

REGIONE ABRUZZO
AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE TERAMO

Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
C.F. 00115590671

Direttore Generale: dott. Maurizio Di Giosia

Deliberazione n° 891 del 19/05/2023

DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE

OGGETTO: PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) AZIENDALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E PARKINSONISMI. APPROVAZIONE E ADOZIONE.

PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Parere favorevole

Il Direttore Amministrativo

Dott. Santarelli Franco
firmato digitalmente

PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO

Parere favorevole

Il Direttore Sanitario

Dott. Brucchi Maurizio
firmato digitalmente

REGIONE ABRUZZO
AZIENDA SANITARIA LOCALE TERAMO
Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

OGGETTO: PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) AZIENDALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E PARKINSONISMI. APPROVAZIONE E ADOZIONE.

IL DIRETTORE SANITARIO AZIENDALE, Dott. Maurizio Brucchi

PREMESSO che questa Azienda, alla luce della disciplina regionale e nazionale vigente in materia, intende giungere alla definizione di un documento tecnico aziendale che garantisca un protocollo organizzativo assistenziale in grado di assicurare in termini di appropriatezza, efficacia ed efficienza la gestione del paziente adulto affetto da malattia di Parkinson o Parkinsonismi nel pieno rispetto dei criteri di equità nell'accesso alle cure e di omogeneità nell'erogazione degli interventi;

CONSIDERATO che il raggiungimento di tale obiettivo comporta l'implementazione di una rete assistenziale integrata tale da garantire, attraverso l'adozione di un modello clinico organizzativo ossia di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA), un processo di cura appropriato e personalizzato, cosicché tutti gli attori coinvolti nello stesso abbiano a disposizione uno strumento omogeneo, condiviso e funzionale per la cura del paziente;

PRECISATO che l'obiettivo di un PDTA è quello di elevare la qualità dell'assistenza, migliorando gli outcome delle cure, promuovendo la sicurezza dei pazienti, al contempo, ottimizzando le risorse;

VISTI:

- l'Intesa Stato - Regioni 23 marzo 2005, che all'art. 4, comma 1, lettera g) prevede lo sviluppo e l'implementazione di percorsi diagnostici e terapeutici, sia per il livello di cura ospedaliero che per quello territoriale, allo scopo di assicurare l'uso appropriato delle risorse sanitarie e garantire l'equilibrio della gestione;
- il D.M. 2 aprile 2015, n. 70 Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" in cui all'Allegato1 è previsto che "l'ospedale assicura la gestione del percorso diagnostico terapeutico (PDT) del problema clinico di cui si fa carico, sia all'interno del presidio che all'interno della rete ospedaliera, affinché possa essere assicurata, anche in fase successiva alla prima accettazione, l'allocazione dei pazienti presso i presidi che dispongano di un livello coerente con la complessità assistenziale del caso da trattare" e che "l'ospedale integra la propria funzione con gli altri servizi territoriali attraverso l'adozione ordinaria di linee guida per la gestione integrata dei PDT per le patologie complesse ed a lungo termine";
- il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" e ss.mm.ii.;

RICHIAMATE:

- la D.G.R. n. 112 del 3 marzo 2023 recante "Programma operativo 2022-2024 Sanita' – reti delle patologie neurodegenerative – presa d'atto e approvazione del documento tecnico "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la gestione dei pazienti con malattia di Parkinson e Parkinsonismi";

REGIONE ABRUZZO
AZIENDA SANITARIA LOCALE TERAMO
Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

- la deliberazione n. 457 del 21.03.2023 recante “Recepimento della D.G.R. n. 112 del 3 marzo 2023 recante: Programma Operativo 2022-2024 Sanita’ - reti delle patologie neurodegenerative – presa d’atto ed approvazione del Documento Tecnico “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la gestione dei pazienti con malattia di Parkinson e Parkinsonismi” con cui questa Azienda UsI ha preso atto e recepito la citata deliberazione regionale con l’obiettivo di dare formale inizio alle attività e alla predisposizione di misure organizzative aziendali idonee a rendere pienamente operativo quanto disposto e disciplinato nel documento tecnico allegato alla stessa;

VISTO il PDTA aziendale redatto da professionisti interni all’uopo incaricati e trasmesso alla Direzione Sanitaria Aziendale per i conseguenti adempimenti;

RITENUTO che il PDTA in argomento definisce la sequenza articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale e/o ricovero e/o territoriale con la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti;

EVIDENZIATO che il citato PDTA:

- si articola nelle fasi della diagnosi, della terapia, del follow-up e prevede un percorso riabilitativo e un trattamento palliativo, illustrandone gli stadi in relazione alla gravità della malattia;
- comporta l’adozione di specifiche misure clinico - organizzative e prevede indicatori organizzativi e di processo per la verifica della relativa attuazione da parte dell’Azienda USL;

RITENUTO, per tutto quanto sopra esposto, di:

- prendere atto e adottare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) aziendale per la gestione del paziente con malattia di Parkinson o Parkinsonismi, allegato quale parte integrante e sostanziale del presente atto;
- dichiarare il presente atto immediatamente esecutivo, stante l’improcrastinabile necessità di dare concreta operatività a quanto previsto nel protocollo allegato.

PROPONE

per le motivazioni espresse in premessa, che si intendono integralmente richiamate

1. **APPROVARE E ADOTTARE** il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) aziendale per la gestione dei pazienti con malattia di Parkinson e Parkinsonismi, allegato quale parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. **DI TRASMETTERE** il presente atto, per i conseguenti adempimenti, alle Direzioni Mediche e Gestione Complessiva dei PP.OO., al Direttori del Dipartimento Medico, al Direttore del Dipartimento dei Servizi, al Direttore del Dipartimento dell’Assistenza Territoriale, al Direttore del Dipartimento di Salute Mentale, al Direttore del Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, al Direttore del Dipartimento Materno-Infantile, al Direttore del Dipartimento di Emergenza e Urgenza, al Direttore del Dipartimento Oncologico, al Direttore del Dipartimento Chirurgico, alla UOC Formazione e Qualità, all’U.R.P., alla UOC Controllo di Gestione,

REGIONE ABRUZZO
AZIENDA SANITARIA LOCALE TERAMO
Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

alla UOSD CUP Aziendale e monitoraggio liste di attesa e al competente Servizio Regionale;

3. **DI PRECISARE** che dal presente provvedimento non derivano oneri a carico del bilancio aziendale;
4. **DI DICHIARARE** il presente atto immediatamente esecutivo per le ragioni espresse in premessa.

IL DIRETTORE GENERALE

Preso atto:

- che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, ha attestato che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, è, nella forma e nella sostanza, legittimo ed utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche;
- che sono stati acquisiti i pareri del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo come riportati nel frontespizio

DELIBERA


di approvare e far propria la proposta di cui trattasi che qui si intende integralmente riportata.

IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Maurizio Di Giosia
Firmato digitalmente

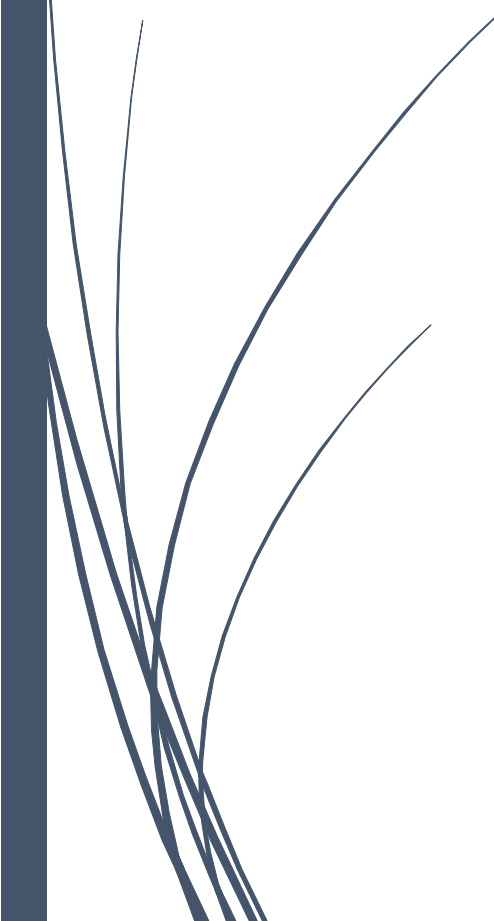
REGIONE ABRUZZO
AZIENDA SANITARIA LOCALE TERAMO
Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

(proponente)
UA ____ DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE _____
Spesa anno ____ € ____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)
Spesa anno ____ € ____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)
Spesa anno ____ € ____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)
Spesa anno ____ € ____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)
Fonte di finanziamento: _____
Data: _____
Il Direttore Sanitario Aziendale <i>firmato digitalmente</i>
U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie
Si attesta la REGOLARITÀ CONTABILE della presente spesa.
Data: _____
Il Contabile
Il Dirigente Dott. Antonella Di Silvestre <i>firmato digitalmente</i>



**PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI
CON MALATTIA DI PARKINSON E
PARKINSONISMI**



INDICE

1. INTRODUZIONE	Errore. Il segnalibro non è definito.	
2. EPIDEMIOLOGIA	5
3. MALATTIA DI PARKINSON E PARKINSONISMI	7
3.1 Definizioni e presentazione clinica	7
3.2 Fasi della malattia	9
4. LA MEDICINA DI GENERE E LA MALATTIA DI PARKINSON	11
5. MODELLO ORGANIZZATIVO	Errore. Il segnalibro non è definito.	
5.1 Analisi di contesto	Errore. Il segnalibro non è definito.	
5.2 Obiettivi	17
5.3 Livelli della Rete	Errore. Il segnalibro non è definito.	
5.3.1 I Livello – Ambulatori Territoriali: Ubicazione, compiti, modalità di accesso	18
5.3.2 II Livello – Ambulatorio ospedaliero e criteri di eleggibilità	19
5.3.3 Criteri di eleggibilità ai livelli successivi e modalità di invio dei pazienti	20
6. DEFINIZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE	Errore. Il segnalibro non è definito.	
6.1 Fase della diagnosi	22	
6.2 Fase della Terapia	31	
6.2.1 Trattamenti di prima linea	35	
6.2.2 Terapie della fase avanzata	38	
6.2.3 Gestione terapeutica dei sintomi non motori e comorbidità	42	
6.3 Fase del Follow-up	46	
7. PERCORSO RIABILITATIVO	47	
7.1 Obiettivi riabilitativi della fase iniziale di malattia	49
7.2 Obiettivi riabilitativi della fase intermedia di malattia	50
7.3 Obiettivi riabilitativi della fase avanzata di malattia	50
7.4 Il trattamento logopedico	51
8. APPROCCIO PALLIATIVO	51	
9. IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI	54
10. INDICATORI	57

1. INTRODUZIONE

La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa cronica e progressiva del sistema nervoso centrale, tipicamente caratterizzata dalla presenza di sintomi motori cardinali quali bradicinesia, rigidità e tremore che, con l'evoluzione del quadro clinico, possono essere associati a instabilità posturale. La disabilità e la qualità di vita dei soggetti parkinsoniani è aggravata e penalizzata dalla coesistenza di sintomi non motori (disturbi cognitivi, depressione ed apatia, nonché disartria, disfonia, disfagia, disturbi della minzione, disturbi del sonno, stipsi, alterazione della termoregolazione e disturbi cardiovascolari), alcuni dei quali possono anche precedere la sintomatologia motoria.

Altre malattie possono manifestare sintomi di tipo parkinsoniano, rendendo frequentemente difficoltosa la diagnosi differenziale con la MP. Queste condizioni, genericamente note come *Parkinsonismi*, contemplano patologie di tipo neurodegenerativo (*Parkinsonismi atipici*) e patologie secondarie ad altre condizioni (*Parkinsonismi secondari*).

La complessità della patologia, pertanto, richiede un approccio assistenziale multidisciplinare e altamente integrato, a seconda delle circostanze e delle fasi di malattia, che necessita spesso di un gran numero di professionisti coinvolti (Medici di medicina generale, Neurologi, Fisiatri, Geriatri e Internisti unitamente ad altri specialisti di supporto come Cardiologi e Gastroenterologi, Fisioterapisti, Logopedisti, Infermieri, Nutrizionisti, Psicologi, sanitari coinvolti nell'assistenza domiciliare e nelle strutture residenziali, ecc...).

Considerando la numerosità degli operatori interessati e la complessità degli interventi necessari alla presa in carico globale è indispensabile l'integrazione di queste attività tra il livello territoriale e ospedaliero con la predisposizione di una rete di servizi che garantisca la continuità assistenziale/riabilitativa.

La prevalenza non trascurabile dei parkinsonismi e della malattia di Parkinson nella popolazione generale, unitamente alla necessità per il paziente di una continuità assistenziale che si delinea in una presa in carico multidisciplinare, rende la malattia di Parkinson e i parkinsonismi delle patologie croniche di particolare rilevanza sul piano clinico, assistenziale e socioeconomico. L'Accordo Stato-

Regioni del 15 settembre 2016 relativo al “Piano Nazionale della Cronicità”, recepito con delibera G.R. n. 421 del 18 giugno 2018, sottolinea, altresì, la necessità di definire un disegno strategico per la gestione della cronicità e dei soggetti fragili. Il Piano individua, tra le diverse patologie croniche, anche la malattia di Parkinson e *Parkinsonismi*, evidenziando la necessità di un modello gestionale definito e integrato al fine di garantire ai pazienti un’omogeneità di trattamento, una continuità assistenziale e prevenire complicanze ed outcome sfavorevoli.

Questa ASL, con delibera n. 457 del 21/03/2023, ha recepito il D.G.R n. 112 del 3 marzo 2023 recante: programma operativo 2022-2024 sanità - reti delle patologie neurodegenerative - presa d'atto ed approvazione del documento tecnico "percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la gestione dei pazienti con malattia di parkinson e parkinsonismi". Lo strumento del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale per la gestione integrata della malattia di Parkinson e dei parkinsonismi ha lo scopo di garantire un processo di cura appropriato e personalizzato, al fine di fornire a tutti gli attori coinvolti uno strumento omogeneo, condiviso, organizzativo, clinico ed assistenziale per il paziente e la sua famiglia. Il PDTA, di fatto, consente di definire la sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale e/o di ricovero e/o territoriale, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti. L’obiettivo di un PDTA è incrementare la qualità dell’assistenza, migliorando gli outcome delle cure, promuovendo la sicurezza dei pazienti, aumentando la soddisfazione dell’utenza ed ottimizzando l’uso delle risorse.

Il dettato normativo sul quale poggia il presente documento è dato dal DM 70/2015, recante: *“Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all’assistenza ospedaliera”*, secondo cui, all’art. 1, comma 2 devono essere assicurati percorsi diagnostici terapeutici (PDT) su specifici problemi clinici, la cui gestione può avvenire sia all’interno della Rete Ospedaliera, presso i presidi che dispongono di un livello organizzativo coerente con la complessità assistenziale del caso da trattare sia presso altri servizi territoriali attraverso l’adozione ordinaria di linee guida per la gestione integrata dei PDT.

