peso (n=2), trombosi venosa profonda (n=2), anemia acuta (n=1).

Come comorbidità si registrano problemi ortopedici in sette pazienti. Lo studio dimostra l'efficacia della neurostimolazione a otto anni sulle caratteristiche motorie e la sua sicurezza su quelle cognitive. Dimostra che i segni assiali progrediscono nonostante la DBS e che ciò impatta sullo stato funzionale a otto anni. Validità dello studio sta nel suo follow up a nove anni e nell'accurata valutazione cognitiva e motoria. Un suo limite è la mancata valutazione comportamentale.

2++

In una coorte di 19 pazienti parkinsoniani trattati con stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale dopo circa 20 anni di malattia a esordio giovanile sono stati raccolti dati clinici e neuropsicologici sino a oltre 30 anni dall'esordio<sup>15</sup>. Lo studio aveva l'obiettivo di valutare le principali caratteristiche della progressione a lungo termine della malattia di Parkinson sia dal punto di vista motorio sia cognitivo. I dati di 19 pazienti sono stati riportati dopo un follow up di uno e cinque anni, quelli di 14 pazienti dopo un follow up >7 anni. I 19 pazienti inclusi nello studio sono stati selezionati da un campione di 129 pazienti operati. Il gruppo di pazienti aveva una durata media di malattia pari a  $30,76 \pm 2,24$  anni (IC 95%: 27,7–36,3), erano nove maschi e dieci femmine, avevano un'età media all'esordio di  $38,63 \pm 6,27$  anni (range 26–49), un'età al momento dell'intervento di  $61,47 \pm 5,73$  anni (range 50–69), una durata di malattia al momento dell'intervento di  $22,84 \pm 2,29$  anni (range 20–28), un'età all'ultimo follow up di  $69,39 \pm 5,79$  anni (range 57–78) e una durata media di follow up pari a  $7,92 \pm 1,89$  anni (5,1–11,3). I tempi di valutazione erano definiti al *baseline* pre intervento) e uno, tre, cinque e >7 anni dopo la DBS. L'esame basale consisteva in una valutazione nell'*off* praticamente definito e nel *best on* (dopo dose standard di L-dopa + 50%). La valutazione post operatoria è stata eseguita nelle quattro condizioni di *on* e *off* farmacologico a stimolatore acceso e spento. Lo stimolatore era *off* con il dispositivo spento per 60 minuti. Le misure di *outcome* previste erano le seguenti: UPDRS-III e *sub score*, LED, UPDRS-IV, UPDRS-II in *off* e *on*, *sub-item freezing* di UPDRS-II. I test neuropsicologici utilizzati erano i seguenti: Raven Color Matrices test PM47, Bisyllabic Words Repetition test (BWR), Corsi Block Tapping test (CBT), Paired Associate Learning test (PAL), Trail Making B test (TMB), Nelson Modified Card Sorting test (MCST), Fluenze verbali e di categoria. Per ogni test è stato calcolato un Cognitive Index (CI) che è la somma di punteggi di categoria da 0 a 3 ottenuti in ogni test che vanno da 0 (*performance* normale) a 3 (*grave deficit*) in base alla distribuzione percentile dei punteggi. L'umore è stato valutato con la BDI. La valutazione della risposta alla L-dopa con l'UPDRS nella condizione *on* farmacologica a stimolatore spento documenta un peggioramento rispetto all'*on* farmacologico basale a cinque anni ( $p=0,001$ ) e all'ultimo follow up ( $p<0,001$ ). La risposta alla stimolazione valutata all'UPDRS-III nella condizione *off* farmacologica a stimolatore acceso documenta un peggioramento, rispetto al primo anno di stimolazione, a cinque anni di follow up ( $p=0,006$ ) e all'ultimo follow up ( $p=0,002$ ). La stimolazione in combinazione con i farmaci documenta un declino dell'UPDRS nella condizione *on* farmacologica a stimolatore acceso a cinque anni ( $p=0,018$ ) e all'ultimo follow up ( $p<0,001$ ) rispetto al primo anno di follow up. I punteggi UPDRS nella condizione *off* farmacologica a stimolatore spento non si modificavano nel follow up a lungo termine rispetto al basale. L'UPDRS-IV migliora a un anno di follow up ( $p<0,001$ ) rispetto al *baseline* mentre il punteggio a >7 anni è peggiore di quello a un anno ( $p=0,044$ ). L'UPDRS-II in *on* peggiora all'ultimo follow up ( $p=0,01$ ), i punteggi alla scala Schwab & England

peggiorano a cinque anni ( $p=0,002$ ) e all'ultimo follow up ( $p<0,001$ ). Le cadute (score  $\geq 2$  all'item 13 UPDRS) aumentano a cinque anni ( $p<0,001$ ) e oltre i sette anni ( $p<0,001$ ). L'instabilità posturale in *on* (punteggio  $\geq 2$  all'item 30 UPDRS) peggiora dopo un anno (3/19: basale vs 8/19 a un anno;  $p=0,025$ ), a cinque anni (17/19;  $p<0,001$ ), >7 anni (14/14;  $p<0,001$ ). Il *freezing* non responsivo alla L-dopa aumenta a cinque anni ( $p=0,003$ ) e >7 anni ( $p<0,001$ ). Le curve di sopravvivenza dei sintomi assiali in relazione alla durata della malattia di Parkinson documentano i seguenti intervalli di confidenza al 95% per l'instabilità posturale (IC 95%: 23,1–29,97 anni), cadute (IC 95%: 27,8–32,5 anni) e *freezing* (IC 95%: 29,64–31,35 anni). I pazienti con malattia tremorigena e con esordio <40 anni hanno meno probabilità di sviluppare *freezing* ( $p<0,05$ ). La demenza è presente nel 40% dei pazienti a cinque e oltre i sette anni. Questo studio presenta una casistica unica con una lunghissima durata di malattia e una giovane età d'esordio.

In uno studio<sup>16</sup> è stato confrontato l'*outcome* clinico a lungo termine in pazienti con malattia di Parkinson a esordio giovanile (YOPD) rispetto a pazienti con malattia di Parkinson non giovanile (n-YOPD) sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilaterale, con lo scopo di valutare se l'esordio precoce possa rappresentare un fattore predittivo positivo nel lungo termine. 60 pazienti con malattia di Parkinson sono stati sottoposti all'intervento tra il 1998 e il 2005. In questi pazienti è stata eseguita una valutazione motoria e cognitiva sino a sette anni di follow up. Sono stati identificati tre sottogruppi: YOPD (età di esordio della malattia di Parkinson <40 anni), n-YOPD (età di esordio della malattia di Parkinson >40 anni) con più di 15 anni di durata di malattia al momento dell'intervento (n-YOPD  $\geq 15$  anni), n-YOPD (età di esordio della malattia di Parkinson >40 anni) con meno di 15 anni di durata di malattia al momento dell'intervento (n-YOPD <15). I pazienti YOPD avevano una minore età d'esordio della malattia di Parkinson rispetto ai due gruppi di n-YOPD ( $p<0,001$ ). L'età di esordio della malattia di Parkinson era la seguente: YOPD  $35,5 \pm 4,7$  anni (range 24–39), n-YOPD >15:  $46,8 \pm 3,7$  anni (range 41–53), n-YOPD <15:  $48,5 \pm 4,1$  anni (range 40–59). I tre gruppi si differenziavano per età al tempo dell'intervento: YOPD =  $54,7 \pm 4,8$  anni, n-YOPD  $\geq 15 = 65,5 \pm 3$  anni, n-YOPD <15 =  $60,6 \pm 4,5$  anni. I pazienti con YOPD ( $p=0,002$ ) e n-YOPD >15 ( $p=0,005$ ) si differenziavano per durata di malattia al tempo dell'intervento da n-YOPD <15: YOPD =  $19,2 \pm 5,3$  anni, n-YOPD >15 =  $18,4 \pm 2,6$  anni, n-YOPD <15 =  $12,5 \pm 2,3$  anni. I pazienti sono stati anche suddivisi in: malattia di Parkinson tremorigena (PD-T), malattia di Parkinson rigida-acinetica (PD-R). Le valutazioni sono state eseguite al basale pre operatorio, uno, cinque, e  $\geq 7$  anni dopo la DBS. L'esame basale consisteva nella valutazione nell'*off* praticamente definito e nel *best on* (dopo dose standard di L-dopa + 50%). La valutazione post operatoria prevedeva le seguenti quattro condizioni, in *on* e *off* farmacologico, con stimolatore acceso e spento. Lo stimolatore era *off* con il dispositivo spento per 60 minuti. Le misure di *outcome* previste erano le seguenti: UPDRS-III e *subscore*, LED, UPDRS-IV, UPDRS-II in *off* e *on*, *sub-item freezing* di UPDRS II. I test neuropsicologici considerati erano i seguenti: Raven Color Matrices test PM47, Bisyllabic Words Repetition test (BWR), Corsi Block Tapping test (CBT), Paired Associate Learning test (PAL), Trail Making B test (TMB), Nelson Modified Card Sorting test (MCST), fluenze verbali e di categoria. L'umore era valutato con la BDI. I tre gruppi presentano una numerosità differente a causa di perdite al follow up. L'analisi basale rispetto a quella a un anno e a

