

Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia di Parkinson

Antonino Cartabellotta^{1*}, Franco Berti², Anna Linda Patti³, Simone Quintana⁴, Roberto Eleopra⁵

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico, Salvator Mundi International Hospital / UPMS, ³Medico, UOC Medicina Interna, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, ⁴Medico, Scuola di Specializzazione in Neurologia, Università di Parma, ⁵Medico, UOC Neurologia 1 - Parkinson e Disordini del Movimento. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

La malattia di Parkinson è una delle condizioni neurologiche più comuni, con una prevalenza di circa 250 casi per 100.000 abitanti nel Regno Unito¹. I pazienti con malattia di Parkinson presentano abitualmente sintomi motori quali bradicinesia, rigidità, tremore a riposo e instabilità posturale; tuttavia, anche i sintomi non motori come depressione, deficit cognitivi e disturbi delle funzioni autonome, possono essere preminenti.

Questo articolo sintetizza l'aggiornamento più recente delle linee guida (LG) del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) per la diagnosi e il trattamento della malattia di Parkinson nell'adulto², che sostituiscono quelle del 2006. La LG aggiorna la maggior parte delle raccomandazioni sul trattamento della malattia di Parkinson, includendo dati provenienti da recenti trial randomizzati sulla terapia del Parkinson, finanziati in modo indipendente e che hanno arruolato un elevato numero di soggetti. L'aggiornamento riflette l'esperienza emergente in alcuni settori come il disturbo del controllo degli impulsi – *impulse control disorders* (ICD) –, che può coesistere con la malattia di Parkinson, e fornisce raccomandazioni sui trattamenti che possono alleviare i sintomi invalidanti degli stadi avanzati della malattia. L'aggiornamento della LG non ha modificato l'approccio diagnostico della malattia di Parkinson, le raccomandazioni per la comunicazione con i pazienti e i caregiver, la terapia farmacologica neuroprotettiva e gli interventi degli infermieri specializzati nella malattia di Parkinson. Le raccomandazioni, i dettagli completi delle evidenze a supporto e la versione integrale della LG NICE sono disponibili sul sito web di NICE.

Le raccomandazioni NICE si basano su revisioni sistematiche delle migliori evidenze disponibili e sul rapporto costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza e l'opinione del gruppo che ha prodotto la LG – *Guidelines Development Group* (GDG) – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza per le raccomandazioni sono riportati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Diagnosi

La diagnosi della malattia di Parkinson è clinica e si basa sui criteri diagnostici della *UK Parkinson's disease Brain Bank*³ (box 1).

2. Trattamento farmacologico dei sintomi motori

Coinvolgere il paziente, i familiari e i caregiver (se opportuno) in tutte le decisioni. Prendere in considerazione condizioni cliniche, bisogni e circostanze di vita dei pazienti, oltre che obiettivi terapeutici e preferenze sui potenziali benefici ed effetti collaterali delle diverse classi di farmaci.

2.1. Trattamento di prima linea

La levodopa orale rimane il farmaco di prima linea per i pazienti con sintomi motori clinicamente rilevanti. All'inizio del trattamento, bisogna fornire informazioni sugli eventi avversi dei farmaci. Per quanto riguarda la terapia dopaminergica, gli eventi avversi possono includere il disturbo del controllo degli impulsi (in particolare per i dopamino-agonisti), sonnolenza eccessiva, allucinazioni e delirio (che si associano a tutti i trattamenti della malattia di Parkinson, in particolare per i dopamino-agonisti). La tabella 1 riporta i benefici e gli effetti avversi dei farmaci di prima linea.

- Prescrivere levodopa a pazienti con malattia di Parkinson iniziale i cui sintomi motori influenzano la qualità di vita. [*Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata da trial randomizzati e controllati*]
- Considerare la scelta dei dopamino-agonisti, levodopa o inibitori della monoamino ossidasi B (MAO-B) per i pazienti con malattia di Parkinson iniziale i cui sintomi motori non influenzano la qualità di vita (tabella 1). [*Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da trial randomizzati e controllati*]

Citazione. Cartabellotta A, Franco Berti, Anna Linda Patti, et al. Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia di Parkinson. Evidence 2018;10(4): e1000181.