La ASL di Teramo, mediante gli specialisti neurologi ambulatoriali convenzionati che operano nelle varie UCCP dislocate sul territorio e gli specialisti neurologi ospedalieri che operano presso gli ambulatori SSN del PO Mazzini, garantisce la diagnosi, la presa in carico e la gestione dei pazienti con malattia di Parkinson e parkinsonismi. Le figure coinvolte nella gestione dei pazienti con MP (specialista fisiatra, fisiochinesiterapista, specialista psichiatra, specialista gastroenterologo ecc...) sul territorio e a livello ospedaliero, sono diverse a seconda delle necessità assistenziali del paziente

e dei trattamenti farmacologici e non farmacologici praticati. Le prestazioni diagnostiche e assistenziali più complesse, così come le urgenze e le complicanze che necessitano di ricovero urgente, vengono garantite mediante ricovero in Day hospital o in degenza presso la UOC Neurologia e Stroke Unit del PO Mazzini di Teramo.

Obiettivo del presente documento tecnico aziendale, realizzato in collaborazione con il Gruppo tecnico definito dalla ASL 204 di Teramo, è la definizione di un PDTA per la gestione del paziente adulto affetto da malattia di Parkinson o Parkinsonismi allo scopo di garantire un modello organizzativo in grado di assicurare appropriatezza, efficacia ed efficienza nel rispetto dell'equità di accesso alle cure e omogeneità di erogazione degli interventi. Per raggiungere l'obiettivo verranno definiti i Livelli assistenziali della Rete assistenziale integrata in modo da strutturare un modello organizzativo e assistenziale orizzontale bidirezionale all'interno della ASL, che permetta una continuità assistenziale, favorisca la gestione multidisciplinare ed un percorso personalizzato sulla base delle necessità del paziente. Questo modello di rete vede come elemento strutturale imprescindibile la cooperazione e collaborazione dello specialista Neurologo e del Medico di Medicina Generale (MMG), in un processo diagnostico – terapeutico convergente, che renda possibile la presa in cura omogenea e adeguata alle necessità del malato.

2. EPIDEMIOLOGIA

La misurazione accurata della prevalenza e dell'incidenza della MP è relativamente difficile per varie ragioni: (a) le manifestazioni cliniche della MP possono essere precedute da un lungo periodo di latenza e hanno una progressione clinica lenta; (b) l'accertamento dei casi può variare a seconda dell'offerta e delle opportunità di accesso ai servizi sanitari; (c) le variazioni osservate possono essere dovute a differenti criteri diagnostici e metodi di accertamento dei casi.

In Italia si stima che la prevalenza della MP vari da 70/100.000 a 260/100.000 abitanti. Tipicamente, la prevalenza aumenta con l'età, di solito con un picco nell'ottava decade e una lieve discesa nelle decadi successive. Il tasso di prevalenza è maggiore nel sesso maschile (con un rapporto fra maschi e femmine pari a 1,2-1,5 a 1).

L'incidenza di MP in Italia oscilla fra 5 e 10 nuovi casi su 100.000 abitanti all'anno, ma è possibile che i dati italiani siano sottostimati. In Europa, infatti, molti studi riportano incidenze di 15-20/100.000 abitanti/anno. Per comprendere l'effettivo rilievo epidemiologico della MP nella Regione Abruzzo è

stata utilizzata una metodologia basata sul tracciamento delle prescrizioni dei farmaci antiparkinsoniani (classe N04B), già validata in altri precedenti studi italiani ed internazionali ¹.

E' stata analizzata l'intera popolazione regionale di 1.273.660 abitanti, raccogliendo dati differenziabili in base al sesso, all'età e alla ASL di residenza. Calcolando il numero di soggetti con almeno cinque prescrizioni di farmaci antiparkinsoniani nell'anno 2019, i soggetti trattati con continuità sono risultati 7.754, con un tasso grezzo di prevalenza di 6,09 casi per 1.000 residenti, senza significative variazioni tra uomini e donna (6,12 vs 6,06) e con conferma della stretta correlazione con l'invecchiamento (12,51 casi per 1.000 nella popolazione con più di 50 anni; 18,07 oltre i 60 anni; 26,72 oltre i 70 anni; 37,13 oltre 80 anni). Lo studio presenta limiti di specificità perché non discrimina i pazienti con MP idiopatica dalle altre forme di parkinsonismi. Tuttavia, come già proposto in precedenti studi basati sulla stessa metodologia, l'introduzione di un ulteriore coefficiente di correzione, sottraendo al totale una quota arbitraria del 20%, consente di calcolare circa 6.203 pazienti con MP nella Regione Abruzzo, pari ad un tasso di prevalenza di 4,87 casi su 1.000 abitanti, superiore a quella delle casistiche nazionali già disponibili.

La valutazione della prevalenza della MP per Provincia di residenza ha evidenziato un tasso grezzo di prevalenza maggiore nelle ASL di Chieti, Teramo e Pescara rispetto al tasso grezzo di prevalenza regionale, mentre il tasso grezzo di prevalenza per i residenti a L'Aquila risulta essere inferiore rispetto all'andamento regionale (5,83 vs 6,09) (Tabella 1).

L'unico studio epidemiologico condotto nella regione Abruzzo, in particolare nella provincia de L'Aquila, è quello di Totaro e al, risalente al 2005, in cui la stima di prevalenza di malattia di Parkinson nella provincia di L'Aquila al 2001 risultava essere di 682 soggetti.

Tabella 1. Casi prevalenti di MP per Provincia di residenza. Anno 2019.

Provincia di residenza	N. casi	Popolazione residente (31.12.2022)	Tasso grezzo x1.000 ab.
L'Aquila	1.683	288.439	5,83
Chieti	2.304	372.473	6,18
Pescara	1.925	313.346	6,14
Teramo	1.842	299.402	6,15
TOTALE REGIONE	7.754	1.273.660	6,09

¹ Regione Piemonte BU14 08/04/2021, codice A1413C. D.D. 26 marzo 2021, n. 442: "Indicazioni per lo sviluppo del Percorso di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PSDTA) Malattia di Parkinson".

3. MALATTIA DI PARKINSON E PARKINSONISMI

3.1 Definizioni e presentazione clinica

Il termine sindrome parkinsoniana descrive una sindrome caratterizzata da rigidità, tremore, bradicinesia e sintomi non motori, di cui la MP è la causa principale.

I termini MP familiare o parkinsonismo familiare sono utilizzati per indicare forme a trasmissione autosomica dominante (con vario grado di penetranza) ed autosomica recessiva.

Il termine parkinsonismo degenerativo atipico si riferisce a condizioni in cui i segni parkinsoniani sono associati ad altri segni clinici configurando un quadro clinico più grave; comprendono la demenza con corpi di Lewy, l'atrofia multisistemica, la paralisi sovranucleare progressiva e la degenerazione cortico-basale.

Il termine parkinsonismo secondario si riferisce a sindromi extrapiramidali da cause note (es.: parkinsonismo iatrogeno).

Sebbene la maggior parte dei casi di MP idiopatica sembri essere di tipo sporadico, evidenze sempre maggiori indicano un ruolo importante dei fattori genetici. Sono stati clonati fino ad oggi cinque geni possibilmente causali denominati PARK: α -sinucleina (PARK1/4); parkina (PARK2); DJ1 (PARK7); PINK1 (PARK6); LRRK2-dardarina (PARK8).

La mutazione di α -sinucleina è alla base di una forma autosomica dominante non frequente di MP con caratteristiche particolari in relazione alla precoce età di esordio e alla rapida progressione dei sintomi. Le mutazioni del gene parkina sono alla base di una forma autosomica recessiva con esordio precoce caratterizzata da una particolare propensione a sviluppare discinesie farmaco indotte e distonia focale. La mutazione del gene DJ1 è responsabile di una forma autosomica recessiva ad esordio precoce a progressione lenta, con ottima risposta alla levodopa, elevata incidenza di complicanze psichiatriche e distonia focale. La mutazione del gene PINK1 causa una forma autosomica recessiva ad esordio tra i 30 e 50 anni, clinicamente simile alla malattia della parkina. Infine, la mutazione del gene LRRK2, codificante per la proteina dardarina, sarebbe responsabile de 5-6% di tutte le forme familiari e dell'1-2% delle forme apparentemente sporadiche. Il fenotipo associato alle mutazioni di tale gene sembra alquanto sovrapponibile alla forma tipica di MP idiopatica con esordio dopo i 50 anni.

La MP ha un decorso cronico, con un ampio spettro di quadri evolutivi, tale per cui un soggetto può presentare manifestazioni cliniche diverse rispetto ad altri a parità di anni di durata della malattia. L'esordio è di solito insidioso ed aspecifico, con episodi depressivi, astenia o disturbi della sensibilità olfattiva e alterazioni del sonno, che precedono la comparsa dei cosiddetti sintomi cardinali della malattia, ovvero rallentamento psicomotorio, globale o segmentario, rigidità e tremore a carico degli arti, solitamente asimmetrici. L'instabilità posturale compare di solito nelle fasi più avanzate di malattia, mentre è generalmente assente all'esordio della malattia.

Nel tempo possono comparire altri sintomi quali: distonie, discinesie, alterazioni posturali del tronco, disfonia, freezing della marcia e instabilità posturale. Si associano ad essi i disturbi non motori quali: disfagia, disturbi del controllo sfinterico, disturbi cognitivo-affettivo-comportamentali, disturbi del sonno che, benché spesso presenti fin dalle prime fasi di malattia, acquistano un significato invalidante solo nelle fasi più avanzate.

I reperti anatomo-patologici evidenziano principalmente la riduzione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera mesencefalica, con la presenza dei tipici corpi inclusi citoplasmatici (corpi di Lewy). La diagnosi di certezza di MP idiopatica necessita della valutazione autoptica; tuttavia, la storia clinica e l'esame obiettivo del paziente permettono al neurologo esperto di predire con un notevole grado di accuratezza la diagnosi autoptica.

La bradicinesia, sintomo cardinale fondamentale per il sospetto diagnostico di sindrome parkinsoniana, si manifesta inizialmente come riduzione della destrezza manuale con difficoltà ad eseguire compiti motori fini quali allacciare i bottoni della camicia oppure nella scrittura (micrografia). Vi è una riduzione delle sincinesie pendolari degli arti superiori durante la marcia. La bradicinesia progredisce poi fino ad interferire con tutti gli aspetti della vita quotidiana, in particolare con la deambulazione ed i passaggi posturali quali alzarsi da una sedia oppure girarsi nel letto.

Il tremore a riposo è di particolare importanza, poiché costituisce il sintomo d'esordio nel 70% dei casi di MP. Esordisce tipicamente da un solo lato, presenta una bassa frequenza di oscillazione (4-6Hz), coinvolge prevalentemente le dita della mano.

La rigidità viene percepita dall'esaminatore come aumentata resistenza alla mobilitazione passiva delle articolazioni nel loro movimento completo di escursione; si caratterizza qualitativamente come "ipertono plastico". E' inoltre possibile apprezzare una sensazione di breve e regolare interruzione del movimento durante la mobilitazione passiva, definita come "ruota dentata" o "troclea", corrispondente ad un tremore sub-clinico.

La marcia a piccoli passi con trascinarsi dei piedi è un sintomo tipico della MP. Il cammino “festinante” deriva dalla combinazione di una postura in flessione (camptocormia) e dalla progressiva perdita dei riflessi posturali, che provoca l’accelerazione del paziente nel tentativo di “raggiungere” il proprio centro di gravità, che si sposta anteriormente. Il caratteristico fenomeno del “freezing” (“congelamento”) della marcia si osserva solitamente all’inizio del cammino (“start hesitation”) e/o nel cambio di direzione o nell’attraversamento di spazi stretti.

La presenza di una instabilità posturale, che deriva da una progressiva perdita dei riflessi posturali, che generalmente si manifesta nel primo anno di malattia, è fortemente suggestiva per una diagnosi non di MP, ma di parkinsonismo degenerativo atipico.

3.2 Fasi della malattia

La progressione dei sintomi nella MP è variabile e non prevedibile nel singolo caso. Viene schematicamente suddivisa in alcune fasi.

1. **Fase prodromica:** stadio di malattia che precede l’insorgenza dei sintomi motori e quindi la diagnosi, che secondo alcuni studi potrebbe durare anche molti anni. Attualmente non è ancora possibile individuare con certezza tali soggetti, anche se è di crescente importanza porre attenzione ad alcuni sintomi non motori (depressione, disturbi del sonno, stipsi, iposmia), che potrebbero precedere lo sviluppo completo della malattia.
2. **Fase iniziale:** comprende il periodo tra l’esordio dei sintomi motori fino alla comparsa delle fluttuazioni motorie.
3. **Fase intermedia:** dalla comparsa delle iniziali lievi prevedibili fluttuazioni motorie fino alla fase avanzata.
4. **Fase complicata:** in questa fase la risposta terapeutica ai farmaci antiparkinsoniani non consente di ottenere un adeguato compenso funzionale del quadro clinico. I pazienti in tale fase possono manifestare gravi complicanze motorie (fenomeni on-off, discinesie) e non motorie. In questa fase possono anche comparire disturbi cognitivi, psichici e disautonomici. I criteri per la definizione della MP in fase avanzata sono riportati di seguito (Tabella 2).

Tabella 2. Criteri per la definizione di Malattia di Parkinson Avanzata.

Un solo sintomo definito è sufficiente per identificare la fase avanzata di malattia, un sintomo probabile identifica il livello di probabilità ed un sintomo possibile identifica il livello di possibilità;

L'associazione di due sintomi probabili, di aree diverse, corrisponde ad un sintomo definitivo;

L'associazione di un sintomo possibile di area motoria o non motoria correlati alla malattia con un sintomo possibile di aree cognitive e neuropsichiatrica corrispondono ad un sintomo probabile.

Sintomi	Caratteristiche generali	Disabilità	Sintomi motori correlati alla terapia	Sintomi motori correlati alla malattia	Sintomi non motori correlati alla malattia	Sintomi cognitive e neuropsichiatrici
Definitivi		Necessità di aiuto per le ADL	Fasi off >25% con limitazioni, ma non aiuto per le ADL	Disfagia grave Cadute ricorrenti		Demenza
Probabili	Durata di malattia (circa 10 anni)	Limitazioni, ma non aiuto per le ADL	Disabilità da discinesie con fasi on > 25%	Disfagia moderata Freezing della marcia Disartria grave o moderata		Allucinazioni senza consapevolezza
Possibili				Instabilità posturale Disturbi di equilibrio	Disautonomia sintomatica (ipotensione ortostatica) Eccessiva sonnolenza diurna	Apatia grave o moderata Allucinazioni con consapevolezza Sintomi psicotici Deterioramento cognitivo di grado lieve

Fonte: Maria-Rosario Luquin, Jaime Kulisevsky, Pablo Martinez-Martin, Pablo Mir and Eduardo S. Tolosa "Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: a neurologists-based Delphi Study (CEPA Study)", *Parkinson's Disease*, vol. 2017, Article ID 4047392, 8 pages, 2017.