cinque anni documenta la seguente casistica: basale (n=20 YOPD, n=40 n-YOPD), a un anno (n=20 YOPD, n=40 n-YOPD), a cinque anni (n=20 YOPD, n=38 n-YOPD). L'analisi basale rispetto a quella a un anno e a  $\geq 7$  anni presenta invece la seguente numerosità: basale (n=12 YOPD, n=22 n-YOPD), a un anno (n=12 YOPD, n=22 n-YOPD), a  $\geq 7$  anni (n=12 YOPD, n=22 n-YOPD). I risultati mostrano che l'UPDRS-III alla condizione in *on* farmacologico e stimolatore acceso nel gruppo di pazienti YOPD peggiora solo al follow up  $\geq 7$  anni rispetto al basale *on* ( $p=0,025$ ). Il gruppo di pazienti n-YOPD all'UPDRS-III in *on* farmacologico e stimolatore acceso peggiora al follow up a cinque anni rispetto al basale *on* ( $p=0,0017$ ). Il punteggio assiale all'UPDRS nella condizione in *on* farmacologico e stimolatore acceso peggiora a cinque anni in n-YOPD ( $p=0,001$ ) e a  $\geq 7$  anni ( $p=0,011$ ). Nessuna differenza si rileva fra n-YOPD $\geq 15$  e n-YOPD $< 15$  nella progressione di UPDRS motorio e *score* assiale all'UPDRS nel follow up. Il punteggio UPDRS-III nella condizione *off* farmacologica a stimolatore acceso documenta un miglioramento rispetto al basale *off* nei tre gruppi con lieve riduzione al follow up  $\geq 7$  anni in YOPD e n-YOPD. Viene inoltre documentato un maggiore rischio di sviluppare cadute nel gruppo n-YOPD (HR=3,240; IC 95%: 1,336-7,859;  $p=0,009$ ). La maggiore differenza fra le due curve (YOPD e n-YOPD) è fra il follow up compreso fra il quinto e il settimo anno. Il gruppo di pazienti n-YOPD ha un maggiore rischio di sviluppare demenza (HR=2,7; IC 95%: 1,03-7,21;  $p=0,043$ ), allucinazioni (HR=3,25; IC 95%: 1,12-9,45;  $p=0,03$ ), disartria (HR=2,605; IC 95%: 1,169-5,807;  $p=0,019$ ) e disfagia (HR=2,66; IC 95%: 1,2-5,892;  $p=0,016$ ). Il fenotipo rigido-acinetico era associato a un più elevato rischio di allucinazioni (HR=2,14; IC 95%: 1,05-3,85;  $p=0,031$ ), demenza (HR=2,11; IC 95%: 1,025-3,62;  $p=0,047$ ) e uso di trattamento farmacologico per la stipsi (HR=6,628; IC 95%: 1,648-25,173;  $p=0,011$ ). La durata di malattia alla DBS e la durata delle complicanze motorie non sono associate al rischio di sviluppare sintomi resistenti ai farmaci dopaminergici e alla stimolazione. I punteggi UPDRS-II nella condizione *on* farmacologica a stimolatore acceso documentano per il gruppo di pazienti n-YOPD un peggioramento a cinque anni ( $p=0,003$ ) e un ulteriore peggioramento a  $\geq 7$  anni ( $p<0,001$ ). Il gruppo di pazienti YOPD presenta un peggioramento solo a partire da  $\geq 7$  anni di follow up. Per quanto riguarda l'insorgenza della demenza si rileva nel gruppo di pazienti n-YOPD una frequenza del 47,4% dopo una media di 6,43 anni (IC 95%: 5,2-8,5 anni), mentre nel gruppo di quelli YOPD si osserva una frequenza del 25% dopo una media di 9,12 anni (IC 95%: 6,3-9,8 anni). Le allucinazioni si presentano nel gruppo n-YOPD nel 57,5% dei pazienti mentre nel gruppo YOPD nel 35%. Il disturbo dell'umore era presente nel 60,5% dei pazienti del gruppo n-YOPD e nel 60% di quelli YOPD. I punteggi all'UPDRS-I (*score* mentale) documentano un più rapido peggioramento in n-YOPD già dai cinque anni di follow up ( $p=0,033$ ), mentre nei YOPD il peggioramento si rileva dopo sette anni ( $p=0,023$ ). Lo studio consente di valutare per la prima volta con un follow up adeguato l'esito della DBS in pazienti con YOPD. Si documenta per la prima volta come l'età al momento dell'intervento e all'esordio della malattia possano influenzare gli *outcome* della chirurgia. I limiti sono dovuti alla natura retrospettiva dello studio e all'alto numero di *drop out* di YOPD al follow up a sette anni.

In uno studio<sup>17</sup> condotto su 18 pazienti con malattia di Parkinson è stato valutato il profilo di efficacia e sicurezza della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico dopo dieci anni di follow up. I pazienti sono stati selezionati alla DBS secondo i



criteri CAPSIT. Le caratteristiche anagrafiche e cliniche erano le seguenti: 12 maschi e sei femmine; età media di esordio della malattia di Parkinson pari a  $39,6 \pm 6,6$  anni; età media alla chirurgia di  $52,9 \pm 7,9$  anni; durata di malattia di  $13,4 \pm 4,8$  anni. Sette pazienti erano stati precedentemente sottoposti alla pallidotomia. La valutazione è stata eseguita al basale, a uno, cinque e dieci anni dopo l'intervento. Tutte le valutazioni sono state filmate. Il video a dieci anni è stato valutato da un valutatore in cieco alla condizione di stimolazione/terapia farmacologica (con l'eccezione della rigidità). L'esame basale prevedeva una valutazione nell'*off* praticamente definito e nel *best on* (dopo dose standard di L-dopa + 50%). La valutazione post operatoria prevedeva le quattro possibili combinazioni in *on* e *off* farmacologico, con stimolatore acceso e spento. In quest'ultimo caso il dispositivo era spento per 60 minuti. L'*outcome* primario era definito come il cambiamento dell'UPDRS motorio in cieco (punteggio totale e sub punteggio) nella condizione *off* farmacologica a stimolatore acceso rispetto alla condizione *off* farmacologica a stimolatore spento a dieci anni di follow up dall'intervento. Il dato in cieco era basato sulla visione di un video da parte di un valutatore in cieco alla condizione farmacologica e di stimolazione. L'*outcome* secondario era definito come un cambiamento nel punteggio all'UPDRS non in cieco a uno, cinque, dieci anni rispetto al basale. Di 41 pazienti parkinsoniani operati fra il 1996 e il 2000, 18 avevano un follow up a dieci anni; il totale dei pazienti persi al follow up è stato quindi di 23 (17 maschi, 6 femmine; età media di esordio della malattia di Parkinson pari a  $47,4 \pm 9,6$ ; età media alla chirurgia di  $61,2 \pm 10,2$  anni; durata di malattia di  $13,7 \pm 4,9$  anni). Nel confronto tra i due gruppi di pazienti (quelli persi al follow up e quelli con un'osservazione a dieci anni) i *drop out* sono in media pazienti con un'età di esordio maggiore ( $p = 0,02$ ) e più anziani al tempo della DBS ( $p = 0,02$ ). Fra le cause di *drop out* si registrano 12 deceduti per broncopneumonia ( $n=3$ ), sepsi ( $n=2$ ), tumore gastrico ( $n=1$ ), aritmia ( $n=1$ ), ictus ( $n=1$ ), emorragia cerebrale secondaria a trauma cranico ( $n=1$ ). Mancano le cause di decesso in tre altri pazienti mentre per gli altri 11 pazienti viventi le motivazioni della mancanza di follow up sono dovute a ragioni logistiche. I risultati mostrano per l'*outcome* primario un miglioramento significativo all'UPDRS nella condizione *off* farmacologica a stimolatore acceso rispetto all'*off* basale. Il miglioramento del punteggio all'UPDRS totale è stato pari al 25,3% ( $p=0,007$ ), per il tremore a riposo e d'azione rispettivamente dell'85% ( $p=0,01$ ) e dell'87,5% ( $p=0,02$ ), per la bradicinesia del 23,1% ( $p=0,01$ ). La variazione di rigidità non è risultata invece significativa ( $p=0,06$ ). I punteggi assiali non sono migliorati. I risultati per l'*outcome* secondario documentano un effetto della stimolazione con un miglioramento dell'UPDRS motorio ( $p<0,05$ ), del *subscore* rigidità ( $p<0,01$ ), del tremore a riposo ( $p<0,01$ ) e d'azione ( $p<0,01$ ) a uno, cinque e dieci anni. Il *subscore* bradicinesia è significativo a uno e cinque anni ( $p<0,01$ ) ma non a dieci anni. I segni assiali (*score* totale e *subscore*) migliorano solo a un anno ( $p<0,05$  tranne che stabilità posturale  $p<0,01$ ), a eccezione del linguaggio che non migliora a nessun tempo di valutazione. L'effetto della neurostimolazione in combinazione con i farmaci documenta un peggioramento a dieci anni rispetto al basale in *on* nell'UPDRS motorio ( $p<0,01$ ). Peggiorano a dieci anni anche la bradicinesia ( $p<0,01$ ) e tutti i segni assiali ( $p<0,01$ ). I punteggi dell'UPDRS-II in *off* farmacologico migliorano a uno e cinque anni ( $p<0,01$ ) e ritornano al basale a dieci anni. I punteggi per il *freezing* migliorano sino a dieci anni ( $p<0,01$ ). L'UPDRS-II in *on* farmacologico resta invariato

a uno e cinque anni e peggiora rispetto al basale a dieci anni di follow up ( $p < 0,05$ ). L'UPDRS-IV per discinesie e fluttuazioni migliora a uno, cinque e dieci anni ( $p < 0,01$ ). Il LED si riduce del 42,6% a un anno, del 43% a cinque anni e del 36,3% a dieci anni. Per quanto riguarda i parametri di stimolazione della DBS (specie il voltaggio), si modificavano fra il primo e il quinto anno e poi non si modificavano ulteriormente. Per gli effetti avversi si rilevano un aumento di peso che si riduceva nel corso dei dieci anni di follow up. Si segnalano effetti avversi psichiatrici nei primi due anni (quattro casi di depressione e un tentativo di suicidio). Sono inoltre insorti tre nuovi casi di disturbo del controllo degli impulsi (ICD) dovuti probabilmente all'aggiunta di agonisti della dopamina. Dei tre pazienti con ICD precedenti all'intervento, uno è migliorato in seguito a questo. Si sono riscontrate due infezioni del sistema fra i cinque e i dieci anni di follow up. Tre pazienti hanno sviluppato demenza nel corso dello studio. Si tratta di un primo studio con una valutazione in cieco e che considera anche se solo anamnesticamente il disturbo del controllo degli impulsi. Tra i limiti si consideri che sette pazienti su 18 erano stati precedentemente sottoposti a pallidotomia. I valori delle  $p$  delle numerose analisi statistiche eseguite non sono corretti con il test di Bonferroni. In uno studio prospettico<sup>18</sup> con un follow up di tre anni sono stati valutati gli effetti cognitivi e comportamentali della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (STN DBS) bilaterale nella malattia di Parkinson di grado avanzato. La casistica include 65 pazienti (39 maschi, 26 femmine) parkinsoniani selezionati col CAPIT fra il 2002 e il 2003, suddivisa poi in due gruppi: 32 pazienti trattati con STN DBS e 33 pazienti senza DBS, di cui sette sono stati poi trattati con apomorfina in infusione. I due gruppi sono diversi tra loro per età (gruppo DBS:  $58,84 \pm 7,70$  anni vs controlli:  $62,52 \pm 6,82$  anni;  $p = 0,046$ ) ed età d'esordio della malattia (gruppo DBS:  $47 \pm 8,97$  anni vs controlli:  $52,48 \pm 8,87$  anni;  $p = 0,016$ ). I gruppi invece erano comparabili per scolarità e durata di malattia. Tutti i pazienti sono stati valutati al basale preoperatorio e tre anni dopo. Il gruppo sottoposto a neurostimolazione è stato valutato anche a uno, sei, 12 e 24 mesi dopo l'intervento. L'esame basale implicava una valutazione nell'*off* praticamente definito e nel *best on* (dopo dose standard di L-dopa + 50%). La valutazione post operatoria prevedeva le quattro possibili combinazioni in *on* e *off* farmacologico, con stimolatore acceso e spento. Le misure di *outcome* considerate sono state le seguenti: UPDRS-III, LED, test neuropsicologici (Mini Mental State Examination, Logical Memory Task, Verbal span, Digit span, Corsi Block tapping test, CBTT, Wisconsin Card Sorting Test -WCST, Raven's Matrices 47 - RPM 47, Fluenza verbale). Nel corso dello studio non vi è stata nessuna perdita al follow up. Nei pazienti parkinsoniani in stato di *off* farmacologico a stimolatore spento, l'UPDRS motorio rimane stabile a tre anni rispetto al basale. Per effetto della stimolazione si rileva a tre anni un miglioramento dell'UPDRS in *off* farmacologico ( $p = 0,002$ ), un incremento del consumo giornaliero di L-dopa e una riduzione invece degli agonisti della dopamina. Nei pazienti parkinsoniani di controllo in *off* farmacologico a tre anni peggiora l'UPDRS motorio rispetto al basale con un incremento della L-dopa e con un dosaggio stabile invece degli agonisti della dopamina. Ai test neuropsicologici i pazienti sottoposti alla DBS presentavano a un mese di follow up un peggioramento di WCST e RPM47 e fluenza verbale. A 12 mesi il profilo cognitivo di questi pazienti era tornato al livello basale ed è poi rimasto stabile sino a 36 mesi. Il MMSE invece peggiora a tre anni ( $p < 0,05$ ). Ai test