Pubblicato 23 aprile 2018

Copyright. © 2018 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

Box 1: Criteri della *Parkinson's Disease Society Brain Bank* per la diagnosi della malattia di Parkinson³

Fase 1. Diagnosi di sindrome parkinsoniana

- Bradicinesia associata ad almeno uno dei seguenti segni/sintomi:
 - Rigidità muscolare
 - Tremore a riposo (4-6 Hz)
 - Instabilità posturale non correlata a disfunzione primaria di tipo visivo, cerebellare, vestibolare o propriocettivo

Fase 2. Criteri di esclusione della malattia di Parkinson

Storia di:

- Ictus recidivanti con progressione graduale dei deficit
- Traumi cerebrali ripetuti
- Farmaci antipsicotici o antidopaminergici
- Encefalite definita o crisi oculogire non in trattamento farmacologico
- Più di un parente affetto
- Remissione permanente dei deficit
- Risposta negativa a dosi elevate di levodopa (se escluso il malassorbimento)
- Sintomatologia esclusivamente monolaterale dopo 3 anni
- Altre condizioni neurologiche: paralisi sopranucleare progressiva, segni cerebellari, precoce e severo coinvolgimento del sistema nervoso autonomo, segni piramidali (Babinski), precoce e severa demenza caratterizzata da disturbi del linguaggio, della memoria e delle prassie
- Esposizione a neurotossine note
- Presenza di neoplasia cerebrale o idrocefalo comunicante al neuroimaging

Fase 3. Criteri a supporto di una diagnosi di malattia di Parkinson

Formulare una diagnosi definitiva di malattia di Parkinson in presenza di almeno tre dei seguenti elementi:

- Insorgenza monolaterale dei sintomi
- Ottima risposta alla levodopa
- Presenza di tremore a riposo
- Corea severa indotta dalla levodopa
- Sintomi progressivi
- Risposta alla levodopa per oltre 5 anni
- Asimmetria dei sintomi persistente, con coinvolgimento maggiore del lato d'esordio
- Decorso clinico di oltre 10 anni

2.2. Trattamento adiuvante dei sintomi motori

Quando un paziente con malattia di Parkinson sviluppa discinesia o fluttuazioni della risposta motoria (inclusi episodi *wearing off*, quando gli effetti dei farmaci iniziano a diminuire tra le varie somministrazioni), può essere aggiunto un trattamento adiuvante su indicazione dello specialista esperto della malattia di Parkinson. La tabella 2 riporta i benefici e gli effetti avversi dei farmaci adiuvanti.

- Prescrivere uno dei vari dopamino-agonisti, inibitori della monoamino ossidasi B o inibitori della catecol-O-metil transferasi in aggiunta alla levodopa per i pazienti con malattia di Parkinson che hanno sviluppato discinesie o fluttuazioni della risposta motoria nonostante una terapia ottimale con levodopa. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da trial randomizzati e controllati]*

- Se modificando la terapia non è possibile controllare adeguatamente le discinesie, prendere in considerazione l'amantadina. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e del GDG]*

2.3. Disturbo del controllo degli impulsi come effetto avverso della terapia dopaminergica

L'ICD consiste nell'impossibilità di resistere alla tentazione di eseguire atti dannosi per sé stessi o per altri, come il gioco d'azzardo compulsivo, l'ipersessualità, l'alimentazione incontrollata e lo shopping ossessivo. Questi sintomi sono dovuti a noti effetti avversi delle terapie sostitutive della dopamina e si verificano nel 14-24% dei pazienti con malattia di Parkinson che assumono questi farmaci. I comportamenti dell'ICD possono causare stress ai pazienti e ai caregiver, difficoltà finanziarie e persino problematiche giudiziarie come condanne penali. Possono essere difficili da riconoscere, in particolare se i pazienti nascondono il loro comportamento ai familiari e ai caregiver. I comportamenti dell'ICD possono svilupparsi in pazienti con malattia di Parkinson che stanno assumendo qualunque terapia dopaminergica, in particolare dopamino-agonisti, e in qualunque fase della malattia. Tale disturbo è inoltre associato ad una storia di precedenti comportamenti violenti, di abuso di alcool o fumo.

Tabella 1. Potenziali benefici e effetti avversi dei farmaci di prima linea per il trattamento dei sintomi motori della malattia di Parkinson

	Levodopa	Dopamino-agonisti	Inibitori MAO-B
Sintomi motori	Miglioramento rilevante	Miglioramento minore	Miglioramento minore
Attività della vita quotidiana	Miglioramento rilevante	Miglioramento minore	Miglioramento minore
Complicanze motorie	Più complicanze	Meno complicanze	Meno complicanze
Eventi avversi*	Meno eventi avversi	Più eventi avversi	Meno eventi avversi

MAO-B= Monoaminossidasi B

*sonnolenza eccessiva, allucinazioni, disordine del controllo degli impulsi

Tabella 2. Potenziali benefici e effetti avversi dei farmaci adiuvanti alla levodopa per il trattamento dei sintomi motori della malattia di Parkinson