I sintomi non motori possono essere presenti nella fase prodromica ed iniziale della MP. Col progredire della malattia nella fase intermedia, gli stessi sintomi non motori persistono, anche se spesso appaiono meno rilevanti rispetto al corteo sintomatologico motorio cardinale ed in molti casi vengono sottovalutati o addirittura ignorati dal paziente stesso. Nella fase avanzata della MP i sintomi non motori assumono nuovamente un grande rilievo e costituiscono in molti casi le cause di maggiore sofferenza e compromissione della qualità della vita dei pazienti. I sintomi non motori della MP comprendono manifestazioni correlate con il processo neurodegenerativo (sintomi non motori propri della MP), ma anche manifestazioni correlate ai trattamenti farmacologici, alla disabilità e alle sue conseguenze sulla vita quotidiana (complicanze della malattia). Tra le complicanze non motorie più comuni dovute al trattamento dopaminergico troviamo la nausea,

l'ipotensione ortostatica, la sonnolenza diurna, i disturbi comportamentali di tipo compulsivo, i sintomi psicotici, gli edemi periferici e la perdita di peso. In considerazione della ridotta consapevolezza dei pazienti rispetto ai sintomi non motori è importante che lo specialista di riferimento, nell'ambito dell'attività di monitoraggio dell'andamento della malattia, li riconosca e predisponga un trattamento appropriato, spesso determinante nel prevenire ulteriori complicanze o necessità di interventi urgenti e ricovero.

Sin dagli stadi iniziali della malattia si possono poi manifestare lievi modificazioni delle capacità cognitive, principalmente relative a disfunzioni esecutive e della memoria visuo-spaziale. E' possibile una progressione negli stadi più avanzati della malattia verso una forma di deterioramento cognitivo, a volte caratterizzato da un andamento fluttuante.

La scala di Hoehn e Yahr è comunemente utilizzata per definire lo stadio clinico del paziente affetto da MP. Essa comprende cinque stadi principali e due stadi intermedi, come di seguito riportati:

STADIO	DESCRIZIONE
Stadio 1	Interessamento unilaterale, disabilità minima o assente
Stadio 1,5	Coinvolgimento unilaterale e assiale
Stadio 2	Coinvolgimento bilaterale senza compromissione dell'equilibrio
Stadio 2,5	Coinvolgimento bilaterale ed iniziale disturbo della stabilità posturale
Stadio 3	Sintomi bilaterali, modesta disabilità con riflessi posturali peggiorati, fisicamente autosufficiente
Stadio 4	Grave disabilità; ancora in grado di camminare o mantenere la stazione eretta senza assistenza
Stadio 5	Paziente costretto a letto o utilizzo di sedia a rotelle

Al fine di ottenere una valutazione quantitativa più dettagliata e sintetica dei principali sintomi motori e non motori, delle complicanze della malattia e del livello di qualità della vita si propone l'impiego della scala UPDRS nella versione aggiornata dalla Movement Disorders Society (MDS-UPDRS).

4. LA MEDICINA DI GENERE E MALATTIA DI PARKINSON

Il genere è un determinante importante dello sviluppo e dell'espressione fenotipica del morbo di Parkinson (MP). Il rischio di sviluppare il MP è due volte più alto negli uomini rispetto alle donne, le quali hanno però un tasso di mortalità più elevato e una progressione più rapida della malattia. I

sintomi motori (SM) e non motori (SNM), la risposta ai trattamenti, la valutazione personale della qualità di vita e i fattori di rischio della malattia differiscono tra uomini e donne. Il MP nelle donne inizia più tardi e con un fenotipo più benigno, probabilmente a causa dell'effetto protettivo degli estrogeni. Tuttavia, con il progredire della malattia, le donne con MP corrono un rischio maggiore rispetto agli uomini di sviluppare complicazioni correlate al trattamento, come discinesie e fluttuazioni motorie e non motorie. Una diagnosi di MP con demenza, benchè più frequente nel sesso maschile, ha un impatto maggiore sull'aspettativa di vita delle donne rispetto agli uomini. Un basso indice di massa corporea è fortemente associato a un tempo di sopravvivenza ridotto, ma questa riduzione è significativa solo nei maschi. Le modificazioni ormonali legate all'età, nonché una varietà di fattori esterni condizionati dal genere, compresi stili di vita, aspettative di ruolo e atteggiamenti sociali, contribuiscono ulteriormente alle differenze nel rischio, nel decorso e nell'esito del MP. Considerare quindi le differenze di genere può avere un impatto sulle strategie per la gestione dei pazienti parkinsoniani, per identificare i casi prodromici e per personalizzare meglio il trattamento.

Sintomi motori

Per quanto riguarda il fenotipo clinico, lo studio FRAGAMP (Fattori di Rischio Ambientali e Genetici Associati alla Malattia di Parkinson) condotto nell'Italia centro-meridionale per valutare il possibile ruolo dei fattori di rischio ambientali e genetici del MP ha evidenziato come all'esordio le donne hanno 2 anni in più degli uomini. L'età di esordio nelle donne è correlata positivamente con la durata della vita fertile, confermando che fattori biologici, come lo stato estrogenico, contribuiscono alle differenze di genere nel MP. Le donne affette da MP manifestano più spesso come sintomo di esordio il tremore, la cui dominanza è associata a un declino più lento sulle scale motorie, e hanno un minor coinvolgimento delle fibre nigro-striatali, documentato anche dai dati di neuroimaging. Una progressione più grave e una maggiore rigidità caratterizzano i pazienti di sesso maschile, mentre le femmine hanno una maggiore propensione a sviluppare instabilità posturale, tanto che il sesso femminile è tra i predittori del rischio di cadute. Il sesso femminile è soprattutto uno dei più importanti predittori indipendenti di discinesia indotta da levodopa.

I pazienti maschi, durante la progressione della malattia, hanno un rischio maggiore di sviluppare la camptocormia (anomala flessione in avanti del tronco). Il sesso maschile è stato anche associato allo sviluppo e alla progressione del congelamento della marcia (freezing), sintomo invalidante ed importante predittore di cadute, perdita di indipendenza e riduzione ulteriore della qualità di vita dei pazienti. Il "freezing" nei pazienti con MP è correlato con la diminuzione della densità minerale

ossea. Pertanto, i pazienti con MP e congelamento della marcia dovrebbero essere sottoposti a screening per l'osteoporosi, soprattutto se di sesso femminile, in quanto sono proprio le donne ad essere maggiormente a rischio di osteoporosi e di cadute.

Sintomi non motori

Le donne tendono a presentare una disabilità non motoria globale più elevata rispetto agli uomini. Sintomi neuropsichiatrici, depressione ed ansia sono più frequenti e gravi nelle donne affette da MP rispetto agli uomini. L'apatia e la perdita della libido sono invece più comuni negli uomini. Gli uomini con MP hanno anche maggiori probabilità rispetto alle femmine di manifestare comportamenti sessuali compulsivi, che rappresentano una complicità non motoria spesso sottodiagnosticata, disturbo del controllo degli impulsi, come la rabbia emotiva, e problemi urinari. La maggiore durata di malattia ed i punteggi più alti alle scale di ansia e depressione si associano nelle donne ad una scarsa qualità del sonno, con una maggiore frequenza di insonnia, incubi e sonnolenza diurna.

Lo studio PRIAMO ha rilevato una significativa prevalenza complessiva di sintomi psichiatrici nelle donne, le quali manifestano anche affaticamento e sintomi cardiovascolari di maggiore gravità. Questa osservazione suggerisce che l'ansia e i sintomi autonomici cardiovascolari possono sovrapporsi, con un possibile peggioramento reciproco dei due disturbi.

Le donne affette da MP hanno maggiori probabilità di sviluppare dolore cronico. Il dolore muscoloscheletrico, prevalentemente spinale-paravertebrale, è la forma dominante nello spettro del dolore cronico associato al MP e la sua intensità è maggiore nelle femmine rispetto ai maschi.

I maschi con MP hanno capacità cognitive generali peggiori e il sesso maschile è considerato un importante fattore predittivo del decadimento cognitivo nel MP. Le donne superano gli uomini nelle valutazioni cognitive globali e nel dominio della memoria, ma ottengono risultati inferiori nel dominio visuo-spaziale (14). Il sesso maschile, insieme all'età, all'allele $\epsilon 4$ del gene dell'apolipoproteina E (APOE $\epsilon 4$) e ad un livello di istruzione inferiore, si associa a prestazioni cognitive più scarse in pazienti con MP fin dalle prime fasi di malattia.

Le disfunzioni gastrointestinali sono più comuni nelle donne. E' stato dimostrato un aumento associato alla malattia di numerosi mediatori immunitari e dell'angiogenesi, ma solo nelle feci delle pazienti di sesso femminile con MP. Le pazienti con MP di sesso femminile hanno anche una maggiore predisposizione a sviluppare disfagia, mentre i pazienti di sesso maschile sono più inclini a manifestare scialorrea grave.

Alcuni SNM che caratterizzano la fase premotoria ed iniziale della malattia, come anomalie gusto/olfattive ed apatia, colpiscono prevalentemente i maschi. Anche il disturbo comportamentale

del sonno REM, importante sintomo prodromico delle sinucleinopatie neurodegenerative, è considerato marcatore predittivo della diagnosi di MP prevalentemente negli uomini. Tuttavia, il fatto che le donne presentino tale disturbo in forma generalmente meno grave rispetto agli uomini, le rende meno inclini a presentarsi per cure mediche, e ciò potrebbe aver introdotto un bias negli studi sulla sua prevalenza di genere.

Il genere influenza anche il modo in cui i sintomi clinici impattano sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti con MP e sulla loro capacità di svolgere le attività della vita quotidiana, di partecipare alle attività sociali e di accedere alle cure mediche. Nel complesso, le donne con MP hanno meno supporto sociale e più disagio psicologico rispetto ai maschi, e riferiscono QoL peggiore. Lo screening e la gestione del disagio psicologico e dell'ansia, in particolare per le donne, dovrebbero quindi essere implementati come parte della cura clinica del MP.

Implicazioni di genere nella terapia

Nonostante le donne tendono a soffrire maggiormente degli effetti collaterali dei farmaci attualmente disponibili, sono ancora pochi gli studi condotti per indagare l'efficacia comparativa e la tolleranza delle terapie farmacologiche per il MP nei diversi sessi.

Le donne presentano una maggiore biodisponibilità e livelli inferiori di clearance di levodopa. L'età e il sesso maschile hanno un significativo effetto protettivo sulla suscettibilità alla discinesia indotta da levodopa. A parità di schema terapeutico con agonisti della dopamina e di LEDD (levodopa equivalent daily dose), le donne con MP sono più inclini a sviluppare discinesie correlate al trattamento rispetto agli uomini. Pertanto, un LEDD inferiore potrebbe essere raccomandato nelle donne con MP come parte delle strategie di trattamento genere specifiche della malattia. Dopo l'inizio della terapia dopaminergica, anche le fluttuazioni non motorie legate all'umore (ansia, cambiamenti di umore e dolore) sono prevalenti nelle donne. Nonostante questa differenza, le donne con MP non ricevono trattamenti diversi rispetto agli uomini, e le fluttuazioni non motorie nel sesso femminile rimangono per lo più sottotrattate.

I pazienti maschi con MP ricevono più spesso prescrizioni di farmaci antipsicotici, nonostante i sintomi psichiatrici siano più comuni nel sesso femminile, probabilmente perché i pazienti maschi sono più inclini a diventare aggressivi e più difficili da assistere rispetto alle donne, specie quando la malattia è complicata da allucinazioni e psicosi gravemente disabilitanti.

La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico è stata proposta come uno strumento terapeutico promettente per la gestione delle posture anormali del tronco e del collo che più comunemente colpiscono i pazienti in stadio avanzato di malattia. Il sesso maschile è stato

identificato come predittore del miglioramento indotto dalla stimolazione cerebrale profonda nella camptocormia.

Gravidanza e allattamento

Il MP non aumenta di per sé il rischio di aborto spontaneo o complicazioni alla nascita. La riduzione o la sospensione del trattamento dopaminergico può avere un ruolo nel peggioramento dei sintomi parkinsoniani. Per quanto riguarda il trattamento antiparkinsoniano, non esistono linee guida specifiche. La

levodopa è considerato il trattamento di prima linea nelle donne in gravidanza con MP. Sebbene la levodopa attraversi la placenta e sia metabolizzata dal feto, non è stata associata a complicanze alla nascita o teratogenicità. Gli scarsi dati sull'allattamento al seno suggeriscono di non allattare durante l'assunzione di farmaci. Grazie alla sua efficacia sullo stato psicomotorio e sul risparmio dei farmaci, la stimolazione cerebrale profonda è un'opzione ritenuta sicura nella gestione delle giovani donne parkinsoniane che desiderano una gravidanza.

5. MODELLO ORGANIZZATIVO

5.1 Analisi di contesto

La gestione della malattia di Parkinson e dei parkinsonismi nella ASL di Teramo vede lo specialista neurologo come principale figura che effettua la diagnosi, propone un trattamento e garantisce, unitamente al MMG e alle altre figure assistenziali coinvolte, la continuità di cure e di assistenza.

Il Medico di Medicina Generale, nel sospetto che il suo assistito presenti dei sintomi di possibile parkinsonismo, prescrive una visita neurologica che può essere svolta presso uno degli ambulatori territoriali o presso l'ambulatorio ospedaliero del PO Mazzini di Teramo.

Le visite neurologiche presso la ASL di Teramo vengono erogate da specialisti neurologi ambulatoriali convenzionati che svolgono la loro attività presso i principali ambulatori distrettuali ed UCCP del territorio e da specialisti neurologi ospedalieri che operano presso gli ambulatori afferenti alla UOC Neurologia e Stroke Unit del PO Mazzini.

In particolare, attualmente gli specialisti neurologi ambulatoriali sono presenti presso le seguenti sedi:

- DSS Teramo
- DSS Roseto degli Abruzzi:
- DSS Montorio Al Vomano
- DSS Atri
- DSS Val Vibrata

L'attività svolta è quella di ambulatorio di Neurologia generale, comprendendo anche i pazienti con malattia di Parkinson e parkinsonismi.

Come già indicato, parallelamente alla specialistica ambulatoriale convenzionata, l'attività ambulatoriale ospedaliera è svolta presso la UOC Neurologia e Stroke Unit presso il PO Mazzini di Teramo, che dispone anche di 18 posti letto di degenza (6 in Stroke Unit e 12 di degenza ordinaria) e 2 posti letto per ricoveri in Day Hospital.

Al momento non sono attivi ambulatori dedicati alla malattia di Parkinson e ai parkinsonismi presso la ASL di Teramo, né vengono erogate terapie avanzate complesse come l'infusione di apomorfina per via sottocutanea, l'infusione di gel intestinale di levodopa/carbidopa mediante PEG-J o il trattamento con deep brain stimulation (DBS).

Il paziente con malattia di Parkinson può tuttavia essere sottoposto a terapia con tossina botulinica per il trattamento della spasticità presso gli ambulatori della UOC Neurologia del PO Mazzini. Può accedere a terapia logopedica e valutazione fisiatrica per riabilitazione motoria, valutazione psichiatrica, gastroenterologica, urologica.