2+



neuropsicologici i pazienti parkinsoniani di controllo presentano a tre anni un peggioramento del MMSE ( $p < 0,05$ ) e WCST ( $p = 0,001$ ). A tre anni l'unica differenza che si rileva ai test neuropsicologici fra i pazienti sottoposti alla neurostimolazione e i controlli consiste in una peggiore fluenza verbale nel gruppo DBS ( $p = 0,014$ ). A tre anni infine un paziente sottoposto all'intervento presenta demenza e un altro un quadro di lieve decadimento cognitivo. Il punto di forza di questo studio è dato dal confronto con un gruppo di controllo comparabile a quello sottoposto alla DBS perché eleggibile per la stessa procedura. Un limite importante è dato dalla differenza al *baseline* dell'età di esordio e dell'età. Inoltre i pazienti sottoposti all'intervento sono stati testati dal punto di vista cognitivo a uno, sei, 12, 24, 36 mesi mentre i controlli solo al *baseline* e a 36 mesi (effetto confondente del re-test nei pazienti DBS).

2+

È stato eseguito uno studio per valutare i possibili effetti della stimolazione cerebrale profonda sui parametri cognitivi a otto anni di follow up in pazienti con malattia di Parkinson sottoposti a stimolazione cerebrale profonda (DBS) del subtalamo bilaterale con *microelektrodes recording* (MER) (con 4 canali)<sup>19</sup>. Si tratta di un aggiornamento del follow up dello studio precedente<sup>18</sup>. In particolare, il profilo cognitivo di un gruppo di 30 pazienti sottoposti a DBS (17 maschi e 13 femmine) è stato confrontato con quello di 17 pazienti comparabili al tempo dell'intervento ma che hanno rifiutato la procedura (8 maschi e 9 femmine). È stata eseguita una valutazione cognitiva al *baseline* e dopo otto anni. Sono stati utilizzati i seguenti test neuropsicologici: MMSE, Logical memory task, Verbal span, Digit span, Corsi's Block tapping test, CBTT, Wisconsin Card Sorting Test, Raven's Matrices 47, fluenza verbale. Si sono avuti due pazienti persi nel gruppo DBS (uno deceduto per complicanze di diabete, uno inviato ad altro centro). Inoltre nel gruppo di controllo vi sono stati 16 persi al follow up, di cui 12 che sono stati poi sottoposti a DBS, uno che è deceduto per cause cardiologiche e uno che è stato inviato ad altro centro. A otto anni di follow up, i pazienti parkinsoniani sottoposti alla DBS sono peggiori dei controlli solo per la fluenza verbale ( $p < 0,001$ ). Si rileva invece un peggioramento del MMSE in entrambi i gruppi a otto anni di follow up (nel gruppo DBS: T1,  $28,07 \pm 2,08$ ; T2,  $25,56 \pm 4,8$ ;  $p = 0,002$ ; nei controlli: T1,  $28,596 \pm 1,46$ ; T2,  $25,11 \pm 4,52$ ;  $p = 0,022$ ), così come del declino nelle matrici di Raven a otto anni solo tra i controlli ( $p = 0,001$ ). Si documentano inoltre tre casi di demenza fra i pazienti sottoposti alla DBS e cinque fra i controlli. Lo studio è importante perché presenta un gruppo di controllo comparabile al basale perché eleggibile per la DBS e che non è stato sottoposto alla procedura. Il maggiore limite è dovuto al gran numero di persi al follow up nel gruppo di controllo, se si considera che lo studio inizialmente includeva 32 pazienti sottoposti alla DBS e ben 33 pazienti di controllo.

2-

In uno studio di valutazione<sup>20</sup> sugli effetti di differenti parametri di stimolazione, quali energia (voltage usuale del paziente vs un elevato voltage a 30 Hz) o frequenza (130 Hz vs circa metà - 60 Hz) sul disturbo della deambulazione (*freezing of gait*, FOG) sono stati inclusi 13 pazienti parkinsoniani che hanno sviluppato il disturbo nei cinque anni successivi alla stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (NST DBS). La loro età media era pari a 70 anni (quartile Q1-Q3: 66-72) con una durata media di malattia pari a 18 anni (*range* 13-22). Nessuno dei pazienti presentava segni assiali resistenti alla L-dopa prima dell'intervento. Prima della DBS tutti i pazienti presentavano un disturbo della deambulazione e un *freezing in off* migliorati con la somministrazione di L-dopa. La

stimolazione monopolare del contatto aveva indotto i migliori risultati negli anni precedenti: - Contatti ventrali (0 o 1) in dieci pazienti, - Contatti dorsali (2 o 3) in tre pazienti. Lo studio prevedeva tre condizioni randomizzate: 60 Hz, 130 Hz, *off*. Per ogni condizione, il voltaggio di partenza è stato randomizzato (alto a 5,5 V o basso a 2,2 V) e poi diminuito o aumentato in step di 0,5. I pazienti sono stati valutati in *off* farmacologico (dopo 12 ore di sospensione della terapia). Le misure di *outcome* considerate sono state le seguenti: Stand-Walk-Sit (SWS) Test (distanza=7 metri), numero di episodi di FOG, tempo di esecuzione, numero di passi, UPDRS-III. Cinque condizioni sperimentali sono state valutate: *off*-DBS; 130-DBS al voltaggio usuale di 3 (2-3,4) V; 130-DBS ad alto voltaggio con 3,7 (3,5- 4,5) V; STN-DBS a 60 Hz (60-DBS) al voltaggio usuale/energia equivalente 4,4 (3-5) V; 60-DBS ad alto voltaggio/energia equivalente 5,5 (5,1- 6,5) V. I risultati mostrano che la condizione 130- DBS ad alto voltaggio peggiora la deambulazione. La condizione 60- DBS ad alto voltaggio migliora la deambulazione: SWS tempo di esecuzione ( $p=0,001$ ), numero di passi ( $p=0,002$ ) ed episodi di *freezing* ( $p=0,001$ ). All'UPDRS-III si rileva un miglioramento comparabile fra 130-DBS e 60-DBS. A otto mesi di follow up 11 pazienti erano ancora stimolati a 60 Hz, con incremento della L-dopa (circa 200 mg). Questo è uno studio che valuta per la prima volta l'effetto di differenti parametri di stimolazione sul disturbo della deambulazione nei pazienti con STN DBS. I limiti consistono nel fatto che i pazienti sono valutati solo in *off*. Non si esplora l'effetto dei farmaci sul cambio di frequenza. I risultati comunque lasciano ipotizzare una nuova strategia per i pazienti sottoposti alla stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico: una frequenza di stimolazione a 130 Hz durante gli anni iniziali dopo l'intervento per poi successivamente passare a 60 Hz in pazienti che sviluppano disturbi dell'andatura grave.

2+

In uno studio è stata valutata l'efficacia<sup>21</sup> a lungo termine della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico a 80Hz per il disturbo della deambulazione . Nello studio sono stati inclusi 11 pazienti con malattia di Parkinson trattati con un livello di stimolazione a 130 H che hanno sviluppato un disturbo della marcia dopo l'intervento. Le misure di sono state le seguenti: Stand-Walk-Sit (SWS) Test (distanza =7 metri), numero di episodi di della marcia, tempo di esecuzione, numero di passi, UPDRS-III, Clinical Global Impression scale (CGI). Le condizioni sperimentali valutate sono state le seguenti: stimolazione a 130 Hz e stimolazione a 80 HZ con una valutazione dopo tre ore, uno, cinque e 15 mesi. Lo studio presenta un follow up a lungo termine dei pazienti sottoposti a neurostimolazione e con disturbi della marcia trattati con frequenza di 80 Hz. Un significativo miglioramento della deambulazione (test SWS) era evidente immediatamente dopo il passaggio della frequenza di stimolazione a 80 Hz, con nessun deterioramento dei sintomi segmentali della malattia di Parkinson. Tuttavia, il miglioramento dell'andatura non era più rilevabile dal test SWS dopo le valutazioni eseguite a uno, cinque e 15 mesi di follow up. Tre pazienti sono ritornati quindi alla stimolazione a 130 Hz a causa dell'insoddisfacente controllo dei sintomi motori. Degli otto pazienti mantenuti a 80 Hz fino a 15 mesi, cinque hanno mostrato un miglioramento globale e tre non hanno mostrato alcun cambiamento.