	Dopamino-agonisti	Inibitori MAO-B	Inibitori COMT	Amantadina
Sintomi motori	Miglioramento	Miglioramento	Miglioramento	Nessuna evidenza
Attività della vita quotidiana	Miglioramento	Miglioramento	Miglioramento	Nessuna evidenza
Periodi Wearing-Off*	Riduzione rilevante	Riduzione	Riduzione	Nessuna evidenza
Eventi avversi	Rischio intermedio di eventi avversi	Meno eventi avversi	Più eventi avversi	Nessuna evidenza
Allucinazioni	Rischio maggiore	Rischio minore	Rischio minore	Nessuna evidenza

MAO-B = Monoaminossidasi B. COMT = catechol-O-methyl transferase.

*Periodi del giorno in cui la levodopa non è efficace, con peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

- Quando si inizia una terapia con dopamino-agonisti informare per iscritto e verbalmente i pazienti, i familiari e i caregiver (se opportuno) registrando l'avvenuta conversazione sui seguenti aspetti:

- esiste un aumento del rischio di sviluppare i comportamenti dell'ICD durante la terapia con dopamino-agonisti e possibilità che il paziente nasconda tali comportamenti
- esistono diverse tipologie di comportamenti che possono comparire nell'ICD (es. gioco d'azzardo compulsivo, ipersessualità, alimentazione incontrollata e shopping ossessivo)
- se si sviluppano i comportamenti dell'ICD, è necessario contattare il riferimento fornito dai sanitari durante la conversazione.

[Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità da bassa a moderata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Se un paziente con malattia di Parkinson ha sviluppato un comportamento dell'ICD, discutere i seguenti punti con il paziente, i familiari e i caregiver (se opportuno):
 - come il disturbo del controllo degli impulsi sta influenzando la loro vita
 - illustrare le possibilità terapeutiche, come la riduzione o l'arresto della terapia dopaminergica
 - quali sono i vantaggi e gli svantaggi nel ridurre o interrompere la terapia dopaminergica.

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- In presenza di comportamenti dell'ICD modificare la terapia dopaminergica riducendo gradualmente qualsiasi agonista della dopamina. Monitorare eventuali miglioramenti ed eventuali sintomi dovuti alla sospensione dell'agonista della dopamina. *[Raccomandazione basata su studi osservazionali di bassa qualità e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Prescrivere una terapia cognitivo-comportamentale mirata all'ICD se le modifiche alla terapia dopaminergica non risultano efficaci. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità alta da un singolo trial randomizzato e controllato]*

3. Trattamento dei sintomi non motori

Escludere nel processo di diagnosi differenziale le possibili cause farmacologiche e cliniche di eventuali nuovi sintomi non motori e prendere in considerazione i trattamenti non farmacologici (es. logopedia per la scialorrea) prima di prescrivere una terapia farmacologica.

3.1. Trattamento non farmacologico

Considerare un consulto specialistico di fisiatra e fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti e dietologi nelle fasi precoci della malattia. In particolare:

- Prescrivere la fisioterapia specifica per la malattia di Parkinson ai pazienti che manifestano problemi di equilibrio o della motilità. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da moderata a molto bassa da trial randomizzati e controllati]*

- Prescrivere una specifica terapia occupazionale per i pazienti che hanno difficoltà nelle attività quotidiane. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da moderata ad alta da un singolo trial randomizzato e controllato]*
- Prescrivere una terapia logopedica per i pazienti con malattia di Parkinson che hanno problemi con la comunicazione verbale, con la deglutizione o con la salivazione. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa ad alta da trial randomizzati e controllati]*

Il NICE non ha aggiornato le raccomandazioni relative al regolare accesso dei pazienti ai servizi forniti dagli infermieri specializzati nella malattia di Parkinson.

3.2. Trattamento farmacologico

Il box 2 riporta i farmaci raccomandati per i sintomi non motori persistenti. Alcune di queste raccomandazioni prevedono l'utilizzo off-label dei farmaci.