Per quanto riguarda la fase diagnostica la ASL dispone di tecnologie e di strumenti diagnostici di alto livello che possono soddisfare le esigenze del paziente in cui sia richiesta una diagnosi differenziale più approfondita. Di seguito vengono elencati i principali esami diagnostici disponibili:

	Descrizione
Risonanza Magnetica	La RM dell'encefalo è di solito normale nella MP. Vengono descritti in alcuni casi di MP assottigliamenti della pars compacta della Substantia Nigra mesencefalica nelle sequenze T2 pesate. Il suo impiego consente di escludere sindromi parkinsoniane secondarie a patologie cerebrali (vasculopatie cerebrali, idrocefalo normoteso, traumi cranici, neoplasie). È possibile riscontro di reperti suggestivi per parkinsonismi degenerativi atipici, soprattutto se la RM è eseguita in campo magnetico di 1.5 Tesla o superiore. Disponibili esami su apparecchiatura a 1,5 e 3 T presso I PPOO di Teramo, Giulianova, Atri.
Tomografia Computerizzata	La TC dell'encefalo non documenta reperti specifici nella MP. Consente di escludere sindromi parkinsoniane secondarie a patologie cerebrali (vasculopatie cerebrali, idrocefalo normoteso, traumi cranici, neoplasie), dove non sia possibile l'esecuzione della RM. L'esame è eseguibile presso I PPOO di Teramo, Giulianova, Sant'Omero ed Atri.

SPECT DaTScan (loflupano)	Consente la valutazione presinaptica D1 recettoriale: è utilizzato un marcatore del trasportatore sinaptico della dopamina il quale si riduce in seguito alla degenerazione della via nigrostriatale. L'esame è utile per la diagnosi differenziale con il tremore essenziale, col parkinsonismo vascolare (sebbene l'esame possa essere alterato in caso di lesioni ischemiche dei nuclei della base), col parkinsonismo iatrogeno e per la diagnosi di disturbi del movimento su base psicogena. La SPECT DaTSCAN non è in grado di distinguere la MP idiopatica dai parkinsonismi degenerativi atipici (il pattern di alterazione del marcatore del DaT è sovrapponibile nelle due condizioni). Esame eseguibile presso la UOSD Medicina Nucleare del PO di Teramo.
PET- F Dopa	È una metodica in grado di fornire informazioni sull' integrità della via nigrostriatale, utilizzata in alternativa alla SPECT DaTScan. Esame eseguibile presso la UOSD Medicina Nucleare del PO di Teramo.
Valutazione neuropsicologica	Viene effettuata da uno psicologo esperto mediante l'utilizzo di una batteria di test psicometrici standardizzati nei casi in cui si sospetti la presenza di sintomi neuropsichiatrici o la presenza di deterioramento cognitivo, che possono far parte della storia naturale della patologia.

5.2 Obiettivi

Il presente PDTA aziendale ha come obiettivi quelli di garantire una precoce diagnosi e presa in carico dei pazienti con malattia di Parkinson/parkinsonismo, riducendo i tempi di attesa per la prima visita e assicurare una continuità assistenziale, con relazioni bidirezionali tra i vari livelli della Rete. Va altresì garantito il rapido accesso ad una diagnostica di II livello e a terapie avanzate ai pazienti candidabili.

Gli obiettivi specifici prefissati sono quelli di monitorare e incrementare:

- Numero di visite/anno presso i Centri di I e II livello (si prevede un numero di prime visite di 300/anno in base alla prevalenza della MP/parkinsonismo)
- Numero pazienti in carico presso i Centri (si stima un numero di 600 pazienti per il primo anno)
- Numero di pazienti in terapie avanzate/anno (stima di circa 1-3 pazienti/anno)

5.3 Livelli della rete

Facendo riferimento al PDTA per la gestione dei pazienti con Malattia di Parkinson e parkinsonismi della Regione Abruzzo, deliberato con DGR 112/2023, vengono identificati, a livello regionale, 4 livelli di intervento di diagnosi e gestione del paziente con MP:

I LIVELLO
Per I Livello si intendono Ambulatori Ospedalieri o Territoriali nei quali operano specialisti neurologi esperti nella MP/Parkinsonismi.

<p>E' compito del I livello effettuare la conferma diagnostica, il rilascio di certificazione di MP/Parkinsonismo, l'impostazione del trattamento farmacologico e il follow-up periodico. In base alla scala di gravità e alle complicanze, il Paziente può essere inviato ad un Livello successivo.</p>
II LIVELLO
<p>I centri di II Livello sono le UUOO di Neurologia che presentano sia un ambulatorio con neurologo esperto nella MP/Parkinsonismi sia posti letto di degenza. E' compito dei Centri di II livello effettuare approfondimenti diagnostici tramite l'esecuzione di esami e valutazioni complesse quali: RM encefalo, Scintigrafia cerebrale con Dat-Scan; Valutazione Neuropsicologica; Uso di tossina botulinica, ecc.. Inoltre I Centri di II livello devono essere in grado di gestire anche le urgenze. A tale livello può essere prevista l'integrazione con altri specialisti per una gestione multidisciplinare: in particolare con fisiatristi, fisioterapisti, logopedisti, psicologi, psichiatri, internisti.</p>
III LIVELLO
<p>I Centri di III livello sono le UUOO di Neurologia che possiedono tutte le caratteristiche dei Centri di II livello e che sono in grado di erogare prestazioni terapeutiche ad alta complessità come: Infusione di apomorfina sottocute Infusione digiunale di gel di levodopa/carbidopa tramite PEG-J</p>
IV LIVELLO
<p>I Centri di IV Livello sono quelle strutture deputate all'esecuzione di interventi di Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS). Tali strutture devono essere dotate di: Neurochirurghi esperti nel posizionamento, rimozione, sostituzione di dispositivi per la neuromodulazione cronica del nucleo subtalamico e di altri nuclei della base; Accesso ad Unità di degenza Neurologica e Neurochirurgica; Pronta reperibilità di neurologi e neurochirurghi esperti in terapie complesse della MP. Deve essere prevista un'equipe multidisciplinare (Neurochirurgo esperto di procedure stereotassiche, Neurologo esperto in disturbi del movimento, Neuroradiologo, Neuropsicologo, Psicologo clinico ed eventualmente Psichiatra).</p>

5.3.1 I Livello – Ambulatori Territoriali: Ubicazione, compiti, modalità di accesso

Gli ambulatori di I Livello sono individuati nei Distretti Sanitari di Base e Distretti Socio Sanitari dove operano specialisti neurologi ambulatoriali convenzionati.

I centri di I Livello della ASL di Teramo avranno le seguenti ubicazioni:

- DSS Teramo – Circ.ne Ragusa,1
- DSS Roseto degli Abruzzi Via Adriatica 25
- DSS Montorio al Vomano Via Quirino Celli
- DSS Atri Piazzale Alessandrini 1
- DSS Nereto Via Lenin

Gli specialisti neurologi ambulatoriali, secondo le loro esigenze organizzative, dedicheranno una parte del monte orario complessivo alle visite neurologiche per malattia di Parkinson/parkinsonismo. Si prevede una necessità complessiva di circa 6 ore settimanali dedicate (divise tra i diversi specialisti), che potranno essere riconsiderate sulla base della domanda che verrà riscontrata dopo i primi mesi di riorganizzazione della rete. Oltre la presenza del neurologo, nei Centri di I Livello potrà essere presente un infermiere esperto nel case management. Sulla base dei bisogni assistenziali individuali verranno interpellate altre figure professionali come medici specialisti, logopedista, nutrizionista. A questo livello potrà avvenire l'integrazione con la figura del fisiatra per avviare un Piano Riabilitativo Individuale nei pazienti che necessitano di fisiochinesiterapia riabilitativa.

I compiti del Centro di I Livello saranno quelli di:

- Presa in carico del paziente con malattia di Parkinson/parkinsonismo
- Effettuare la diagnosi e la diagnosi differenziale
- Definire i piani di intervento farmacologico e riabilitativo
- Rilasciare certificazione per patologia
- Ridurre i tempi di attesa per la prima visita che di norma dovrà avvenire entro 30 giorni
- Interagire con il MMG inviante per garantire la continuità assistenziale
- Predisporre l'implementazione di percorsi integrati
- Interagire con il Centro di II Livello per indirizzare i pazienti in cui sono necessari approfondimenti diagnostici o adattamenti terapeutici

L'accesso al Centro di I Livello avviene con prenotazione tramite CUP con prescrizione del MMG o di altro specialista che individua dei sintomi o segni clinici che pongano il sospetto di parkinsonismo o malattia di Parkinson. La prenotazione è effettuata con impegnativa SSN o ricetta dematerializzata con richiesta di Prima Visita Neurologica c/o ambulatorio Parkinson. Al momento della prenotazione il CUP dovrebbe dare priorità al Centro più vicino geograficamente al luogo di residenza del paziente, nel rispetto dei tempi di attesa previsti.

Per le visite neurologiche di controllo verrà attivato un CUP di II livello con prescrizione su impegnativa SSN da parte dello specialista del Centro di I Livello con richiesta di Visita Neurologica di controllo c/o ambulatorio Parkinson.

Tale sistema organizzativo se da un lato garantisce una precoce presa in carico del paziente con sospetto parkinsonismo, permettendo una riduzione dell'attesa per una visita neurologica,

dall'altro, grazie ad una presenza capillare degli ambulatori sul territorio della ASL, permette di ridurre gli spostamenti del paziente, che risultano particolarmente difficoltosi nei casi di soggetti anziani, disabili e difficilmente trasportabili.

5.3.2 Il Livello – Ambulatorio ospedaliero e criteri di eleggibilità

Il Centro di II Livello è stato individuato presso la UOC Neurologia e Stroke Unit del PO Mazzini di Teramo. Verranno individuate 4 ore settimanali in uno o più giorni, dedicate ai pazienti con malattia di Parkinson/parkinsonismo. L'accesso al Centro di II Livello avverrà con impegnativa su ricettario SSN redatta dallo specialista neurologo territoriale, con prenotazione tramite CUP di II livello. I pazienti eleggibili al II livello dovranno essere pazienti con malattia di Parkinson o parkinsonismo con età inferiore a 75 anni ovvero pazienti per cui lo specialista neurologo territoriale ritenga opportuno un approfondimento diagnostico anche a scopo di diagnosi differenziale o una valutazione per eleggibilità a terapie avanzate. Il paziente verrà inviato a visita con una relazione di accompagnamento, a cura dello specialista, in cui vengono sintetizzati il quadro clinico ed anamnestico, i risultati degli esami diagnostici effettuati, la terapia proposta, il sospetto diagnostico di invio.

Compiti del Centro di II livello sono quelli di:

- Effettuare la diagnosi e la diagnosi differenziale
- Definire i piani di intervento farmacologico e riabilitativo
- Rilasciare certificazione per patologia, ivi comprese le malattie rare previste nel DM 279/2001, successivamente ampliato dal DPCM 12/01/2017
- Interagire con il Centro di I Livello
- Favorire un'integrazione multidisciplinare in base alle necessità del paziente (fisiatra, psichiatra, geriatra, psicologo, urologo, gastroenterologo, logopedista)
- Valutare l'eleggibilità a trattamenti avanzati per la MP
- Interagire con i centri di III e IV livello

Presso i Centri di II Livello, dove questo risulta indicato ed appropriato, come previsto all'art. 43 del DPCM LEA del 12 gennaio 2017, è possibile effettuare ricoveri in Day Hospital diagnostico.

Nei casi di complicanze motorie o non motorie a carattere di urgenza, non gestibili nel setting ambulatoriale o di Day Hospital, il Centro di II Livello deve poter garantire il ricovero in degenza.

5.3.3 Criteri di eleggibilità ai livelli successivi e modalità di invio dei pazienti

Il III livello previsto dal PDTA prevede che il Centro, oltre a possedere tutte le caratteristiche di un Centro di II livello, debba praticare trattamenti per la fase complicata della MP. Tali trattamenti, ad alta complessità, richiedono un team dedicato che valuti la risposta clinica del paziente durante una fase test, monitori la risposta al trattamento, adeguando il dosaggio e trattando le complicanze. Nel caso della terapia infusione con levodopa/carbidopa per via digiunale è necessaria una stretta collaborazione con un team di Endoscopia Digestiva, che si occupi di posizionare la PEG-J e di gestire le eventuali complicanze chirurgiche e legate al device. Si prevede che, con un adeguato training di parte del personale medico ed infermieristico della UOC Neurologia e della UO Endoscopia Digestiva, si possa avviare in futuro questo tipo di trattamenti presso il PO di Teramo.

Il IV livello previsto dal PDTA per la gestione dei pazienti con malattia di Parkinson e parkinsonismi della Regione Abruzzo non è attualmente implementabile nella ASL di Teramo. Il IV Livello della rete richiede infatti la presenza di uno o più neurochirurghi e neurologi con anni di esperienza nella chirurgia funzionale stereotassica finalizzata al trattamento della malattia di Parkinson (DBS), che operino anche in pronta reperibilità, la presenza di una equipe multidisciplinare specifica con posti letto dedicati. Devono essere garantiti altresì follow-up neurochirurgici e neurologici stretti per la regolazione delle impostazioni e dei livelli di stimolazione del neurostimolatore e per la gestione delle eventuali complicanze post-intervento.

L'unico Centro della Regione Abruzzo che attualmente esegue interventi di DBS è la UOC Neurologia del PO San Salvatore di L'Aquila.

La percentuale di pazienti con malattia di Parkinson candidabili al trattamento di DBS, nelle principali casistiche scientifiche, risulta essere del 1,6-4,5% (CAPSIT-PD study, Morgante et al. 1999). Le indicazioni e le controindicazioni al trattamento con DBS, infatti, fanno sì che solo una piccola percentuale dei pazienti con malattia di Parkinson siano eleggibili.

Indicazioni	Controindicazioni
Diagnosi di MP idiopatica	Presenza di disturbi psichiatrici o alterazioni comportamentali
Età ≤ 70 anni	Disturbi cognitive
Buona risposta al test della levodopa	Alterazioni cerebrali significative (idrocefalo, vasculopatia, marcata atrofia)

Durata della malattia almeno 5 anni	Patologie che controindichino l'intervento chirurgico
Presenza di complicanze motorie/discinesie nonostante una terapia ottimale	

I pazienti candidabili alla procedura di Deep Brain Stimulation, visitati presso i centri di I livello verranno inviati presso il centro di II livello, dove il neurologo verificherà la presenza di indicazioni al trattamento, l'assenza di controindicazioni, effettuerà le valutazioni e le indagini preliminari ove indicato, e discuterà con il paziente l'opportunità di sottoporsi al trattamento di DBS, i benefici attesi ed i rischi legati alla procedura. Il neurologo provvederà poi a prendere contatto con il referente del Centro di riferimento più vicino (Centro Parkinson e Disturbi del Movimento, UOC Neurologia PO San Salvatore L'Aquila, referenti dott.ssa Patrizia Sucapane, dott. Davide Cerone – n tel 0862368657 email: ambneurologia@aslaq.it), individuerà un appuntamento, rilasciando al paziente impegnativa per visita neurologica e data di prenotazione e redigerà una relazione clinica comprensiva di diagnosi, stato clinico attuale del paziente, complicanze motorie e non motorie, anamnesi patologica e farmacologica dettagliata, allegando gli esami diagnostici effettuati, tra cui test neuropsicologici di screening validati (es MoCA).

6. DEFINIZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

Nell'ambito dell'approccio sequenziale al paziente con sospetto di MP/Parkinsonismi appare necessaria una gestione condivisa tra MMG e Medico Specialista, attraverso l'individuazione dei rispettivi ruoli, affinché il percorso del paziente sia caratterizzato da appropriatezza diagnostico-terapeutica.

Il PDTA delle persone affette da MP/Parkinsonismi si articola nelle seguenti fasi:

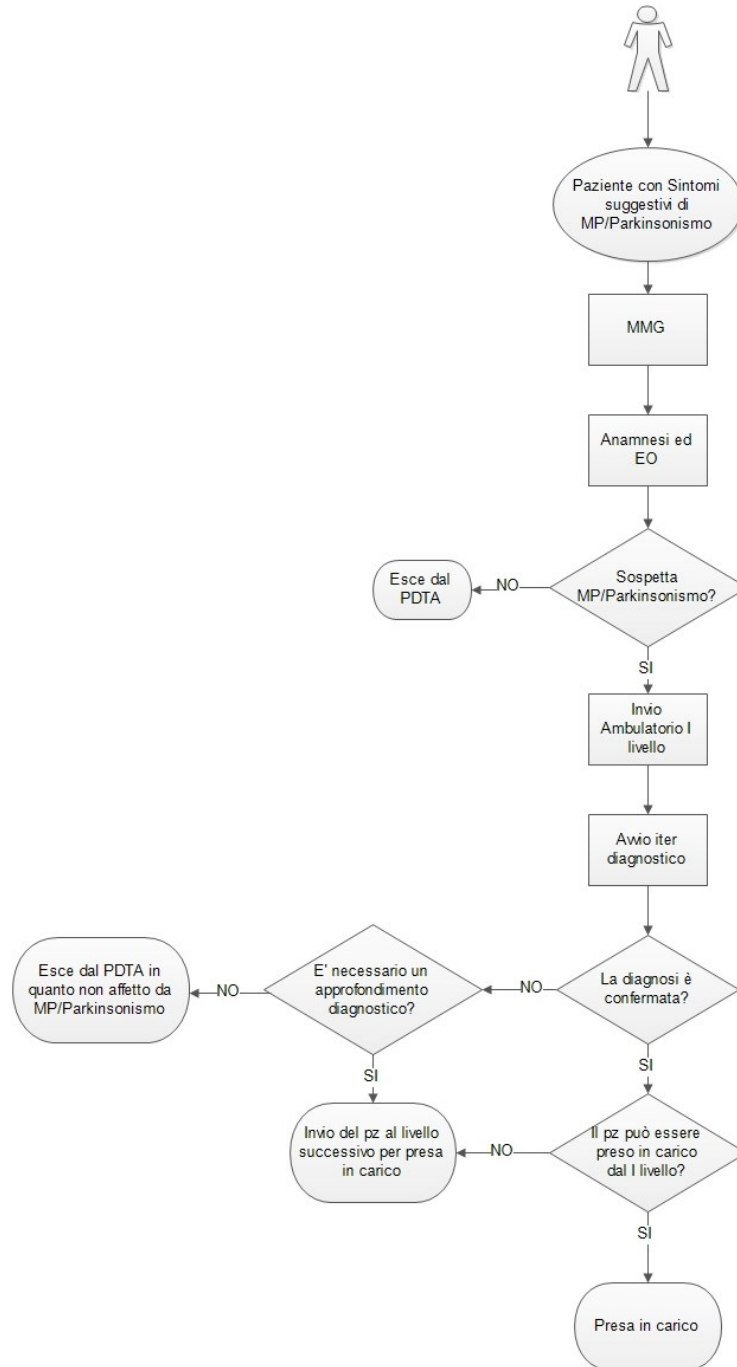
Fase della diagnosi;

Fase della terapia;

Fase del follow-up.

Il percorso di presa in carico del paziente affetto da MP/Parkinsonismi viene riassunto nella sottostante flow-chart (Figura 1).

Figura 1. Presa in carico del paziente con MP/Parkinsonismo.



6.1 Fase della diagnosi

Il ruolo del MMG

Il MMG rappresenta uno dei punti d'ingresso nel PDTA del paziente con sospetto di MP/Parkinsonismo. È compito del MMG porre il sospetto diagnostico nei pazienti sintomatici e

indirizzarli ad una visita specialistica neurologica, presso un Ambulatorio ospedaliero o territoriale del I Livello. Per formulare in modo appropriato il sospetto diagnostico di MP il MMG dovrà:

Identificare la presenza dei sintomi cardinali della malattia (tremore a riposo, rigidità muscolare, bradicinesia), come riportato in Tabella 4.

Riconoscere come possibili manifestazioni della MP alcuni sintomi meno specifici, ma comunemente segnalati dai pazienti in fase iniziale: sensazione di tremore interno, dolore alla spalla non chiaramente inquadrabile come patologia articolare, modificazioni della scrittura, sensazione soggettiva di maggiore rigidità e di instabilità posturale, difficoltà nella deambulazione soggettiva o segnalata dai familiari.

Escludere la presenza di trattamenti farmacologici che potrebbero provocare o favorire l'insorgenza di sintomi parkinsoniani (tabella 5).

Valutare la presenza di altri sintomi non motori comunemente associati alla fase prodromica ed iniziale della MP non spiegabili con altre condizioni cliniche: disturbi dell'umore in particolare con apatia, perdita di interessi e del piacere del vivere (anedonia), riduzione dell'olfatto, disturbi del sonno, stipsi (tabella 6)

Segnalare in modo dettagliato le comorbilità, in particolare quelle che potrebbero condizionare le possibili successive scelte terapeutiche (ad esempio cardiopatie aritmogene, precedenti disturbi psichiatrici, patologie oculari, patologie del canale digerente, disturbi metabolici, ecc.).

Raccogliere e segnalare i dati di anamnesi familiare relativi a casi di MP o di altre malattie neurodegenerative.

Tabella 4. Criteri clinici MDS per la diagnosi di MP (Postuma et al.,2015).

MP clinicamente definita in presenza di tutti i seguenti criteri	
1.	Assenza di criteri assoluti di esclusione
2.	Presenza di almeno 2 criteri di supporto
3.	Assenza di red flags
MP clinicamente probabile in presenza di tutti i seguenti criteri	
1.	Assenza di criteri assoluti di esclusione
2.	Presenza di red flags e anche di criteri di supporto Se è presente 1 red flag deve essere presente almeno 1 criterio di supporto Se sono presenti 2 red flags devono essere presenti almeno 2 criteri di supporto Non sono consentiti più di 2 red flags in questo livello diagnostico
Criteri di supporto	
1.	Risposta chiara e significativa (>30% punteggio UPDRS II) alla terapia dopaminergica; ovvero, in fase iniziale di malattia, il paziente che assume terapia dopaminergica ottiene un ripristino completo o quasi completo della condizione funzionale. Se non è documentata una chiara risposta alla terapia farmacologica in fase iniziale, questa può essere evitata da: a. Significativo miglioramento in presenza di un aumento della dose di farmaci o significativo peggioramento clinico in caso di riduzione dei farmaci b. Presenza di fluttuazioni motori e, precedute o accompagnate da fenomeni di wearing off
2.	Presenza di discinesia levodopa indotte
3.	Tremore a riposo di un arto, documentato in cartella clinica o osservato clinicamente
4.	Presenza di ipo-anemia o denervazione simpatico cardiaca alla scintigrafia MIBG
Criteri assoluti di esclusione	
1.	La presenza di una qualsiasi delle seguenti caratteristiche esclude la diagnosi di MP idiopatica
2.	Disfunzione cerebellare, quale atassia cerebellare, atassia degli arti, disturbi oculomotori cerebellari (ad es. nistagmo)
3.	Paralisi o rallentamento selettivo dello sguardo coniugato verso il basso
4.	Diagnosi di probabile variante comportamentale di demenza frontotemporale o di afasia primaria progressiva, entro i primi 5 anni dall'esordio dei sintomi di parkinsonismo
5.	Segni di parkinsonismo limitati agli arti inferiori per più di 3 anni
6.	Trattamento con un antagonista della dopamina in dose e con un nesso temporale congruo con la comparsa dei sintomi parkinsoniani
7.	Assenza di risposta ad alte dosi di levodopa pur in presenza di sintomi di grado moderato-severo
8.	Deficit sensitive corticale inequivocabile (ad es. grafestesia, stereocagnosia), aprassia ideomotoria degli arti o afasia progressiva
9.	Presenza documentata di una condizione alternativa capace di produrre un parkinsonismo e plausibilmente correlate con i sintomi del paziente
Red flags	
1.	Rapida progressione del disturbo del cammino tale da richiedere l'utilizzo della carrozzina entro 5 anni dall'esordio dei sintomi
2.	Assenza di progressione dei sintomi o segni motori in 5 o più anni di malattia, in assenza di trattamento farmacologico
3.	Segni precoci di disfunzione bulbare: disfonia o disartria o disfagia severa entro i primi 5 anni dall'esordio
4.	Alterata capacità inspiratoria: stridore inspiratorio diurno o notturno
5.	Insufficienza autonómica severa entro i primi 5 anni di malattia, comprensiva dei seguenti sintomi: a. ipotensione ortostatica: calo di valori pressori in ortostatismo entro i primi 3 minuti dall'assunzione della stazione eretta (almeno 30 mmHg valori sistolici, o 15 mmHg valori diastolici, in assenza di disidratazione, farmaci ipotensivanti, o altre cause) b. grave ritenzione o incontinenza urinaria entro i primi 5 anni di malattia. Nell'uomo la ritenzione urinaria deve essere associata a disfunzione erettile
6.	Cadute (più di 1/anno) ricorrenti per disturbo di equilibrio entro i primi 3 anni di malattia
7.	Anterocollo (distonico) severo o contratture di mani e/o piedi entro i primi 10 anni di malattia
8.	Assenza di disturbi non motori comuni anche dopo i primi 5 anni di malattia. Questi includono: disturbi del sonno (insonnia, lacunare, sonnolenza diurna, disturbi del sonno REM, stipsi), urgenza minzionale diurna, ipotensione ortostatica sintomatica, iposmia, disordini psichiatrici (depressione, ansia, allucinazioni)
9.	Segni piramidali non spiegabili altrimenti
10.	Segni di parkinsonismo bilaterale simmetrico

Tabella 5. Farmaci in grado di indurre parkinsonismi iatrogeni.

Antipsicotici tipici	Fenotiazine (Clorpromazina, Flufenazina, Levomepramazina, Perfenazina, Periciazina, Proclorperazina, Promazina, Prometazina, Tietilperazina, Trifluoperazina), Butiferroni (Aloperidolo, Droperidolo, Trifluperidolo, Pipamperone), Clotiapina, Pimozide, Flupentixolo
Antipsicotici atipici	Risperidone, Aripiprazolo, Olanzapina, Paliperidone, Carizapina
Benzamidi	Metoclopramide, Clebopride, Sulpiride, Sultopride, Levosulpiride, Tiapride, Amisulpride
Calcioantagonisti	Cinnarizina, Flunarizina, Verapamil, Diltiazem
Antidepressivi	SSRI, Triciclici
Altri farmaci	Alfa metildopa, Antistaminici fenotiazinici, Fenitoina, Litio, Acido Valproico

Tabella 6. Sintomi non motori della fase prodromica ed iniziale della malattia di Parkinson.

Sintomi Neuropsichiatrici	Ansia, depression Apatia Anedonia Deficit attentive
Disturbi del sonno	Sindrome delle gambe senza riposo e movimenti periodici degli arti inferiori Disturbi comportamentali in sonno REM Insonnia
Sintomi gastrointestinali	Stipsi
Sintomi sensoriali	Iposmia
Sintomi disautonomici	Ipersudorazione Scialorrea
Altri sintomi	Dolore della spalla Fatica Seborrea

Il ruolo dello specialista Neurologo

Nella fase diagnostica della MP i compiti del Neurologo comprendono:

- Diagnosi precoce ed avvio di un programma terapeutico che prenda in considerazione anche la prevenzione delle possibili complicanze motorie;
- Diagnosi differenziale nei casi in cui viene esclusa la MP, individuando il percorso diagnostico e terapeutico successivo;
- Sorveglianza del decorso della malattia e della risposta terapeutica per conferma della diagnosi e per riconoscere e correggere gli eventuali effetti collaterali indotti dal trattamento cronico con i farmaci antiparkinsoniani;
- Redazione del certificato di patologia ai fini del riconoscimento, da parte dell'Azienda Sanitaria territorialmente competente, dell'esenzione per patologia (ai sensi degli allegati 8 e 8bis al DPCM LEA del 12 gennaio 2017).

Il setting assistenziale più appropriato per eseguire gli accertamenti diagnostici è il regime ambulatoriale. Il Day Hospital diagnostico risulta appropriato, come previsto all'art. 43 del DPCM LEA del 12 gennaio 2017, solo per l'esecuzione di esami su pazienti che, per particolari condizioni di rischio, richiedono monitoraggio clinico prolungato; accertamenti diagnostici a pazienti non collaboranti che richiedono un'assistenza dedicata e l'accompagnamento da parte di personale della struttura negli spostamenti all'interno della struttura stessa.

L'inquadramento diagnostico specialistico di un paziente che manifesta sintomi parkinsoniani deve comprendere le seguenti azioni:

Raccolta anamnestica accurata (familiarità, età, fattori di rischio, pregressi traumi, comorbidità) e farmacologica;

Esame obiettivo neurologico, possibilmente valutando e quantificando i parametri della scala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS);

Approfondimento diagnostico eventuale, mirato ad indagare le condizioni che potrebbero rientrare tra i criteri di esclusione (tabella 4) oppure a validare ulteriormente il sospetto clinico o ad approfondire possibili varianti genetiche della malattia. Nella tabella 7 "Diagnostica per immagini nella malattia di Parkinson" e nella tabella 8 "Indagini genetiche nella malattia di Parkinson" sono riassunte le principali informazioni rispettivamente alla diagnostica per immagini ed alla valutazione genetica nella MP.

L'ipotesi diagnostica iniziale deve essere riconsiderata nel tempo sulla base dell'evoluzione dei sintomi e della risposta al trattamento farmacologico.

Si segnala, inoltre, la disponibilità dei criteri diagnostici proposti nel 2015 dalla International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS), in cui vengono presi in considerazione sintomi non motori come l'iposmia e la denervazione cardiaca nello studio scintigrafico con MIBG.

Nella pratica clinica la diagnosi di MP si basa su:

- Presenza dei segni motori cardinali;
- Assenza di sintomi atipici;
- Documentata risposta ai farmaci dopaminergici;
- Andamento temporale progressivo con persistente risposta alla terapia dopaminergica ed assenza di sintomi atipici per oltre 3 anni.