2-

In uno studio è stata valutata la risposta<sup>22</sup> a lungo termine alla L-dopa prima e dopo stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico (a un anno e cinque anni) e stimato il valore predittivo di risposta alla neurostimolazione del test pre operatorio alla

L-dopa. Da un campione di 54 pazienti trattati con stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico sono stati selezionati 33 pazienti parkinsoniani in accordo ai criteri CAPSIT. Le caratteristiche anagrafiche e cliniche erano le seguenti: 24 maschi (72,5%), nove femmine (27,5%), età esordio di malattia di Parkinson pari a  $39,8 \pm 7,4$  anni, età al momento dell'intervento:  $53,4 \pm 8,3$  anni, durata della malattia al momento dell'intervento:  $13,5 \pm 4,7$  anni. Prima dell'esecuzione della neurostimolazione sette pazienti erano già stati trattati con la pallidotomia, due con il fattore di crescita GDNF e uno era stato trattato con una neurostimolazione talamica unilaterale. I dati sono disponibili a tre e cinque anni solo per 17 pazienti e a tre anni per 16 pazienti. I pazienti con follow up solo a tre anni sono più giovani all'esordio della malattia ( $p=0,02$ ) e al tempo dell'intervento ( $p=0,03$ ) rispetto al gruppo con follow up a tre e cinque anni. La valutazione basale consisteva in una valutazione in *off* praticamente definito e in *on* (dopo dose abituale mattutina dei farmaci antiparkinsoniani). Nel post operatorio, i pazienti sono stati valutati dopo la dose di L-dopa in LED della loro dose pre operatoria. La valutazione post operatoria viene eseguita in quattro condizioni, con stimolatore acceso e spento in *on* e *off* farmacologico. Nella condizione in cui lo stimolatore era *off* il dispositivo era tenuto spento per 30 minuti. Si sono osservati 21 pazienti persi al follow up fra i 54 operati tra il 1996 e il 2001 (15 persi al follow up, cinque deceduti, uno con revisione della diagnosi in atrofia multisistemica tre anni dopo l'esecuzione della DBS). La risposta alla L-dopa si riduce significativamente dopo l'intervento del 31,1% a tre anni ( $p<0,0001$ ) e del 32,3% a cinque anni ( $p=0,02$ ). La neurostimolazione del nucleo subtalamico migliora l'UPDRS motorio rispetto al valore basale in *off* del 37,2% a tre anni ( $p<0,0001$ ) e del 35,1% a cinque anni ( $p<0,0005$ ). L'intervento migliora i valori relativi alle attività della vita quotidiana (UPDRS-II) rispetto al *baseline* in *off* a tre ( $p<0,0001$ ) e cinque anni ( $p=0,0008$ ). I punteggi della UPDRS-III e IV sono comparabili a tre anni nei pazienti con follow up a tre anni rispetto a quelli con follow up a cinque anni. I punteggi UPDRS-II in *off* farmacologico con stimolatore acceso sono migliori nei pazienti con follow up solo a tre anni, che in media sono quelli più giovani. La risposta al test pre operatorio alla L-dopa non predice la risposta alla neurostimolazione a tre ( $p=0,2$ ) e cinque anni ( $p=0,8$ ). I punteggi assiali e quelli per il linguaggio e la postura peggiorano in *on* farmacologico e stimolatore acceso a cinque anni di follow up rispetto alla situazione *on* precedente all'intervento. Gli effetti collaterali più frequenti a cinque anni di follow up sono stati i seguenti: ipofonia (23 pazienti), aumento di peso (16 pazienti), declino cognitivo (6 pazienti). Lo studio ha come punti di forza un follow up a lungo termine e una valutazione motoria completa. I limiti sono dovuti all'elevato numero di persi al follow up e alle differenze per età esordio della malattia fra i due gruppi con follow up differenti.

2-

È stato eseguito uno studio<sup>23</sup> finalizzato a stabilire se la revisione dei parametri di stimolazione, operata da parte di un neurologo esperto sia in disturbi del movimento sia nella programmazione della neurostimolazione, sia in grado di migliorare il quadro clinico di pazienti trattati tramite stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico e con quadro clinico stabile da almeno un anno. Sono stati studiati 44 pazienti consecutivi per un periodo di 15 mesi. I pazienti, trattati con STN-DBS da almeno un anno, in condizioni cliniche stabili, e che erano stati programmati da una infermiera con esperienza nella malattia di Parkinson sotto la supervisione di un neurologo, venivano valutati tramite UPDRS prima del nuovo *setting*. Successivamente un neurologo esperto regolava di nuovo i parametri di stimolazione

in condizione *off* farmacologica, controllando l'effetto della stimolazione su tutti i contatti degli elettrodi singolarmente. Dopo il nuovo *setting* i pazienti venivano ricontrrollati a breve scadenza (di ore o giorni) per escludere la comparsa di effetti collaterali (discinesie). Con il nuovo *setting* di stimolazione venivano dimessi e rivalutati tramite UPDRS a distanza di tempo (media cinque mesi; fino a 14 mesi). I risultati dello studio mostrano che il 54,6% dei pazienti presentava nel follow up un miglioramento alla UPDRS-II del 15% e alla UPDRS-III del 25,9%. Il 36,4% dei pazienti non presentava nessun miglioramento mentre il 9,1% era peggiorato. Lo studio mostra che la regolazione dei parametri di stimolazione effettuata da un neurologo esperto sia nella gestione di pazienti affetti da disturbi del movimento sia nella programmazione dei sistemi di neurostimolazione consente di ottenere un migliore controllo della sintomatologia clinica nei pazienti parkinsoniani trattati con STN-DBS.

2+

In un lavoro di un gruppo di esperti<sup>24</sup> sono state sintetizzate le indicazioni utili per eseguire una corretta programmazione dei parametri di stimolazione in pazienti affetti da malattia di Parkinson e trattati con stimolazione cerebrale profonda. In particolare vengono descritti i parametri suscettibili di regolazione (polarità dei contatti, ampiezza dello stimolo, frequenza e larghezza dell'impulso). Viene inoltre presentato un utile algoritmo per eseguire dal punto di vista pratico il *setting* dei parametri di stimolazione, diversificato per nucleo *target* (subtalamico, globo pallido interno, ventrale intermedio del talamo).

4

## Sintesi delle prove

In letteratura sono presenti pochissimi lavori che rispondano direttamente al quesito, e riguardano esclusivamente aspetti di programmazione dei parametri di stimolazione. Indicazioni indirette sul modo corretto di seguire i pazienti nel follow up possono essere nonostante ciò desunte dall'analisi dei diversi studi clinici. La maggior parte di questi fanno riferimento per il follow up alle indicazioni del CAPSIT-PD (*Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease*, 1999).

Oltre alla valutazione degli aspetti motori e di qualità della vita (tramite l'utilizzo di specifiche scale quali per esempio l'UPDRS e la PDQ-39), grande importanza è data agli aspetti neuropsicologici, comportamentali e psichiatrici, indagati estensivamente attraverso l'utilizzo di test specifici.

## Raccomandazione

GPP

Il follow up dei pazienti sottoposti a terapia chirurgica deve includere un monitoraggio clinico del decorso della malattia di almeno tre visite l'anno. A tal fine è indispensabile la collaborazione tra il neurologo che ha in carico il paziente e l'équipe che ha eseguito il trattamento chirurgico. In particolare è necessario prendere in considerazione le seguenti raccomandazioni:

- nell'immediato post operatorio è consigliabile per i pazienti sottoposti a DBS l'esecuzione di un controllo *imaging* del corretto posizionamento degli elettrodi, tramite TC o RM, seguendo le indicazioni fornite dalle singole case produttrici dei dispositivi;
- è indicato uno studio accurato dell'effetto della stimolazione su tutti i contatti degli elettrodi, al fine di individuare il *pattern* di stimolazione più efficace nel singolo paziente;
- è consigliata una riduzione molto graduale del trattamento farmacologico;

## GPP

- nei primi mesi dopo l'intervento è necessaria una osservazione ripetuta dei pazienti per ottimizzare la stimolazione e per individuare eventuali effetti collaterali; una situazione di relativa stabilità clinica si ottiene generalmente nell'arco dei primi tre-sei mesi; successivamente i pazienti possono essere seguiti a intervalli regolari, in modo simile a quanto avviene per i pazienti non trattati chirurgicamente;
- è necessario seguire attentamente i pazienti sul versante dei disturbi non motori; pazienti a maggiore rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o comportamentali devono essere seguiti attentamente soprattutto nel primo anno dopo l'intervento;
- è importante che i pazienti vengano seguiti fin dall'inizio da personale esperto sia nella gestione di pazienti affetti da disturbi del movimento, sia nella programmazione dei sistemi DBS.

## Bibliografia

1. Alvarez L et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain* 2005; 128: 570-83.
2. Alvarez L et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psych* 2009; 80: 979-85.
3. Antonini A et al. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol* 2011; 258: 579-85.
4. Aybek S et al. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 974-81.
5. Bannier S et al. Overweight after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psych* 2009; 80: 484-8.
6. Fasano A et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010; 133: 2664-76.
7. Gervais-Bernard H et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow up. *J Neurol* 2009; 256: 225-33.
8. Kaiser I et al. Long-term effects of STN DBS on mood: psychosocial profiles remain stable in a 3-year follow up. *BMC Neurol* 2008; 8: 43.
9. Krack P et al. Five-year follow up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2003; 349: 1925-34.
10. Rodriguez-Oroz MC et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow up. *Brain* 2005; 128: 2240-49.
11. Schupbach WM et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psych* 2005; 76: 1640-4.
12. Siderowf A et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on health-related quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 746-53.
13. Wider C, Pollo C, Bloch J et al. Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism & related disorders*. 2008; 14:114-9.
14. Zibetti M et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 2327-34.
15. Merola A et al. Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients. *Brain* 2011; 134: 2074-84.
16. Merola A et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation outcome in young onset Parkinson's disease: a role for age at disease onset? *J Neurol Neurosurg Psych* 2012; 83: 251-7.
17. Castrioto A et al. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011; 68: 1550-6.
18. Zangaglia R et al. Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: a three-year controlled study. *Mov Disord* 2009; 24: 1621-8.
19. Zangaglia R et al. Deep brain stimulation and cognition in Parkinson's disease: an eight-year follow up study. *Mov Disord* 2012; 27: 1192-4.
20. Moreau C et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2008; 71: 80-4.
21. Ricchi V et al. Transient effects of 80 Hz stimulation on gait in STN DBS treated PD patients: a 15 months follow up study. *Brain Stim* 2012; 5: 388-92.
22. Piboolnurak P et al. L-dopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 990-7.
23. Moro E et al. Subthalamic nucleus stimulation: improvements in outcome with reprogramming. *Arch Neurol* 2006; 63: 1266-72.
24. Volkmann J et al. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: S284-9.

## **Quesito sulle staminali**

## Quesito sulle staminali

- **Quesito 32 (nuovo)** • Esistono prove di efficacia per l'utilizzo delle cellule staminali nella terapia della malattia di Parkinson?