Box 2: Trattamento farmacologico dei sintomi non motori della malattia di Parkinson

Dopo avere escluso le cause modificabili e i trattamenti non farmacologici:

- **Eccessiva sonnolenza diurna:** considerare il modafinil*. *[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità da 4 trial randomizzati controllati]*
- **Disturbi della fase REM del sonno:** considerare il clonazepam* o la melatonina*.
- **Acinesia notturna:** considerare la levodopa o i dopamino-agonisti per via orale. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
 - Se inefficaci, considerare la rotigotina. *[Raccomandazione basata su evidenze di alta qualità da un unico trial randomizzato controllato]*
- **Ipotensione ortostatica:** considerare la midodrina (tenendo conto delle controindicazioni e dei criteri di monitoraggio). *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da due trial randomizzati controllati]*
 - Se la midodrina è controindicata, non tollerata o inefficace, considerare il fludrocortisone* (tenendo conto del suo profilo di sicurezza e delle potenziali interazioni con altri farmaci). *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da un unico trial randomizzato controllato e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- **Depressione:** identificare e trattare secondo le raccomandazioni della LG NICE sulla depressione negli adulti con un problema di salute fisica cronica⁴.
- **Allucinazioni e deliri:** non trattare se ben tollerate. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
 - Considerare la quetiapina* in pazienti senza deficit cognitivi. *[Raccomandazione basata su una network meta-analisi di 3-8 trial randomizzati controllati di qualità da bassa a moderata]*
 - Se il trattamento standard non è efficace, prescrivere la clozapina ai pazienti senza deficit cognitivi (è necessaria la registrazione del paziente ad un servizio di monitoraggio). *[Raccomandazione basata su una network meta-analisi di 3-8 trial randomizzati controllati di qualità da bassa a moderata]*
 - Rispetto ad altre indicazioni, nei pazienti con malattia di Parkinson sono necessarie dosi più basse di quetiapina e clozapina. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
 - Non prescrivere olanzapina. *[Raccomandazione basata su una network meta-analisi di 3-8 trial randomizzati controllati di qualità da bassa a moderata]*
- **Demenza:** prescrivere un inibitore della colinesterasi per la demenza lieve o moderata (rivastigmina, donepezil* o galantamina* capsule o rivastigmina cerotti*). *[Raccomandazione basata su una network meta-analisi di 7-10 trial randomizzati controllati di alta qualità]*
 - Considerare un inibitore della colinesterasi* per la demenza grave. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
 - Considerare la memantina* se gli inibitori della colinesterasi sono non tollerati o sono controindicati. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a moderata da tre trial randomizzati controllati]*
- **Scialorrea:** Considerare il bromuro di glicopirronio*. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a moderata da tre trial randomizzati controllati]*
 - Se il bromuro di glicopirronio è non efficace, non tollerato o controindicato, considerare un consulto specialistico per il trattamento con la tossina botulinica A*. *[Raccomandazione basata su 10 trial randomizzati controllati di qualità da molto bassa a moderata]*
 - Considerare i farmaci anticolinergici diversi dal bromuro di glicopirronio solo se si ritiene che il paziente abbia un rischio minimo di sviluppare sintomi cognitivi indesiderati. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

*Utilizzo off-label.

4. Trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato

Nei pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato considerare un intervento di neurostimolazione cerebrale profonda solo quando i sintomi non sono controllati con il miglior trattamento farmacologico possibile (che può includere l'apomorfina sottocutanea somministrata in maniera intermittente o per infusione continua). Le evidenze dimostrano che il gel intestinale a base di levodopa-carbidopa non è costo-efficace nei pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato.

- Considerare un consulto di un team di assistenza palliativa per i pazienti in qualunque stadio della malattia di Parkinson, per dare a loro, ai familiari e ai caregiver (se opportuno) l'opportunità di discutere di cure palliative e di cure di fine vita. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

5. Potenziali ostacoli all'implementazione

La LG, dopo aver esaminato le evidenze che dimostrano l'efficacia anche in considerazione dei costi, raccomanda per i pazienti con malattia di Parkinson una specifica assistenza specialistica, comprensiva della fisioterapia, della terapia occupazionale e della terapia cognitivo-comportamentale. Tuttavia il GDG è consapevole che l'accesso ad alcuni o a tutti questi servizi è limitato in alcune regioni. Anche la disponibilità di infermieri specializzati nella malattia di Parkinson rimane a macchia di leopardo, nonostante il NICE ne raccomandi la diffusione da oltre un decennio. Il *Department of Health* ha chiesto al NICE di definire gli standard di qualità per la cura della malattia di Parkinson; ci auguriamo che questo fornisca un ulteriore impulso per la disponibilità di queste efficaci terapie non farmacologiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkinson's UK. Parkinson's prevalence in the United Kingdom 2009. Disponibile a: <https://www.edinburghparkinsons.org/wp-content/uploads/import/ParkinsonsprevalenceUK.pdf>. Ultimo accesso: 23 aprile 2018
2. National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. July 2017. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng71. Ultimo accesso: 23 aprile 2018
3. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;358:181-4.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management. October 2009. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg91. Ultimo accesso: 23 aprile 2018