La fase di approfondimento diagnostico può prevedere i seguenti accertamenti:

- Accertamenti neuroradiologici (tabella 7) sono indicati per la diagnosi differenziale, valutando in particolare la presenza di segni di patologia cerebrovascolare, esiti di traumatismi cranici, neoplasie cerebrali, idrocefalo normoteso. È consigliabile eseguire una TAC cranio oppure una RMN encefalo all'esordio della sindrome parkinsoniana per escludere la presenza di parkinsonismi secondari.
- Indagini di Medicina Nucleare (tabella 7): vanno considerate indagini a supporto e non a sostituzione della diagnosi clinica, da utilizzarsi solo su indicazione specialistica ed in casi selezionati di difficile diagnosi differenziale, sempre con la consapevolezza dei limiti di accuratezza diagnostica delle varie metodiche.

- Ecografia del parenchima cerebrale (tabella 7): l'ecografia del parenchima cerebrale è una interessante metodica ancora in fase di studio e il suo ruolo nella diagnosi della MP non è ancora ben definito. Può essere utile in casi selezionati.
- Indagini genetiche: non è raccomandato l'uso routinario nella pratica clinica dei test genetici per l'inquadramento diagnostico della MP. Questi sono indicati in pazienti con esordio giovanile o con storia familiare positiva, da indirizzare a centri specialistici in grado di offrire oltre all'esecuzione del test diagnostico anche una consulenza genetica. La MP è una malattia multifattoriale dovuta all'interazione di numerosi fattori ambientali e genetici. La componente genetica di predisposizione ha un peso molto variabile nei pazienti ed è dovuta anch'essa alla presenza simultanea di numerose varianti geniche nel singolo individuo. In alcuni casi, mutazioni su singoli geni danno una forte predisposizione e conseguente malattia monogenica con ereditarietà recessiva o dominante. È opportuno ricercare mutazioni sui principali geni legati alla MP nei soggetti con una maggiore probabilità di avere una mutazione patogena, in particolare:

- Soggetti con esordio giovanile dei sintomi motori (entro i 40 anni);
- Storia familiare molto indicativa di un ruolo della genetica.

L'esecuzione e restituzione del risultato è opportuno venga offerto all'interno di una consulenza genetica. L'identificazione delle forme genetiche può essere utile per:

- Valutare il rischio di ricorrenza della malattia nella famiglia;
- Maggiore accuratezza nella prognosi;
- Identificare soggetti/famiglie con rischio di sviluppare la malattia.

Inoltre, i geni implicati nella MP possono rappresentare target terapeutici per terapie neuroprotettive attualmente in fase di sperimentazione.

- Test Vegetativi: sono da considerare utili nei casi con segni di precoce disautonomia (sincopi ricorrenti; ipotensione ortostatica; disturbi delle funzioni sfinteriche e sessuali; grave disturbo dell'alvo) per la diagnosi differenziale con l'Atrofia Multisistemica.
- Valutazione neuropsicologica: viene eseguita per escludere disturbi cognitivi precoci (vedi sezione sui sintomi non motori).

Tabella 7. Diagnostica per immagini nella MP.

	Descrizione	Indicazioni
Risonanza Magnetica	La RM dell'encefalo è di solito normale nella MP. Vengono descritti in alcuni casi di MP assottigliamenti della pars compacta della Substantia Nigra mesencefalica nelle sequenze T2 pesate. Il suo impiego consente di escludere sindromi parkinsoniane secondarie a patologie cerebrali (vasculopatie cerebrali, idrocefalo normoteso, traumi cranici, neoplasie). È possibile riscontro di reperti suggestivi per parkinsonismi degenerativi atipici, soprattutto se la RM è eseguita in campo magnetico di 1.5 Tesla o superiore.	Non è indicata per la diagnosi di MP. È consigliata per escludere altre patologie cerebrali.
Tomografia Computerizzata	La TC dell'encefalo non documenta reperti specifici nella MP. Consente di escludere sindromi parkinsoniane secondarie a patologie cerebrali (vasculopatie cerebrali, idrocefalo normoteso, traumi cranici, neoplasie), dove non sia possibile l'esecuzione della RM.	In alternativa alla RM dell'encefalo, qualora questa sia controindicata.
Ecografia del parenchima cerebrale	Valutazione di aree iperecogene sul piano mesencefalico (substantia nigra - SN) ed eventualmente sul piano diencefalico (nuclei lenticolari - NL). L'iperecogenicità della SN, definita come incremento di ampiezza dell'area di alterata ecogenicità (>0.20cm ²) è utilizzata per discriminare la MP idiopatica dai parkinsonismi con sensibilità oscilla tra 60-90% e la specificità tra 82-83%.	Non è indicata per la diagnosi di MP. È di supporto diagnostico in casi selezionati.
SPECT DaTScan (loflupano)	Consente la valutazione presinaptica D1 recettoriale: è utilizzato un marcatore del trasportatore sinaptico della dopamina il quale si riduce in seguito alla degenerazione della via nigrostriatale. L'esame è utile per la diagnosi differenziale con il tremore essenziale, col parkinsonismo vascolare (sebbene l'esame possa essere alterato in caso di lesioni ischemiche dei nuclei della base), col parkinsonismo iatrogeno e per la diagnosi di disturbi del movimento su base psicogena. La SPECT DaTSCAN non è in grado di distinguere la MP idiopatica dai parkinsonismi degenerativi atipici (il pattern di alterazione del marcatore del DaT è sovrapponibile nelle due condizioni).	Si tratta dell'unica indagine strumentale con l'indicazione ministeriale per la diagnosi di MP. L'indagine è costosa e deve essere utilizzata solo nei casi in cui la diagnosi di MP è dubbia oppure quando è necessaria una diagnosi differenziale con un supporto diagnostico di tipo strumentale.
Scintigrafia Miocardica con MIBG (Metaiodobenzil guanidina)	Procedura utilizzata per la valutazione dell'innervazione ortosimpatica del miocardio. Nei pazienti affetti da MP si verifica una riduzione della captazione del marcatore (MIBG) a livello del miocardio (degenerazione postgangliare), mentre nei parkinsonismi degenerativi atipici la captazione risulta essere integra (degenerazione pregangliare). La procedura può dare falsi negativi in casi di MP in fase iniziale e dei falsi positivi in pazienti con Atrofia Multisistemica.	L'indicazione è limitata a casi selezionati di difficile diagnosi differenziale con parkinsonismi atipici.
SPECT di perfusione (99mTc-ECD)	È utile nella valutazione del flusso ematico cerebrale in relazione alle aree di alterato metabolismo, per cui può essere anche indicatore di attività cellulare. È un esame normale nella MP mentre può rilevare ipoafflusso a livello dei gangli della base nei parkinsonismi degenerative atipici.	Non è indicato nella diagnosi di MP.
PET- FDG	Rileva il consumo di glucosio nelle diverse aree cerebrali. Può essere utilizzata nella diagnosi differenziale tra MP e parkinsonismi degenerativi atipici o secondari, in quanto nella MP non si rilevano alterazioni significative nei nuclei della base, mentre in altre sindromi parkinsoniane il consumo di glucosio può essere ridotto (ipometabolismo).	Non ha particolari indicazioni nella diagnosi di MP idiopatica. Visto il costo della metodica, essa va limitata a casi selezionati od a protocolli di studio.
PET- F Dopa	È una metodica in grado di fornire informazioni sull'integrità della via nigrostriatale ma, tuttavia, di scarsa utilità diagnostica	Non fornisce indicazioni ulteriori rispetto alla Spect DaT-Scan.

	poiché i dati ottenuti con tale metodica dipendono anche dalla fase di malattia e dalla terapia praticata.	Visto anche il costo della metodica, essa va limitata a casi selezionati.
--	--	---

Inquadramento diagnostico dei sintomi non motori

In tutte le fasi della MP, dall'esordio sino alla fase avanzata, possono manifestarsi numerosi sintomi non motori, spesso già presenti prima della comparsa dei sintomi motori, tanto da essere considerati possibili elementi di supporto alla diagnosi precoce, anche se scarsamente specifici (ad esempio: stipsi, iposmia, disturbo comportamentale del sonno REM, depressione).

Nella tabella 9 sono sintetizzati i principali sintomi non motori della MP, evidenziando quelli correlati con il deficit dopaminergico, quindi migliorabili con il trattamento farmacologico, e quelli che potrebbero essere favoriti o accentuati della terapia dopaminergica. Nella stessa tabella sono elencati i sintomi non motori che possono manifestarsi in relazione con le fluttuazioni cliniche della fase avanzata della malattia e, al riguardo, si suggerisce una batteria di test somministrabili per esplorare le funzioni cognitive nell'ambito della valutazione neuropsicologica.

Tabella 9. Sintomi non motori della MP.

		Responsivi alla terapia dopaminergica	Esacerbati da terapia dopaminergica	Eventuali accertamenti diagnostici
Sintomi neuropsichiatrici	Ansia, depression			Scala di Hamilton, Beck Depression Inventory (BDI)
	Deficit attentivi e disturbo disesecutivo	•		
	Deterioramento cognitivo	•		Valutazione neuropsicologica
	Allucinazioni, psicosi		•	
	Disturbo del controllo degli impulse		•	Consulto psichiatrico
Disturbi del sonno	Sindrome delle gambe senza riposo e PLMS	•		
	Disturbi comportamentali in sonno REM		•	Polisonnografia
	Insomnia		•	
	Eccessiva sonnolenza diurna			Scala di Epworth (ESS)
	Episodi confusionali notturni			
Sintomi gastrointestinali	Stipsi		•	
	Nausea, Dispepsia		•	
	Acalasia			
Disfagia e aspetti nutrizionali	Disfagia			Valutazione foniatrica con studio della deglutizione
	Iporessia, malnutrizione, disidratazione			Valutazione dietologica
Sintomi sensoriali	Iposmia			
Sintomi disautonomici	Ipersudorazione			
	Scialorrea			
	Ipotensione ortostatica e Postprandiale		•	Test vegetativi Holter pressorio
	Ipertensione clinostatica			
	Disturbi sessuali			
Disturbi urinari	Urgenza minzionale, Pollachiuria, Nicturia, Incontinenza			Valutazione urologica
Altri sintomi	Dolore			
	Disfonia e/o disartria			
	Fatica			Valutazione foniatrica/logopedica
	Edemi periferici			
	Diplopia, Xeroftalmia			
Sintomi non motori correlati con le fluttuazioni della fase avanzata della MP	Dolore, sensazione di stordimento e torpore, sonnolenza, ansia, attacchi di panico, depressione, allucinazioni, psicosi, iperventilazione o ipoventilazione, iperidrosi, modificazioni della temperatura corporea, acatisia, aerofagia, disfagia, stipsi, anismo, difficoltà di svuotamento vescicale, alterazioni pressorie			
Valutazione Neuropsicologica	Funzioni Cognitive	Test		
	Screening funzioni cognitive	MMSE/MOCA/ MMPI-2/PANDA		
	Memoria	Breve racconto/Digit span Forward/Digit span Backward/Test di Corsi		
	Funzioni esecutive	FAB/Coloured Progressive Matrices 36/Trial Making Test B/Street completion test/Torre di Londra/Modified Wisconsin Card Sorting Test		
	Attenzione	Matrici attentive/Test di Stroop/Digit symbol modalities		
	Attività visuo-spaziali	Benton visual retention Test/Copia di disegni/Figura complessa di Rey		

Counselling

Dati di letteratura e molte linee guida internazionali sottolineano l'importanza della comunicazione con il paziente ed il caregiver. Nella gestione della MP, sia nella fase di comunicazione della diagnosi sia durante tutta la gestione della malattia, il paziente ha il diritto di essere coinvolto e di fornire un parere informato circa la sua cura. Sulla base delle indicazioni fornite dalle LG inglesi (NICE.org) e considerando la legge 219/2017 si sottolinea che:

La comunicazione con il paziente parkinsoniano ha lo scopo di migliorare la conoscenza e collaborazione del soggetto nella scelta delle proprie cure;

Nella discussione è necessario bilanciare un'informazione corretta circa le condizioni cliniche e le possibilità terapeutiche promuovendo un atteggiamento positivo;

Il paziente, nel decorso della malattia, potrebbe manifestare disturbi cognitivi, psichici (depressione) e di capacità di comunicazione per cui è consigliabile utilizzare informazioni comprensibili ed adattate al soggetto ed alle sue capacità di comprensione;

È raccomandato fornire informazioni cliniche e pratiche per la gestione della malattia anche ai familiari e caregiver.

Particolare attenzione alla comunicazione deve essere raccomandata nelle differenti fasi di malattia: Nella fase iniziale di diagnosi occorre spiegare al paziente la complessità dei criteri e la necessità di un follow-up (è dimostrato che le informazioni fornite al momento della diagnosi sono difficili da comprendere per la maggior parte dei soggetti e andrebbero ripetute nei controlli successivi);

Ad ogni visita, durante il decorso della malattia, per far comprendere al paziente gli obiettivi della terapia ed i possibili effetti collaterali (ad esempio segnalando il rischio di sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi o la sonnolenza indotta dai farmaci ad azione dopaminergica);

Alla comparsa di fluttuazioni motorie e discinesie, ridefinendo gli obiettivi della terapia e la possibile evoluzione della malattia.

6.2 Fase della Terapia

Ad oggi non esiste un trattamento risolutivo in grado di agire sul processo neurodegenerativo arrestando o rallentando la progressione di malattia. Le terapie hanno pertanto efficacia sintomatica mirata al controllo dei sintomi senza modificare il decorso della malattia. Non esiste un singolo farmaco di prima scelta nella terapia della MP. Le categorie farmacologiche sono le seguenti:

- Levodopa con farmacocinetiche a breve, medio e lento rilascio;
- Dopamino agonisti;
- Inibitori MAO-B;
- Inibitori COMT;
- Amantadina;
- Anticolinergici.

Levodopa in varie formulazioni

La levodopa è il precursore della dopamina ed è, ad oggi, il farmaco più efficace. Tuttavia, la levodopa contribuisce alla comparsa delle complicanze motorie della fase avanzata di malattia. Per tale motivo esistono differenti e non univoche strategie terapeutiche:

- Inizio precoce a basse dosi per il possibile effetto positivo sulla progressione della malattia;
- Utilizzo di dosi minime efficaci;
- Rimandare l'inizio della terapia e terapia iniziale con altri farmaci.

È, inoltre, necessaria una sorveglianza dei principali effetti collaterali: nausea, vomito, allucinazioni, sonnolenza, disturbi comportamentali (ICD).

Farmaci dopamino agonisti

I farmaci dopamino agonisti (DA) mimano l'effetto della dopamina legandosi direttamente ai recettori post sinaptici della dopamina a livello dello striato. Sono oggi disponibili le seguenti molecole: pramipexolo, ropinirolo, rotigotina, apomorfina.

L'apomorfina, per le sue specifiche caratteristiche (rapidità d'azione, breve emivita, somministrazione sottocutanea), trova applicazione come terapia dei blocchi motori improvvisi mediante iniezione sottocutanea di singole dosi o nel trattamento della fase avanzata mediante infusione sottocutanea continua.