### Ricerca della letteratura

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	277
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	20
Studi inclusi e valutati	10

### Analisi delle prove

È stato effettuato uno studio per valutare fattibilità, sicurezza ed efficacia di un impianto autologo di cellule staminali adulte di derivazione midollare tramite cateterismo arterioso superselettivo<sup>1</sup>. Dal 2006 al 2008 sono stati selezionati 53 pazienti con malattia di Parkinson idiopatica secondo i criteri della UKBB (36 maschi, 16 femmine). L'età media era di 61,8 anni (*range* 38-81), l'età di esordio della malattia in media 52,7 anni (*range* 26-75), la durata della malattia andava da 1 a 25 anni. Criteri di esclusione sono stati insufficienza cardiaca, renale, epatica o discrasie ematiche. Gli *outcome* primari (clinici) sono stati: sicurezza (complicanze correlate alla procedura che hanno richiesto terapia, ospedalizzazione o hanno causato il decesso), UPDRS totale, H&Y, Schwab and England Scale, BDI, QoL, Northwestern University Disability Scale. L'*outcome* secondario era funzionale mediante spettroscopia RM. Dopo un follow up medio di 7,4±4,5 mesi (*range* 1-18) i pazienti presentavano un miglioramento medio del 51,1% e una *quartile deviation* QD del 24,8% della UPDRS (*baseline* =68 con QD 25; al follow up=34 con QD 20). Negli altri parametri: HY *baseline*= 3,0 con QD 1,0, follow up=2,0 con QD 0,5; Schwab and England: *baseline*=70 con QD 20, follow up=80 con QD 10; PDQ-8 medio: *baseline* 15,9±7,0, follow up 9,8±5,7. Nelle attività della vita quotidiana ADL, BDI e QoL si è osservato un miglioramento significativo con  $p < 0,05$ . Per quanto riguarda la sicurezza non si segnala nessuna complicanza maggiore (tre soggetti sono stati ricoverati in ospedale per cause non correlate alla procedura: iperplasia prostatica benigna, psicosi e ostruzione intestinale). Al follow up con MR spettroscopia si è osservato un miglioramento nel rapporto n-acetilaaspartato/creatinina da 1,805 a 2,07 (12,8%) e da 1,25 a 1,88 (43,56%) nei GB rispetto verso valori precedenti alla procedura ( $p < 0,05$ ).

Cinque pazienti con malattia di Parkinson idiopatica selezionati secondo CAPIT (*Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations*) sono stati sottoposti a impianto di tessuto embrionale mesencefalico a livello del caudato e del putamen bilaterale<sup>2</sup>; l'intervento è stato eseguito in Lund usando chirurgia stereotassica guidata con TC e RM. Gli impianti sono stati posizionati bilateralmente nel putamen lungo cinque traiettorie e nella testa del nucleo caudato lungo due traiettorie. I pazienti sono stati seguiti secondo protocollo CAPIT da sei mesi prima dell'intervento a 16-24 mesi dopo. Al momento del trapianto la durata



media della malattia in tutti i pazienti era di 12,6 anni con una durata media del trattamento con L-dopa di 11 anni e uno stadio avanzato della malattia (H&Y III-V). In particolare:

- paziente 1: 53 anni di età, malattia da 15 anni, in trattamento con L-dopa da 15 anni, quattro donatori per il lato sinistro, tre donatori per il lato destro, 24 mesi di follow up, H&Y V;
- paziente 2: 41 anni di età, malattia da 13 anni, in trattamento con L-dopa da 13 anni, quattro donatori per il lato sinistro, cinque donatori per il lato destro, 24 mesi di follow up per il primo impianto, 18 mesi di follow up per il secondo, H&Y III-IV;
- paziente 3: 49 anni di età, malattia da 11 anni, in trattamento con L-dopa da otto anni, quattro donatori per il lato sinistro, quattro donatori per il lato destro, 24 mesi di follow up, H&Y III;
- paziente 4: 54 anni di età, malattia da 12 anni, in trattamento con L-dopa da otto anni, quattro donatori per il lato sinistro, quattro donatori per il lato destro, 18 mesi di follow up, H&Y III;
- paziente 5: 68 anni di età, malattia da 12 anni, in trattamento con L-dopa da 11 anni, tre donatori per il lato sinistro, quattro donatori per il lato destro, 18 mesi di follow up, H&Y III.

È stato somministrato tirilazad mesilato endovena quattro volte al giorno (1,5 mg/kg) per tre giorni a partire dalla fase perioperatoria al momento del primo impianto. L'immunosoppressione è stata effettuata con ciclosporina, azatioprina e prednisolone secondo regime standard. Tutti, eccetto il paziente 3 (in cui l'azatioprina è stata sospesa nel primo mese per reazione epatica), hanno continuato il trattamento per 12-24 mesi. Come *outcome* è stata considerata la sopravvivenza dell'impianto valutata tramite 18F fluoro dopa *uptake* con PET eseguita prima e 10-23 mesi dopo l'intervento. Il trapianto è stato preparato con lo stesso protocollo di precedenti pubblicazioni (Wenning 1997, Hagell 1999) a parte per l'aggiunta di lazaroide tirilazad mesilato durante ogni fase della procedura. Per quanto riguarda le modalità dell'impianto i pazienti 1 e 5 hanno ricevuto impianti bilaterali in un'unica sessione, i pazienti 3 e 4 sono stati operati con un intervallo di quattro e due settimane rispettivamente tra i due lati, il paziente 2 ha ricevuto il secondo impianto (striato destro) sei mesi dopo il primo impianto (striato sinistro). Nei primi 18-24 mesi tutti i pazienti hanno ridotto la dose di L-dopa di una media del 54% rispetto a prima dell'intervento. Il paziente 1 non ha avuto nessuna variazione nei primi 15 mesi rispetto a prima dell'intervento. Il ropinirolo è stato aggiunto 20 mesi dopo intervento con dosi gradualmente crescenti per i sette mesi successivi; alla fine dei 24 mesi la dose di ropinirolo era di 6 mg. Nel paziente 2 pergolide (0,5 mg/di) e selegilina (10 mg/di) e L-dopa (225 mg/di) sono stati sospesi cinque-sei mesi dopo il secondo impianto e il biperiden è stato ridotto da 8 a 4 mg/di. Il paziente 3 ha avuto una dose stabile di selegilina (5 mg/di) e bromocriptina (7,5 mg/di) per tutto il follow up mentre la L-dopa è stata ridotta da 425 a 250 mg/di. Nel paziente 4 pergolide (1,5 mg/di) e apomorfina (circa 15 mg/di) sono state sospese durante il primo anno dopo l'intervento e la L-dopa è stata ridotta da 900 a 400 mg/di, mentre il dosaggio di amantadina (200 mg/di) è rimasto invariato. Nel paziente 5 la selegilina (10 mg/di) è stata sospesa immediatamente dopo l'intervento e la L-dopa è stata ridotta da 1075 a 725 mg/di. Per quanto riguarda lo stato clinico, nel paziente 4 non si è registrata nessuna variazione post operatoria (aumento

UPDRS del 13%), ma una diminuzione notevole dei farmaci anti parkinsoniani. Gli altri quattro pazienti mostrano una riduzione notevole dei punteggi motori di UPDRS, che in media è stata del 48% (*range* 37-58%). In quattro pazienti è diminuito il tempo in *off*. Il tempo necessario per eseguire *task* motori è migliorato in tutti i pazienti nel lato più grave, e in misura minore anche nel lato meno grave. La rigidità è diminuita bilateralmente in quattro pazienti. Non si è osservata nessuna alterazione della durata di risposta a una dose singola di L-dopa in nessun paziente. La sopravvivenza dell'impianto nel putamen è stata valutata a 10-23 mesi dopo l'intervento: la *regional 18F-fluorodopa influx rate constant (Ki)* putaminale media è aumentata del 55% sul lato destro e del 66% sul lato sinistro. Gli aumenti vanno dal 25 al 26% nel putamen sinistro del paziente 3 e nel putamen destro dei pazienti 1 e 4 fino al 99-101% nel putamen sinistro dei pazienti 2 e 4 e nel destro del paziente 5. La variazione di Ki nel nucleo caudato è meno pronunciata rispetto all'aumento medio nel putamen assecondandosi a 24% su entrambi i lati. Aumenti significativi (20% o più) di 18F-fluorodopa *uptake* sono stati registrati uni e bi-lateralmente nel nucleo caudato di quattro pazienti. Tra gli effetti collaterali si segnala una tromboflebite periferica in tutti i pazienti: lieve e trattata con successo con eparina topica eccetto nel paziente 4 che ha sviluppato una tromboflebite grave. Nel paziente 1 si è osservata una lieve confusione notturna nei primi tre giorni dopo l'intervento bilaterale e periodi di lieve depressione nel follow up. Nel paziente 4 si è registrato un lieve cambio di personalità e una lieve apatia nei primi giorni dopo il primo impianto. Nel paziente 5 si è verificata confusione per una settimana dopo il trapianto bilaterale e in seguito è insorta una depressione che ha richiesto un trattamento; il suo leggero decadimento cognitivo pre intervento è peggiorato leggermente dopo l'impianto.

3

In una revisione non sistematica non è stata dichiarata la strategia di ricerca della letteratura, anche se dalla *flowchart* degli studi emerge che sono stati considerati trial clinici e dati autoptici<sup>3</sup> di pazienti con malattia di Parkinson sottoposti a trapianto intrastriale di neuroni dopaminergici embrionali. La valutazione si è basata sulla variazione di *uptake* della F-fluorodopa putaminale, partendo dall'ipotesi che sia necessario raggiungere circa il 50% del normale per un beneficio clinico da moderato a marcato. I risultati degli studi appaiono variabili, probabilmente anche per differenti metodologie di trapianto e selezione dei pazienti. I dati di alcune serie recenti di pazienti trapiantati a livello putaminale bilaterale mostrano un incremento FD/PET a livello del putamen che va dal 40 al 107%, ma in alcuni casi è anche non rilevante a 10-23 mesi dopo trapianto rispetto al *baseline*. La valutazione clinica mostra una riduzione dei punteggi UPDRS-III da -6 a -40%, una riduzione del tempo in *off* ogni giorno da un non rilevante - 15% a un massimo di -66%. Il numero di pazienti trattati varia da serie a serie, da tre a 19 massimo, con trapianti mesencefalici ventrali per paziente da tre a cinque in ciascun emisfero. Si è verificata una riduzione rilevante del tempo in *off* e nella maggior parte dei casi del trattamento antiparkinsoniano. Nel lavoro di Nguyen et al. nove pazienti con impianto bilaterale hanno riportato benefici superiori rispetto ai pazienti che avevano ricevuto più tessuto embrionale. A due anni di follow up tre pazienti che avevano ricevuto cellule da due-tre donatori mostrano benefici lievi o nulli (aumento 6% UPDRS in *off*, +15% di tempo quotidiano in *off*) rispetto a sei pazienti con impianti da sei embrioni che mostrano diminuzione del 33% del punteggio UPDRS in *off* e diminuzione del 66% del tempo in *off*. Un RCT recente su tessuto mesencefalico embrionale da due donatori impiantato in ogni putamen di 23 pazienti con malattia di Parkinson ha dimostrato che un

anno dopo l'intervento i pazienti che avevano ricevuto l'impianto mostravano un aumento medio del 40% di *uptake* della F-fluorodopa putaminale; la risposta clinica era meno marcata (con un miglioramento del 18% di UPDRS-III in *off*) rispetto ai pazienti dei trial che avevano ricevuto tre-cinque mesencefali per emisfero. Alcuni studi indicano che potrebbero essere necessari tre-cinque embrioni impiantati per ciascun emisfero. Il volume, la densità, il *pattern* della ricrescita delle fibre e la reinnervazione, l'integrazione funzionale e il rilascio di dopamina sono ritenuti fattori addizionali importanti per un *outcome* clinico ottimale.