Gli altri farmaci DA vengono utilizzati in monoterapia nella fase iniziale nei pazienti con esordio precoce di MP, oppure possono essere utilizzati in associazione alla levodopa in tutti gli stadi di malattia. I farmaci DA possono provocare effetti collaterali che necessitano di attenta valutazione e monitoraggio: nausea, sonnolenza, attacchi di sonno ad esordio improvviso, edemi declivi, ipotensione, stato confusionale, disturbi del controllo degli impulsi (gioco d'azzardo patologico, comportamenti compulsivi, iperfagia, ipersessualità, punding); disturbi psichici (allucinazioni, idee deliranti, risvegli confusionali). I farmaci DA ergolinici (cabergolina, pergolide, bromocriptina) possono provocare sierositi e fibrosi valvolare cardiaca; per tale motivo non vengono generalmente utilizzati nella pratica clinica.

2 Vari studi hanno dimostrato come la strategia levodopa-sparing non vada ad influire in maniera significativa sull'insorgenza di complicanze motorie nella storia della patologia

Inibitori MAO-B

I farmaci inibitori MAO-B (selegilina, rasagilina, safinamide) interferiscono con il catabolismo della dopamina aumentandone la concentrazione a livello del Sistema Nervoso Centrale. Vengono somministrati in monodose mattutina. Selegilina e rasagilina sono inibitori irreversibili e selettivi delle MAO-B. Safinamide, molecola disponibile dal 2015 come terapia “add-on” in pazienti fluttuanti, possiede un duplice meccanismo d’azione: un’azione dopaminergica IMAO-B reversibile ed una azione di modulazione dei canali del Ca⁺⁺ con conseguente effetto sui circuiti glutamatergici. Sulla base di questa ultima caratteristica, alcuni dati della letteratura suggeriscono una possibile azione di safinamide sul controllo delle discinesie e su alcuni sintomi non-motori, quali il dolore e la depressione. I farmaci IMAO-B possono essere utilizzati in fase iniziale di malattia in monoterapia (tranne safinamide) oppure in tutte le successive fasi insieme ad altri farmaci dopaminergici. Si segnala anche un possibile effetto positivo di tali molecole sul freezing della marcia.

Inibitori- COMT

I farmaci inibitori delle Catecol-O-metil transferasi agiscono prolungando l’emivita della levodopa aumentandone la biodisponibilità. Il risultato è pertanto un aumento dell’efficacia e della durata dell’effetto della levodopa. Esistono tre farmaci ICOMT: entacapone, tolcapone e opicapone. Entacapone deve essere usato solo in associazione alle preparazioni a base di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa.

Esiste anche una formulazione che contiene nella stessa compressa levodopa/carbidopa ed entacapone. Entacapone viene somministrato per via orale e contemporaneamente ad ogni somministrazione di levodopa/carbidopa o levodopa/benserazide. Le reazioni avverse più frequenti causate da entacapone, come per gli altri I-COMT, sono legate all’aumento dell’attività dopaminergica e si verificano più comunemente all’inizio del trattamento. La riduzione del dosaggio della levodopa diminuisce la gravità e la frequenza di tali reazioni. Altre reazioni avverse rilevanti sono rappresentate da sintomi gastrointestinali, tra cui nausea, vomito, dolore addominale, stitichezza e diarrea (la diarrea impone la sospensione della terapia). Le urine possono assumere una colorazione marrone-rossiccia, ma questo rappresenta un fenomeno innocuo. Sebbene di solito non provochi alterazioni epatiche il suo uso è controindicato in presenza di insufficienza epatica.

Tolcapone è il primo e più potente I-COMT commercializzato per il trattamento della MP. Data l'alta biodisponibilità ed un'emivita di 4 ore, maggiore di quella dell'entacapone, viene somministrato tre volte al giorno. L'effetto collaterale più importante del tolcapone è quello relativo alla sua potenziale tossicità epatica. Dopo circa un anno dalla sua commercializzazione si sono verificati quattro casi di grave insufficienza epatica, tre dei quali sono risultati fatali. In Europa e Canada la commercializzazione del farmaco è stata sospesa per sette anni. Nel 2004, tolcapone è stato nuovamente ammesso alla commercializzazione seppure con restrizioni d'impiego:

- uso nei pazienti che non rispondono o non tollerano altri I-COMT;
- sospensione della terapia con tolcapone se non si raggiungono evidenze di efficacia clinica entro tre settimane senza superare la dose giornaliera di 200 mg x 3/ die.

È necessario eseguire un attento monitoraggio della funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento e poi ogni due settimane per il primo anno di terapia, ogni quattro settimane nei sei mesi successivi e in seguito ogni otto settimane. Il trattamento deve essere interrotto qualora insorgano segni o sintomi che suggeriscono insufficienza epatica. Nessun caso di insufficienza epatica fatale si è manifestato dalla reimmissione in commercio del tolcapone nel 2004.

Opicapone è l'ultimo I-COMT recentemente commercializzato; grazie alla sua lunga emivita viene somministrato una volta al giorno prima di andare a dormire, almeno ad un'ora di distanza dalla assunzione della levodopa. L'esperienza clinica nei pazienti con insufficienza epatica moderata è limitata. Opicapone è stato valutato in soggetti sani e in pazienti con insufficienza epatica cronica moderata e non sono stati osservati problemi di sicurezza. Non vi è esperienza clinica nei pazienti con insufficienza epatica grave. Inoltre, non provoca diarrea e colorazione delle urine.

Amantadina

L'amantadina ha una blanda azione sintomatica. Può essere utilizzata in fase iniziale di malattia, oppure in fase intermedia-avanzata per la sua azione di riduzione dei movimenti involontari. Effetti collaterali: confusione mentale, insonnia, edemi declivi, livedo reticularis, psicosi, ipotensione ortostatica, ritenzione urinaria. È indicato un monitoraggio dell'ECG per valutazione del QTc secondo indicazioni da scheda tecnica.

Anticolinergici

Gli anticolinergici sono attualmente considerati farmaci di seconda scelta a causa dei possibili effetti collaterali. È da segnalare in particolare, a questo proposito, il rischio di peggioramento a volte

irreversibile di un preesistente deficit delle funzioni cognitive. Si specifica che il parkinsonismo iatrogeno da antipsicotici non deve essere trattato con farmaci dopaminergici ma con la riduzione della dose del farmaco antipsicotico o con modificazioni della terapia psichiatrica.

6.2.1 Trattamenti di prima linea

Nella tabella sottostante sono riportati sinteticamente potenziali benefici ed effetti collaterali dei farmaci di prima linea (NICE 2017; www.evidence.it aprile 2018).

	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

**Sonnolenza eccessiva, allucinazioni, disordini del controllo degli impulsi*

L'approccio farmacologico al trattamento del paziente parkinsoniano resta una questione aperta soprattutto in relazione alla scelta della terapia iniziale (quale farmaco/farmaci, monoterapia/combinazione di più farmaci, timing delle singole terapie). L'inizio della terapia medica deve essere concordato tra il neurologo ed il paziente dopo adeguata informazione sugli effetti terapeutici e sulla possibile insorgenza di effetti collaterali.

La scelta della terapia si basa sulla valutazione clinica complessiva del paziente da parte del neurologo; devono essere presi in considerazione non solo la disabilità clinica, ma le necessità del singolo soggetto in relazione all'età, all'attività lavorativa ed al contesto sociale, sempre considerando l'efficacia e la sicurezza del singolo agente farmacologico e lo stadio della malattia.

Da ciò si deduce che la terapia deve essere il più possibile personalizzata e che si modifica nella storia naturale di malattia in fase precoce, intermedia ed avanzata in base alle caratteristiche del paziente (età, richiesta funzionale, quadro clinico, sintomi motori e non motori, qualità di vita e comorbilità).

Negli ultimi anni numerose evidenze e studi longitudinali suggeriscono un utilizzo precoce della terapia dopaminergica per migliorare i meccanismi di compenso e di plasticità cerebrale con effetti positivi a lungo termine sulla progressione di malattia.

Il timing dell'inserimento del farmaco più efficace, la levodopa, è un elemento critico nella gestione della terapia. L'utilizzo della dose minima efficace di levodopa in base ai sintomi motori ed all'età del paziente è oggi accettato in base ai risultati a lungo termine di trials clinici.

Ad oggi è consigliabile iniziare una terapia con un inibitore delle MAO-B o con un farmaco dopamino agonista a basse dosi nei pazienti con sintomi lievi e con età inferiore a 70 anni.

È preferibile iniziare con basse dosi di levodopa nei pazienti con più di 70-75 anni o con caratteristiche cliniche e di comorbidità che controindichino l'uso dei farmaci DA.

Prima di iniziare il trattamento è necessario coinvolgere il paziente, i familiari ed il caregiver prendendo in considerazione i sintomi ed il contesto in cui vive il paziente. La terapia deve sempre essere concordata tra neurologo e paziente e dopo adeguata informazione sugli obiettivi terapeutici e sulla possibile insorgenza di effetti collaterali.

Quando il paziente sviluppa fluttuazioni della risposta motoria e discinesie (fase intermedia-avanzata) la terapia deve essere attentamente modificata dal neurologo dopo aver discusso:

- la specifica condizione clinica, i sintomi, le comorbidità ed i rischi della politerapia;
- lo stile di vita, gli obiettivi ed i bisogni del paziente;
- la potenziale efficacia e gli effetti collaterali delle diverse classi di farmaci.

Nella tabella di seguito riportata vengono elencati i potenziali benefici ed eventi avversi dei farmaci utilizzati in aggiunta alla levodopa (da NICE 2017).

	Dopamino agonisti	Inibitori MAO-B	Inibitori COMT	Amantadina
Sintomi motori	Miglioramento	miglioramento	miglioramento	Nessuna evidenza
Attività della vita quotidiana	Miglioramento	miglioramento	miglioramento	Nessuna evidenza
Wearing off Off da fine dose Periodi 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

Terapia medica delle complicanze motorie

Nei primi anni di malattia la terapia farmacologica permette di compensare in modo soddisfacente i sintomi motori nell'arco dell'intera giornata; tuttavia, con il progredire della malattia, la risposta terapeutica alla levodopa è compromessa dalla comparsa di complicanze motorie (fluttuazioni cliniche e/o discinesie) tipiche di questa fase di malattia.

Tali complicanze compromettono considerevolmente l'autonomia funzionale e la qualità di vita del paziente parkinsoniano e rappresentano pertanto una problematica fondamentale nel trattamento della MP in fase avanzata.

Le fluttuazioni motorie sono rappresentate dall'alternanza di periodi nei quali il trattamento farmacologico controlla bene la sintomatologia del paziente e momenti di ricomparsa dei sintomi parkinsoniani, e possono presentarsi in forma di blocchi da fine dose (wearing off), off improvvisi, acinesia al risveglio o notturna, on ritardati o assenti.

L'approccio a tali complicanze può prevedere, a seconda dei casi, il frazionamento delle dosi di levodopa e la redistribuzione delle stesse nella giornata, l'aggiunta di farmaci DA a lunga durata d'azione, l'utilizzo di inibitori enzimatici (I-MAO o I-COMT) atti a prolungare l'effetto della levodopa, l'utilizzo di formulazioni a rilascio prolungato di levodopa, l'ottimizzazione della dieta per favorire un corretto assorbimento della levodopa. Nel caso di blocchi motori improvvisi può essere utilizzata la somministrazione sottocutanea di boli di apomorfina, farmaco caratterizzato da una notevole rapidità d'azione.

Il tremore può talvolta risultare particolarmente resistente ai trattamenti farmacologici; in alcuni casi può essere indicato un tentativo terapeutico con farmaci anticolinergici, nonostante questi siano considerati attualmente di seconda scelta a causa dei possibili effetti collaterali.

Le discinesie, a carattere coreico, distonico, ballico, rappresentano il secondo aspetto delle complicanze motorie. Possono presentarsi come discinesie da picco dose o da plateau oppure come discinesie difasiche (da inizio e fine dose). Una forma particolare di discinesia è rappresentata dalle distonie della fase off, spesso associate a sintomatologia dolorosa.

Il trattamento delle discinesie da picco o da plateau si basa sulla riduzione delle singole dosi di levodopa, il frazionamento delle stesse, l'utilizzo di farmaci a lunga durata d'azione (DA) o di inibitori enzimatici (I-MAO e I-COMT) generalmente con una concomitante riduzione del dosaggio della levodopa.

Il trattamento delle discinesie difasiche rappresenta generalmente un problema di difficile soluzione; anche in questo caso si possono tentare approcci simili a quanto indicato per le discinesie da picco e plateau ma soprattutto ridurre l'intervallo temporale tra le singole dosi di levodopa.

Due farmaci utilizzati specificamente per il trattamento delle discinesie sono l'amantadina e la clozapina, in grado di determinare in alcuni casi un miglioramento significativo.

Il trattamento delle distonie della fase off si basa sulla riduzione dei periodi di blocco motorio tramite le strategie indicate in precedenza; anche in questo caso può essere utile in alcuni casi l'utilizzo di boli di apomorfina per via sottocutanea oppure l'utilizzo della tossina botulinica.

6.2.2 Terapie della fase avanzata

Le terapie della fase avanzata sono rappresentate dalla infusione sottocutanea di apomorfina, dalla infusione intestinale di levodopa/carbidopa tramite PEG e dalla stimolazione cerebrale profonda.

Infusione sottocutanea continua di apomorfina

L'apomorfina è un potente agonista dopaminergico D1 e D2 di derivazione non ergotaminica. L'indicazione principale alla infusione sottocutanea continua di apomorfina è rappresentata dalla presenza di fluttuazioni motorie, pluriquotidiane, resistenti alla terapia con levodopa e farmaci DA orali, soprattutto quando si debba ricorrere a frequenti iniezioni "bolo" giornaliere per controllare la sintomatologia motoria in pazienti affetti da MP avanzata.

Le fiale di apomorfina vengono somministrate mediante infusione sottocutanea nella parete addominale utilizzando un ago collegato a una mini-pompa programmabile. Il dosaggio giornaliero deve essere ottimizzato nel singolo paziente in relazione alla risposta motoria ed agli eventi avversi. Il trattamento infusivo viene iniziato in genere somministrando 1 mg/ora; tale dosaggio potrà essere aumentato in base alla risposta terapeutica individuale; gli incrementi posologici non devono superare 0.5 mg/ora ad intervalli non inferiori alle 4 ore.

Negli studi clinici sono stati utilizzati dosaggi compresi tra 1 e 7 mg/ora; in genere la durata dell'infusione è limitata alle ore di veglia. Il sito di inserzione dell'ago nella parete sottocutanea addominale deve essere variato ogni 12 ore.

La dose totale giornaliera di apomorfina di solito non deve superare i 100 mg/die. L'infusione sottocutanea continua di apomorfina riduce sia i periodi off sia le discinesie della fase on. Tra i sintomi non motori sono stati segnalati miglioramenti dell'iperidrosi, della fatica, dei disturbi del sonno, del tono dell'umore e dei disturbi urinari.

Gli effetti collaterali da apomorfina possono essere classificati in locali e sistemici, gli effetti collaterali locali sono rappresentati da noduli sottocutanei (elevata percentuale dei casi) e

panniculiti; nei casi particolarmente gravi queste complicanze obbligano alla sospensione dell'infusione. Gli effetti collaterali sistemici sono: disturbi neuropsichiatrici (stato confusionale, allucinazioni, ipersessualità), sedazione e sonnolenza diurna, nausea, ipotensione ortostatica. Meno frequentemente può verificarsi prolungamento del QTc, eosinofilia, anemia emolitica autoimmune, disturbi del controllo degli impulsi (gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, bulimia).