Un trial randomizzato clinico è stato disegnato per confermare gli iniziali benefici osservati in un piccolo trial *open label*<sup>8</sup>. Lo studio ha randomizzato 34 pazienti con malattia di Parkinson idiopatica a ricevere un'infusione continua intraputaminale di liatermin (GDNF ricombinante umano) 15 g/putamen/di o placebo. Il GDNF esercita un potente effetto trofico sui neuroni dopaminergici del mesencefalo. Criteri inclusione nello studio sono stati: una malattia di Parkinson idiopatica bilaterale avanzata, >5 anni dalla diagnosi, età 35-70 anni, UPDRS $\geq$ 30 stabile, dose stabile di farmaci anti parkinsoniani, risposta  $\geq$ 30% a carico con L-dopa. Nel gruppo di trattamento sono stati posizionati stereotassicamente, con punte mirate al putamen posteriore dorsale, cateteri intraparenchimali ognuno dei quali era attaccato a una pompa impiantata nell'addome, con un sistema programmato per infusione di liatermin 150 $\mu$ L/di (6,25 $\mu$ L/h) (dose giornaliera 15 $\mu$ g/putamen/di). Nel gruppo placebo è stata infusa con le stesse modalità una soluzione salina *citrate-buffered* per sei mesi. Il gruppo di trattamento era costituito da 17 pazienti (15 maschi, 2 femmine), con un'età media di 55 anni (DS 7,5) e un tempo medio dalla diagnosi di 10,1 (DS 4,4) anni. Il punteggio medio UPDRS in *off* era di 42,8 (DS 11,3) e in *on* di 16,7 (DS 10,2). La risposta alla L-dopa era del 62,6% (DS 16,7), con una dose media di L-dopa di 752 mg/di (DS 341). Il gruppo placebo era costituito da 17 pazienti (13 maschi, 4 femmine), con un'età media di 57,1 anni (DS 7,0) e un tempo medio dalla diagnosi di 9,2 (DS 3,4) anni. Il punteggio medio UPDRS in *off* era di 44,4 (DS 12,1) e in *on* di 14,9 (DS 9,1). La risposta alla L-dopa era del 66,8% (DS 18,2), con una dose media di L-dopa di 1250 mg/di (DS 548). In totale sono quindi stati considerati 34 pazienti (28 maschi, 6 femmine), con un'età media di 56 anni (DS 7,2) e un tempo dalla diagnosi di 9,7 anni (DS 3,9). Il punteggio medio UPDRS in *off* era di 43,6 (DS 11,5) e in *on* di 15,8 (DS 9,6). La risposta alla L-dopa era del 64,7% (DS 17,3), con una dose media di L-dopa di 1063 mg/di (DS 512). I gruppi appaiono ben appaiati per tutte le caratteristiche al *baseline* eccetto per le dosi L-dopa equivalenti che sono maggiori nel gruppo placebo. Nel *drop out* si segnala un paziente ritirato dopo 17 giorni di trattamento con liatermin in cui pompa e catetere sono stati espianati due volte per infezione. Come *outcome* primario è stata considerata l'efficacia del trattamento valutata come variazione percentuale del punteggio UPDRS-III in *off* dal *baseline* a sei mesi di trattamento. Come *outcome* secondari sono stati considerati le variazioni percentuali del punteggio UPDRS totale in *off* rispetto al *baseline*, le variazioni dal *baseline* di UPDRS-I, II e IV, di UPDRS-III in *on*; della *posterior putamen 18FD PET influx constant (Ki)*, dei test motori di camminata nel tempo, del Purdue Pegboard test, della valutazione dei diari dei pazienti, della Dyskinesia Rating Scale, del PDQ-39, dell'SF-36. È stata inoltre valutata la sicurezza come incidenza di eventi avversi correlati al dispositivo, correlati all'intervento o causati dal trattamento. Sono state inoltre registrate variazioni dal *baseline* nei test neuropsicometrici, nei segni vitali e nei parametri di laboratorio. Gli eventi avversi riportati da nove pazienti (26%) in 17 dispositivi (24%) sono stati generalmente ben tollerati e facilmente

1-

risolvibili con interventi medici o chirurgici. In due pazienti è stato necessario riposizionare chirurgicamente il catetere intraparenchimale (uno bilaterale e uno unilaterale). Liatermin è stato ben tollerato: gli eventi avversi più frequenti sono stati parestesie (65% nel gruppo di trattamento; 18% nel gruppo placebo), emicrania (29% nel gruppo di trattamento; 6% nel gruppo placebo), infezioni del tratto respiratorio superiore (24% nel gruppo di trattamento; 6% nel gruppo placebo). Nessuna variazione significativa è stata osservata nei parametri di laboratorio, nei segni vitali e nei test neuropsicometrici.

È stato condotto uno studio<sup>5</sup> sul follow up a due anni dei pazienti dello studio di Freed pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2001, che aveva descritto la prima fase, di un anno, in doppio cieco. Su quella popolazione è proseguita l'osservazione a lungo termine in *open label* dell'efficacia clinica e con PET su 33 pazienti con malattia di Parkinson avanzata trapiantati con cellule dopaminergiche. L'età media era di 57,2±9,9 (*range* 35-76), tutti con sintomi per almeno sette anni (13,8±5,3 anni; *range* 7-32), *responder* a L-dopa (miglioramento UPDRS ≥33%). Criteri di esclusione sono stati un decadimento cognitivo significativo, depressione, evidenza di malattia cerebrovascolare o di lesione alla RM, due anni dopo trapianto. Quindici pazienti sono stati seguiti per altri due anni. Come *outcome* clinici sono state considerate le variazioni di UPDRS-III. Il punteggio UPDRS è declinato nel tempo dopo il trapianto ( $p<0,001$ ); si è registrato un miglioramento clinico a un anno, relativamente maggiore nei più giovani e negli uomini, ma le differenze non sono visibili a più lungo termine. Come *outcome* PET è stato valutato l'*uptake* di F-Dopa nel caudato e nel putamen su relazione tra i due nel tempo con analisi di correlazione intrasoggetto. La PET ha mostrato un aumento significativo di *uptake* della F-dopa evidente a tutti i tempi post trapianto ( $p<0,001$ ) e non influenzato dall'età o dal sesso. Variazioni post trapianto nei segnali PET e negli *outcome* clinici sono risultate significativamente intercorrelate ( $p<0,02$ ). La morfometria basata sui voxel (VBM) rivela aumenti bilaterali significativi nell'*uptake* di F-dopa a un anno ( $p<0,001$ ) nei siti di impianto nel putamen posteriore. Il segnale PET aumenta ancora in questa regione due e quattro anni dopo l'impianto. L'analisi mostra inoltre un progressivo declino nell'*uptake* del radiotracciante nel caudato e nel putamen ventrorostrale non impiantati. Il miglioramento clinico dopo trapianto è correlato con la ritenzione del segnale PET in questa regione a *baseline*. I benefici clinici della sopravvivenza dell'impianto persistono fino a quattro anni dopo il trapianto. La dipendenza degli *outcome* clinici (ma non di quelli di *imaging*) da età e sesso a un anno può non persistere a lungo termine e le variazioni di *imaging* sono verosimilmente correlate con gli *outcome* clinici per tutto il periodo post impianto. Il lavoro è prevalentemente incentrato sugli *outcome* di *imaging*.

2-

Obiettivo dello studio<sup>6</sup> è valutare le discinesie in 34 pazienti con malattia di Parkinson avanzata randomizzati a trapianto fetale della *substantia nigra* bilaterale con quattro donatori per lato (gruppo BT4 con n=12 pazienti), un donatore per lato (gruppo BT1 con n=11 pazienti) o placebo (gruppo PL con n=11 pazienti). Il follow up è stato a 24 mesi, con registrazioni videotape standardizzate a *baseline* e a tre, sei, 12, 18 e 24 mesi in fase *off* e *on*. Alla fine dello studio un valutatore esterno allo studio ha valutato in cieco ogni registrazione in ordine casuale generato dal computer, in *off* (12 ore dopo l'ultima terapia dopaminergica) e in *best on*. Come *outcome* primario è stata considerata la variazione delle discinesie in *off* dal *baseline* alla visita finale. Come *outcome* secondario la variazione delle discinesie in *on*. Pattern e gravità della discinesia in stato *on* e *off* sono state valutate con la scala discinesia

(DRS) modificata che valuta il sintomo in sette parti del corpo e per ogni parte assegna un punteggio da 0 (nessuna) a 4 (intensa). Al *baseline* in stato *on* 33 dei 34 pazienti (97%) avevano discinesie, che si sono presentate in tutti i pazienti di tutti i gruppi in stato *on* a ogni visita di follow up durante i 24 mesi. I punteggi medi per gruppo alla *baseline* erano: gruppo PL: 6,4±5,3; gruppo BT1: 7,4±5,0; gruppo BT4: 5,1±3,9 (non significativa). Non si è registrato nessun *overall treatment effect* ( $p=0,277$ ). Non è emersa nessuna variazione significativa in nessun confronto appaiato (gruppo BT1 vs PL  $p=0,676$ ; BT4 vs PL  $p=0,666$ ; BT1 vs BT4  $p=0,246$ ). Per quanto riguarda la fase *off*, nessun paziente aveva discinesia in fase *off* al *baseline*. Nessun paziente del gruppo placebo ha sviluppato discinesia nel corso dello studio, fenomeno che invece si è verificato in 13 dei 23 pazienti trapiantati (57%): 7 degli 11 BT1; 6 dei 12 BT4 ( $p<0,01$  per ogni confronto vs PL o *baseline*). L'*overall treatment effect* è significativo ( $p=0,019$ ). Si è anche osservato un aumento significativo del punteggio relativo alla discinesia in BT1 e BT4 vs PL. Nessuna differenza significativa si è invece osservata tra BT1 e BT4 (BT1 vs PL  $p=0,010$ ; BT4 vs PL  $p=0,006$ ; BT1 vs BT4  $p=0,862$ ). Il tempo medio di latenza dall'intervento all'insorgenza di discinesia in fase *off* è stato di 5,1±3,3 mesi (*range* 3-12). Nessun paziente ha sviluppato discinesia in *off* dopo il mese 12; gambe e anca sono le parti del corpo più gravemente coinvolte in 12 dei 13 pazienti. I pazienti che hanno sviluppato discinesia *off* al *baseline* erano in trattamento con dosi di L-dopa equivalenti significativamente più alte rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato discinesia (1059±307,5 vs 1718±460,8;  $p=0,001$ ). Non si è osservata nessun'altra differenza significativa al *baseline* tra i due gruppi. Nessuna differenza tra i due gruppi è stata registrata dal *baseline* alla visita finale in termini di variazione di UPDRS, di dose L-dopa equivalente, di *uptake* striatale alla PET o nelle misure di funzionalità motoria. Si è osservato un miglioramento significativo dal *baseline* a sei mesi nei punteggi UPDRS in *off* nei pazienti con discinesia in *off* rispetto ai pazienti senza discinesia. I punteggi di discinesia in *off* non sono correlati a discinesia in *on*, UPDRS-III, *uptake* di F-dopa striatale a PET, L-dopa equivalenti né a *baseline*, né a 24 mesi.

Uno studio ha valutato con 18F-dopa e 11C-raclopride PET i fattori che influenzano l'*outcome* clinico dopo trapianto neurale intrastriatore di tessuto embrionale mesencefalico in nove pazienti con malattia di Parkinson idiopatica<sup>7</sup>. Il numero di pazienti inclusi nelle diverse analisi varia in rapporto ai dati clinico-strumentali disponibili poiché non tutti i pazienti hanno effettuato le valutazioni in completo. Due soggetti hanno ricevuto un innesto unilaterale nel putamen destro, cinque soggetti hanno ricevuto un innesto bilaterale nel caudato e nel putamen e due soggetti un innesto nel putamen bilateralmente. Lo studio si proponeva tre obiettivi: 1) valutare il *pattern* di denervazione e reinnervazione prima e dopo l'intervento e la correlazione con l'*outcome* clinico, 2) valutare la capacità di accumulo e rilascio della L-dopa nelle cellule innestate e la correlazione con discinesie indotte dal trapianto (GID), 3) valutare la correlazione tra la sospensione della terapia immunosoppressiva, la sopravvivenza dell'innesto e gli *outcome* clinici (deterioramento clinico e comparsa di discinesie) misurati con le seguenti scale e metodiche: GID con CDRS basati su video, *outcome* globale (Global Ordered Outcome Score, Schouten 2000), denervazione dopaminergica misurata con PET 18 F-dopa, capacità di accumulo della dopamina valutata con PET 11C-raclopride. I pazienti con *outcome* clinico sfavorevole presentavano una denervazione più grave dello striato ventrale alla PET con F-dopa prima dell'innesto. La comparsa di discinesia indotta dal trapianto non è apparsa correlata con nessuno degli *outcome* funzionali. Non sono state os-

servate correlazioni tra il rilascio di dopamina a livello putaminale e le discinesie indotte dal trapianto, né a livello basale né dopo somministrazione di metanfetamina. La sopravvivenza delle cellule innestate non è stata condizionata dalla durata della terapia immunosoppressiva. Conclusione degli autori è che lo scarso *outcome* dei trapianti è associato a una progressiva denervazione dopaminergica in aree fuori del trapianto. Si tratta di uno studio prognostico con alcuni limiti: variabilità delle valutazioni eseguite e delle procedure chirurgiche effettuate, ricostruzione retrospettiva (basata su video) di alcune variabili utilizzate per lo studio. I risultati risultano pertanto difficilmente riassumibili.

In un trial condotto per determinare se il trapianto bilaterale di cellule dopaminergiche embrionali mesencefaliche nel putamen di pazienti con malattia di Parkinson interessi significativamente le loro funzioni cognitive rispetto a pazienti che ricevono chirurgia *sham*, sono stati esaminando anche gli effetti dell'età sulla performance cognitiva<sup>8</sup>. Lo studio ha coinvolto 40 pazienti (21 maschi, 19 femmine; età 34-75 anni) con malattia di Parkinson idiopatica di durata almeno 7 anni (media 14 anni) e almeno due tra bradicinesia, rigidità e tremore a riposo. Criteri di esclusione sono stati punteggi al MMSE < 24, allucinazioni, depressione, demenza, altre malattie gravi, precedenti interventi di neurochirurgia, evidenza di altri disturbi neurologici alla RM. Nel gruppo sottoposto effettivamente al trapianto c'erano dieci pazienti più giovani e nove più anziani, nel gruppo *sham* 11 erano più giovani e nove più anziani. Il follow up è stato di 12 mesi. Sono stati eseguiti test neuropsicologici prima dell'intervento e un anno dopo. Un paziente, donna di 66 anni è uscita dallo studio perché deceduta in un incidente d'auto sette mesi dopo l'intervento per cui i suoi dati non sono stati inclusi nell'analisi. Tre pazienti sono stati esclusi da alcuni test perché hanno sviluppato demenza a un anno di follow up. Come *outcome* sono stati considerati una batteria di test neuropsicologici, UPDRS in *on* e in *off*, HRS-D, fluorodopa PET con *uptake* di F-dopa al putamen o al caudato. Nessuna differenza è stata osservata nei punteggi relativi alla depressione dal *baseline* a un anno dopo l'intervento ( $p=0,762$ ). Uno dei pazienti più giovani è risultato leggermente più depresso (HRS12) e uno dei pazienti più anziani moderatamente più depresso (HRS17) a un anno. La *performance* dei pazienti alla maggior parte dei test neuropsicologici non cambia da *baseline* a 1 anno. Nei casi in cui cambia tende a peggiorare più che a migliorare, ma la *performance* dei pazienti che sviluppano demenza non peggiora in più test rispetto agli altri pazienti. I pazienti dementi hanno score al *baseline* minori e più dati mancanti al follow up. Anche due pazienti più anziani nel gruppo trapiantato hanno dati mancanti per un test ciascuno. Da *baseline* a un anno non si osserva nessuna variazione per età o gruppo separatamente: i più giovani  $p=0,701$ ; i più anziani:  $p=0,191$ . Rimuovendo i pazienti dementi dall'analisi emerge che i pazienti più giovani (media 15,5, SD 1,1) non dementi hanno *performance* migliori rispetto ai più anziani non dementi (media 14,7, SD 1,6). Nessuna differenza significativa post intervento è stata osservata tra gruppo assegnato al trapianto e al trattamento *sham* in termini di *performance* cognitiva. Il gruppo trapiantato non mostra variazioni significative nella *performance* nella maggior parte delle misure sebbene sia suggerita una correlazione positiva tra miglioramenti in UPDRS e S&E con miglioramento in alcuni aspetti di funzione cognitiva (CVLT, CFL) nei pazienti più anziani del gruppo trapiantato; nello stesso gruppo la diminuzione dei punteggi relativi alla depressione può essere correlata con una migliore *performance* nel test del disegno (Rosen). Una spiegazione possibile per l'assenza di differenze include l'ampia variabilità di alcuni test, la dissociazione motoria/cognitiva tra circuiti GB-talamo-frontali, l'assenza di risposta della



parte cognitiva alla terapia dopaminergica e l'influenza sulla sfera cognitiva della alterazione neurotrasmettitoriale colinergica e noradrenergica.

In un trial *open label* su sette pazienti con malattia di Parkinson sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali mesenchimali da midollo (BM-MS<sup>C</sup>)<sup>9</sup>, le cellule sono state impiantate nella zona ventricolare sublaterale attraverso chirurgia stereotassica. La diagnosi di malattia di Parkinson era basata sulla presenza dei segni cardinali e una buona risposta alla L-dopa. Criteri di esclusione sono stati altre patologie neurodegenerative diverse dalla malattia di Parkinson, disturbi psichiatrici, sepsi, anemia, insufficienza renale cronica, epatopatia, HBV, HCV. Tutti i pazienti erano maschi, con un'età di 55,4±15,4 anni (*range* 21-62 anni), durata della malattia di 14,7±7,6, UPDRS in *off* medio 65±22,1, UPDRS in *on* medio 50,6±15,9. La fase *off* era individuata dopo 12 ore dall'ultima somministrazione di L-dopa e la fase *on* al picco, cioè un'ora dopo L-dopa. Le valutazioni sono state eseguite a tre, sei, nove, 12 mesi dall'intervento. Come *endpoint* primario è stata considerata la variazione tra l'UPDRS totale osservato nella fase *off* e nella fase *on*. Come *endpoint* secondari i punteggi H&Y e Schwab and England. È stato riportato un miglioramento stabile per tre pazienti su sette del rapporto *off/on*: *off* medio 43,3 (miglioramento del 22,9%), *on* medio 31,7 (miglioramento del 38%) valutato all'ultima visita. Riduzione della Schwab and England del 14%. I risultati non sono dettagliati: vengono stabilite visite di follow up a tre, sei, nove e 12 mesi ma poi sono riportati miglioramenti fino a 36 mesi per alcuni pazienti. Non vengono riportati chiaramente i risultati su soggetti con *outcome* clinico sfavorevole.

In uno studio retrospettivo<sup>10</sup> condotto su 17 pazienti con sindrome parkinsoniana (sette con malattia di Parkinson idiopatica) sottoposti a un impianto autologo di cellule staminali adulte di derivazione midollare non viene osservato dopo un tempo mediano di osservazione di dieci mesi alcun miglioramento nelle funzioni motorie, nelle attività della vita quotidiana, del giudizio clinico complessivo o nell'uso di farmaci antiparkinsoniani. L'impianto in questi pazienti è stato eseguito al di fuori dei *setting* clinici istituzionali senza un chiaro e consolidato *background* scientifico.

## Sintesi delle prove

L'insieme delle prove documenta la minima qualità degli studi finora condotti. Le cellule o le molecole finora utilizzate nelle sperimentazioni umane sono molto eterogenee (cellule staminali adulte, tessuto embrionale mesencefalico, GDNF ricombinante umano, cellule staminali autologhe mesenchimali da midollo) e denotano la necessità di condurre studi preclinici probabilmente più rigorosi prima del passaggio alla sperimentazione umana.

## Raccomandazione

Non vi sono prove sufficienti per l'utilizzo delle cellule staminali nella terapia della malattia di Parkinson.

## Raccomandazioni per la ricerca

I trattamenti a base di cellule staminali devono essere validati scientificamente in sperimentazioni



**cliniche controllate condotte in strutture riconosciute e da medici competenti secondo le regole in vigore definite dalle autorità competenti del settore. Bisogna ricordare che queste regole sono soprattutto a garanzia dei pazienti. I dati scientifici prodotti devono poi essere condivisi secondo le modalità tradizionali dalla comunità scientifica (congressi e pubblicazioni su riviste peer-reviewed) prima del passaggio alla pratica clinica corrente.**

## Bibliografia

---

1. Brazzini A et al. Intraarterial autologous implantation of adult stem cells for patients with Parkinson disease. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 443-451.
2. Brundin P et al. Bilateral caudate and putamen grafts of embryonic mesencephalic tissue treated with lazarooids in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1380-90.
3. Hagell P, Brundin P. Cell survival and clinical outcome following intrastriatal transplantation in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 741-52.
4. Lang Ae et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 459-66.
5. Ma Y et al. Dopamine cell implantation in Parkinson's disease: long-term clinical and (18)F-FDOPA PET outcomes. *J Nucl Med* 2010; 51: 7-15.
6. Olanow CW et al. Clinical pattern and risk factors for dyskinesias following fetal nigral transplantation in Parkinson's disease: a double blind video-based analysis. *Mov Disord* 2009; 24: 336-43.
7. Piccini P et al. Factors affecting the clinical outcome after neural transplantation in Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128: 2977-2986.
8. Trott CT et al. Cognition following bilateral implants of embryonic dopamine neurons in PD: a double blind study. *Neurology* 2003; 60: 1938-43.
9. Venkataramana NK et al. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease. *Transl Res* 2010; 155: 62-70.
10. Storch A, et al. Intrathecal application of autologous bone marrow cell preparations in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2012; 27: 1552-5.

# Glossario

## Termini epidemiologici

**Bias di selezione:** errore sistematico in grado di alterare i risultati di un'inferenza, attribuibile a differenze prognostiche tra due o più gruppi messi a confronto.

**Cecità:** procedimento di controllo di errori sistematici messo in atto attraverso l'oscuramento dell'informazione relativa al tipo di trattamento utilizzato all'interno di uno studio che confronta due o più trattamenti o un trattamento e un placebo. L'informazione è di solito nascosta allo sperimentatore che somministra il trattamento, al paziente, allo sperimentatore che accerta l'esito, oppure allo sperimentatore che analizza i dati.

**Confondenti:** variabili o fattori in grado di distorcere i risultati di un'inferenza sovrastimando o sottostimando la dimensione dell'effetto. Per definizione un fattore può esercitare un confondimento se risulta associato all'intervento e contemporaneamente all'esito oggetto di studio.

**EA:** eventi avversi

**Eterogeneità:** variazione delle stime di effetto tra più studi messi a confronto su un determinato argomento.

**Follow-up:** periodo di tempo nel corso del quale, con diverse finalità, si sottopongono a osservazione soggetti arruolati in uno studio epidemiologico.

**Generalizzabilità:** proprietà di uno studio epidemiologico che attiene alla possibilità di estendere i risultati della ricerca a contesti diversi da quello che ha originato i risultati stessi (per esempio, i risultati di studi su popolazioni anziane possono essere non generalizzabili a popolazioni giovani o adulte).

**Gruppo di controllo:** gruppo di soggetti arruolato in uno studio epidemiologico per fornire misure che rappresentano il riferimento con cui confrontare il gruppo sottoposto all'attività o all'intervento oggetto di studio.

**HR:** Hazard Ratio. Esprime il rapporto tra rischi nelle analisi di sopravvivenza. Ovvero, il rapporto tra il rischio di evento in un gruppo di soggetti rispetto ad un altro in un periodo di tempo definito.

**IC 95%:** vedi Intervalli di confidenza al 95%.

**Intervalli di confidenza al 95%:** misura dell'incertezza cui soggiace la stima ottenuta da uno studio epidemiologico. Si tratta di un intervallo che fornisce l'ambito di oscillazione del valore della stima.

**IRR:** incidence rate ratio

**LR:** Likelihood ratio, rapporto di verosimiglianza: metodo alternativo derivato da sensibilità e specificità, per la definizione dell'accuratezza di un test diagnostico; permette di stabilire come si modificano le probabilità di malattia da prima di eseguire il test (probabilità pre-test) a dopo averlo eseguito (probabilità post test).

**Mascheramento dell'allocazione:** si applica ai RCT. Procedimento che assicura la protezione dal bias di selezione. Consiste nel mascherare la destinazione, all'uno o all'altro braccio di trattamento, dei pazienti candidati all'arruolamento in uno studio epidemiologico. Il ricercatore che decide l'inclusione dei soggetti non sa se un determinato individuo sarà destinato all'uno o all'altro trattamento.

**Metanalisi:** tecnica statistica per sintetizzare i risultati prodotti da differenti studi relativi a uno stesso argomento.

**OR (odds ratio):** misura di rischio consistente nel rapporto tra due probabilità di evento stimate in due diversi gruppi (esempio intervento vs placebo). Un valore di  $OR > 1$  indica che il gruppo di intervento ha un rischio di evento maggiore del gruppo placebo; un valore di  $OR < 1$  indica che il gruppo di intervento ha un rischio di evento minore del gruppo placebo; un  $OR = 1$  indica che non vi sono differenze tra i due gruppi.

**Outcome:** esito clinico/funzionale dei soggetti reclutati in uno studio epidemiologico, valutato per misurare l'efficacia di un determinato intervento sanitario.

**p (p-value):** probabilità che il risultato di uno studio sia casuale, cioè non attribuibile all'intervento oggetto di studio. Si assume convenzionalmente come significativo un risultato la cui probabilità di casualità sia  $p < 0,05$ .

**Potenza statistica:** proprietà di uno studio epidemiologico che attiene alla capacità di identificare differenze tra i gruppi a confronto, quando queste sono realmente presenti. È espressa come proporzione e il complemento a 1 della potenza rappresenta la

probabilità di risultati falsamente negativi, cioè la probabilità che lo studio non identifichi differenze quando queste esistono realmente.

**Revisione narrativa:** revisione della letteratura scientifica in assenza di sistematicità metodologica, cioè in assenza di criteri strutturati di ricerca, valutazione e analisi degli studi.

**Revisione sistematica:** revisione della letteratura scientifica relativa a un esplicito quesito clinico e condotta con criteri sistematici, espliciti e prespecificati di ricerca, valutazione e analisi degli studi.

**Rischio relativo (RR):** misura di rischio consistente nel rapporto tra due probabilità di evento (incidenze) stimate in due diversi gruppi (esempio intervento vs placebo). Differisce dall'OR per la modalità di stima della probabilità di evento.

**ROC:** Receiver Operating Characteristic. Grafico in cui si possono rappresentare sui due assi sensibilità e (1-specificità) per definire, analizzando l'area sotto la curva (AUC), la capacità di un test di discernere tra sani e malati.

**Significatività statistica:** proprietà che attiene alla probabilità che di un determinato risultato di uno studio epidemiologico si sia verificato per effetto del caso. Convenzionalmente, la probabilità al di sotto della quale il risultato è considerato non casuale, quindi non statisticamente significativo è  $p < 0.05$ .

**Studi diagnostici:** studi epidemiologici disegnati per valutare la validità di determinate procedure diagnostiche (test). Si basano essenzialmente sul confronto tra un test diagnostico sperimentale (index test) e un test diagnostico di riferimento (reference standard).

**Studi osservazionali:** studi non sperimentali in cui il ricercatore osserva, o ricostruisce, il corso degli eventi senza interferire nell'attribuzione dell'esposizione o della sua intensità.

**Studi prospettivi:** il termine attiene alla proprietà dello studio relativa al suo rapporto con il tempo. Si tratta in questo caso di studi che si svolgono nel tempo reale, cioè si basano sull'arruolamento di soggetti che vengono seguiti, a partire dall'inizio dello studio, per un periodo di tempo che si snoda nel futuro.

**Studi retrospettivi:** il termine attiene alla proprietà dello studio relativa al suo rapporto con il tempo. Si tratta in questo caso di studi che ricostruiscono il tempo passato, ipotizzando un inizio di osservazione datato e simulando la conclusione dell'osservazione nel

tempo presente o nell'immediato futuro.

**Tasso:** esprime la frequenza di un evento con riferimento alla popolazione osservata e al tempo.

**Trial clinici randomizzati controllati (RCT):** studi epidemiologici sperimentali in cui diversi soggetti sono arruolati e allocati (cioè destinati) a uno o più trattamenti in maniera casuale (random). La casualità con la quale si ottiene l'allocation deve essere generata con procedimenti non prevedibili, cioè non intuibili, cioè mascherati (vedi Mascheramento dell'allocation). L'uso di procedimenti prevedibili rende i trial clinici "quasi-random".

**Sensibilità:** probabilità di ottenere un risultato positivo ad un test dal momento che il soggetto è malato; quindi assunto la presenza di malattia, è la proporzione di risultati positivi sul totale di pazienti affetti.

**Specificità:** probabilità di ottenere un risultato negativo ad un test dal momento che il soggetto è non malato; quindi è la proporzione di risultati negativi al test sul totale dei soggetti non affetti.

**Valore predittivo positivo:** probabilità che un soggetto sia malato dal momento che il risultato di un test è positivo.

**Valore predittivo negativo:** probabilità che un soggetto sia non malato dal momento che il risultato di un test è negativo.

**WMD:** differenza media pesata (weighted mean difference).

## Criteri diagnostici

**DSM-IV Criteria:** criteri del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition

**Gelb criteria:** criteri diagnostici per la malattia di Parkinson

**UKBB:** criteri UK Brain Bank per la diagnosi di malattia di Parkinson

## Tecniche imaging

**TC:** Tomografia computerizzata

**fMRI:** risonanza magnetica funzionale

**RM:** Risonanza magnetica

**PET:** Positron Emission Tomography

**<sup>123</sup>I-CIT SPECT:** SPECT con <sup>123</sup>I-labelled (iodio 123) Carbomethoxy-Iodophenyl-Tropane

**<sup>123</sup>I FP-CIT SPECT:** SPECT con <sup>123</sup>I-labelled (iodio 123) Fluoropropyl-Carbomethoxy-Iodophenyl-Tropane (nome commerciale del tracciante: DaTSCAN)

**[<sup>123</sup>I]β-CIT DAT SPECT:** SPECT con il transporter della dopamina 2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) tropane (utilizzato per valutare la funzionalità dopaminergica nigrostriatale)

**18F-DMFP:** dopamine D2/3 receptor ligand  
18F-desmethoxyfallypride

**FP-CIT SPECT:** SPECT con Fluoropropyl-Carbomethoxy-Iodophenyl-Tropane

**MIBG Myocardial scintigrafy:** Scintigrafia miocardica con tracciante adrenergico MIBG (metaiodobenzilguanidina)

**SPECT:** Single photon emission computed tomography

**TCD:** transcranial duplex scanning

**TCS:** ecografia transcranica (trans cranial sonography)

**TRODAT-1:** agente per l'imaging diagnostico che si lega specificamente ai trasportatori di dopamina nella regione cerebrale dei gangli della base, è il precursore unlabelled del <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1.



Questo documento è consultabile anche nel sito internet <http://www.snlg-iss.it>.

Questo documento può essere riprodotto e utilizzato, in parte o integralmente, purché non si alterino i contenuti originali e purché si indichi il Sistema nazionale per le linee guida dell'Istituto superiore di sanità (SNLG-ISS) come fonte.

Per riprendere e riprodurre integralmente il documento, fare richiesta al Sistema nazionale per le linee guida, all'indirizzo: [info@snlg-iss.it](mailto:info@snlg-iss.it)

## **Il Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)**

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).

La legislazione vigente propone l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Queste sono le finalità del SNLG con i compiti specifici di:

- produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- renderle facilmente accessibili;
- seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;
- valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti derivanti da consensus conference, revisioni rapide di procedure e interventi, documenti implementativi e per la valutazione dei servizi.