Le principali controindicazioni sono rappresentate da:

- aritmie cardiache (prolungamento QTc)
- età avanzata
- presenza di disturbi neuropsichiatrici
- disturbi cognitivi significativi
- insufficienza epatica
- depressione respiratoria
- ipersensibilità alla morfina

L'avvio della terapia infusionale sottocutanea con Apomorfina può essere effettuato in regime di Day Hospital e la presenza di un caregiver è un requisito che facilita la gestione di tale terapia.

Infusione intraduodenale di levodopa

L'infusione intestinale di levodopa/carbidopa è indicata nel trattamento della MP in stadio avanzato, responsiva alla levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e discinesie, quando le varie combinazioni di farmaci antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.

L'infusione intestinale di levodopa/carbidopa permette di erogare il farmaco in modo continuo, direttamente a livello duodenale, sito di elezione del suo assorbimento, permettendo in tal modo l'ottenimento di livelli plasmatici di levodopa più stabili.

Il farmaco consiste in una sospensione acquosa di levodopa (20 mg/ml) e carbidopa (5 mg/ml) dispersa in un gel viscoso contenuta in una cartuccia di 100 ml. Il gel viene somministrato attraverso una pompa portatile direttamente nel duodeno, tramite un sondino con un prolungamento digiunale (PEG-J) posizionato attraverso gastrostomia endoscopica percutanea.

La dose del farmaco deve essere calcolata per ottenere una risposta clinica ottimale nel singolo paziente (incremento dei periodi ON durante la giornata, riduzione del numero di episodi OFF e di periodi ON accompagnati da discinesie invalidanti).

La dose giornaliera totale è costituita da tre dosi aggiustate individualmente:

- La dose bolo del mattino somministrata per raggiungere rapidamente il livello di dosaggio terapeutico;
- La dose di mantenimento continua, calcolata sulla base dell'assunzione giornaliera precedente di levodopa;
- La dose bolo extra: da somministrare al bisogno in caso di blocco motorio.

Il tempo di somministrazione del farmaco si aggira intorno alle 12-14 ore nella giornata e generalmente l'infusione viene sospesa durante la notte.

Il candidato ideale per questo tipo di trattamento è un paziente in fase complicata di malattia, con fluttuazioni motorie disabilitanti, caratterizzate da un'alternanza di fasi OFF con limitata mobilità e fasi ON con importanti movimenti involontari.

Le principali controindicazioni sono rappresentate da:

- deficit cognitivo grave
- disturbi psichiatrici
- controindicazioni gastroenterologiche ed alla chirurgia addominale
- assenza di caregiver affidabile
- glaucoma ad angolo chiuso
- insufficienza cardiaca
- gravi aritmie cardiache
- concomitante assunzione di inibitori non selettivi delle MAO e iMAO-A
- feocromocitoma
- ipertiroidismo
- sindrome di Cushing

La procedura può essere proposta anche a pazienti con età maggiore di 70 anni con problemi cognitivo-comportamentali di grado lieve. È importante la presenza di un caregiver che possa collaborare nella gestione quotidiana del sistema di infusione.

La procedura può essere effettuata solo nei Centri dove sia presente un Reparto di Endoscopia in grado di eseguire la PEG-J, ma soprattutto di gestire le eventuali urgenze qualora si presentino problemi tecnici legati al malfunzionamento del sistema infusionale.

Qualora il paziente non fosse eleggibile alla gastrostomia endoscopica percutanea è possibile eseguire una gastrodigiunostomia radiologica.

Dopo le dimissioni il paziente dovrà avere facile accesso a un Ambulatorio neurologico con personale dedicato in grado di variare la dose giornaliera del farmaco e, soprattutto, di gestire le possibili problematiche del sistema di infusione. In caso di complicanze gravi il paziente dovrà avere la possibilità di assistenza anche in regime di ricovero. È inoltre compito dell'U.O. di neurologia che ha in carico il paziente:

- assicurare l'addestramento del caregiver e del paziente per la gestione quotidiana a domicilio del sistema infusionale;
- assicurare la gestione del follow-up e l'accesso a un ambulatorio neurologico con neurologi e personale infermieristico provvisto di adeguate competenze e formazione.

Stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation - DBS)

La DBS è una procedura chirurgica che prevede il posizionamento di elettrodi stimolanti con tecnica stereotassica a livello di un target cerebrale implicato nella fisiopatologia dei sintomi parkinsoniani (nucleo subtalamico o nucleo pallido interno). Gli elettrodi vengono collegati ad un neurostimolatore posto in regione pettorale il quale, opportunamente programmato, fornisce una stimolazione elettrica continua in grado di modificare l'attività patologica del target (neuromodulazione), con conseguente miglioramento dei sintomi parkinsoniani.

L'indicazione al trattamento chirurgico avviene al termine di un breve ricovero ospedaliero con valutazione collegiale multidisciplinare – neurologica, neurochirurgica e neuropsicologica – nel corso del quale il paziente esegue test acuto alla levodopa, RMN encefalo, test neuropsicologici specifici per ogni dominio cognitivo, visita psichiatrica. Di seguito si riportano i criteri di eleggibilità per la DBS:

Criteri di selezione

- Diagnosi di MP idiopatica
- Durata di malattia di almeno 5-6 anni
- Presenza di fluttuazioni motorie e/o discinesie nonostante una terapia farmacologica ottimizzata
- Eccellente risposta al test acuto alla levodopa
- Età preferibilmente ≤ 70 anni
- Assenza di rilevanti alterazioni cognitive, comportamentali, psichiatriche

- Assenza di alterazioni significative alla RM encefalo (rilevante vasculopatia, idrocefalo, marcata atrofia)
- Assenza di patologie che controindichino l'intervento chirurgico

Il paziente idoneo alla DBS viene inserito nella lista d'attesa chirurgica e, qualora fosse necessario, viene avviato ad un percorso psicologico clinico con colloqui ambulatoriali, per valutare la motivazione e le aspettative. Dopo l'intervento neurochirurgico il paziente viene seguito in regime ambulatoriale al fine di ottimizzare stimolazione e terapia farmacologica.

È necessaria la periodica sostituzione del generatore di impulsi (4-5 anni per neurostimolatori non ricaricabili, 10-20 anni per neurostimolatori ricaricabili).

6.2.3 Gestione terapeutica dei sintomi non motori e comorbidità

Decadimento cognitivo

Negli stadi iniziali della MP possono essere presenti lievi modificazioni delle capacità cognitive, principalmente a carico delle funzioni esecutive e della memoria visuo-spaziale. Negli stadi più avanzati della malattia il quadro clinico può evolvere verso una forma di demenza caratterizzata da una sindrome disesecutiva con deficit cognitivi e dell'attenzione fluttuanti, spesso accompagnati da disturbi psichici. Studi recenti hanno evidenziato la presenza di demenza in una percentuale superiore all'80% nei pazienti parkinsoniani con storia di malattia maggiore di 20 anni. L'insorgenza di disturbi cognitivi costituisce un importante fattore negativo per la qualità di vita del paziente e del caregiver e frequentemente è causa di istituzionalizzazione del paziente. Il possibile impiego di farmaci inibitori della colinesterasi è suggerito da studi recenti. Tra i vari farmaci solo la rivastigmina risulta attualmente registrata per il trattamento della demenza associata alla MP.

Si raccomanda l'esecuzione di una valutazione neuropsicologica (eseguita da un neuropsicologo esperto di malattie extrapiramidali, laddove presente, o da uno psicologo che possieda una formazione in ambito neuropsicologico).

Disturbi psichici

Una sindrome depressiva è presente nel 30-60% dei pazienti parkinsoniani e rappresenta uno dei principali fattori che possono influenzare negativamente la qualità della vita. Il trattamento può

basarsi sia sull'impiego di farmaci dopaminergici (pramipexolo, ropinirolo), efficaci soprattutto sull'apatia, sia sull'utilizzo di farmaci antidepressivi per i quali, tuttavia, non esistono raccomandazioni forti basate sull'evidenza. I disturbi d'ansia (40% dei pazienti) si possono manifestare come disturbo d'ansia generalizzata, attacchi di panico o fobia sociale. Non esistono evidenze o raccomandazioni sulla scelta del trattamento farmacologico ottimale dell'ansia nel paziente con MP. Quando l'ansia e gli attacchi di panico appaiono correlati alle fasi off possono migliorare ottimizzando il trattamento dopaminergico. I disturbi psicotici sono più comuni nelle fasi avanzate della malattia e possono verificarsi anche in assenza di segni di deterioramento cognitivo. Illusioni ed allucinazioni sono le manifestazioni più comuni e quando si verificano si raccomanda, quale primo provvedimento, una revisione del trattamento farmacologico dopaminergico, ossia la riduzione o sospensione dei farmaci maggiormente correlati all'insorgenza di effetti collaterali psichici (DA, amantadina, anticolinergici). In caso di sintomi gravi e persistenti, anche dopo revisione del trattamento dopaminergico, deve essere valutato l'impiego di farmaci antipsicotici; è sconsigliato l'impiego dei neurolettici tradizionali (effetti collaterali extrapiramidali). Anche tra gli antipsicotici atipici, l'utilizzo di olanzapina e risperidone è limitato dagli effetti collaterali extrapiramidali. La clozapina è il farmaco più efficace ed è registrata in Italia per il trattamento dei disturbi psicotici in corso di MP dopo fallimento della gestione terapeutica classica; tuttavia, il suo impiego appare condizionato dal rischio di neutropenia/agranulocitosi e dalla conseguente necessità di stretto monitoraggio della crasi ematica. La quetiapina è un farmaco ampiamente utilizzato per la cura dei sintomi psicotici in corso di MP, sebbene non siano presenti forti raccomandazioni basate sull'evidenza. I disturbi del comportamento comprendono i disturbi del controllo degli impulsi ed alcuni comportamenti motori stereotipati ed afinalistici noti con il termine di "punding".

I principali disturbi del controllo degli impulsi sono rappresentati dal gioco d'azzardo patologico, dallo shopping compulsivo, dall'ipersessualità e dalle compulsioni alimentari. Queste manifestazioni sono correlate in particolare all'impiego di farmaci DA, sebbene siano descritti casi correlati anche all'uso di levodopa. Il provvedimento terapeutico raccomandato per i disturbi del comportamento è la riduzione posologica o la sospensione del trattamento con DA.

Disturbi del sonno

I disturbi del sonno possono presentarsi dalle fasi iniziali della MP e talora già nello stadio premotorio. I principali disturbi del sonno sono rappresentati dal disturbo comportamentale della fase REM (indicato il trattamento con clonazepam) e dall'eccessiva sonnolenza diurna. Non è raro il riscontro della sindrome delle gambe senza riposo (RLS) e della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS). L'insonnia è un sintomo frequente in tutte le fasi della MP: può essere primitiva, oppure correlata ai sintomi motori notturni (rigidità, acinesia), alla nicturia, ai disturbi psichici o ad altri disturbi del sonno (eccessiva sonnolenza diurna con inversione del ritmo sonno-veglia, RLS, OSAS). È opportuna una regolare igiene del sonno mentre il trattamento farmacologico prevede l'impiego di benzodiazepine a breve emivita di ipnoinducenti.

Ipotensione

L'ipotensione ortostatica è dovuta alla disautonomia spesso associata alla MP, soprattutto nelle fasi avanzate della malattia. Può manifestarsi con pseudovertigini o disequilibrio, fino a episodi sincopali. Può essere necessario lo studio delle risposte vegetative cardiovascolari. Il trattamento farmacologico si avvale di farmaci simpaticomimetici (midodrina) e mineralcorticoidi (fludrocortisone).

Disturbi gastrointestinali

La stipsi è un sintomo non motorio molto comune nei pazienti parkinsoniani e può essere presente anche in fasi precoci della malattia, richiedendo in questi casi solo provvedimenti dietetici, assunzione adeguata di liquidi ed esercizio fisico. Nelle fasi più avanzate può contribuire a rendere meno regolare la risposta terapeutica influenzando l'assorbimento dei farmaci. È indicato in questi casi un approccio che prevede, oltre alle misure già citate, la supplementazione di fibre, l'impiego di diuretici osmotici, di soluzioni elettrolitiche di polietilenglicole (macrogol) e, quando necessario, l'enteroclisma.

Disturbi urologici

Oltre il 40% dei pazienti parkinsoniani manifesta disturbi urinari quali: urgenza minzionale, pollachiuria, nicturia ed incontinenza. Si raccomanda di eseguire una valutazione urologica ed

eventuali indagini strumentali specialistiche nei casi in cui si sospetti una concomitante ipertrofia prostatica o una patologia del pavimento pelvico. Per l'incontinenza sono raccomandate misure non farmacologiche, quali: regolarità della minzione, modificazione della dieta, regolarizzazione dell'alvo, esercizi del pavimento pelvico, eventuale utilizzo di presidi; nei casi più gravi, per il trattamento dei disturbi minzionali conseguenti ad iperattività del detrusore vescicale, il trattamento può prevedere la somministrazione di farmaci agonisti muscarinici.

Dolore

Il dolore associato alla MP può essere muscolo-scheletrico, radicolare-neuropatico, distonico, crampiforme, disestesico parestesico. Due terzi dei pazienti con MP soffrono di dolore cronico, che può essere in alcuni casi non correlato alla malattia (associato principalmente ad osteoartrite). Il dolore cronico direttamente correlato alla MP è più frequente nei pazienti più giovani e di sesso femminile, in quelli con quadro clinico più grave e con maggiori sintomi depressivi. Quando il dolore compare o aumenta nelle fasi off può essere attenuato in maniera significativa mediante una revisione della terapia dopaminergica. Quando il dolore persiste, nonostante una terapia ottimale, si raccomanda l'impiego del gabapentin. In caso di ulteriore insuccesso può essere indicato una valutazione presso un centro di terapia antalgica.

Cadute e complicanze traumatiche

La più frequente causa di comorbidità acuta nei pazienti parkinsoniani è costituita dai traumi conseguenti alle cadute. Il rischio di caduta in corso di MP, strettamente correlato con la durata di malattia, è determinato dalla instabilità posturale, ma anche dal freezing, dalla festinazione, dalle discinesie e dall'ipotensione ortostatica sintomatica. L'aumentato rischio di cadute incide sulla qualità di vita del paziente parkinsoniano non solo per le conseguenze traumatiche, ma anche per il livello di ansia che ne deriva, con ripercussioni sulla vita sociale e sull'assistenza del paziente. Per la prevenzione delle cadute è raccomandato un intervento di tipo riabilitativo mirato al rinforzo delle risposte posturali, intervenendo anche nell'ambiente domestico per rimuovere oggetti ed ostacoli. È importante verificare ed eventualmente correggere i problemi visivi concomitanti. La revisione del trattamento farmacologico può essere utile per migliorare le complicanze motorie favorenti l'instabilità posturale.

6.3 Fase del Follow-up

Il paziente con MP effettua visite di controllo in ambulatorio prenotate dallo specialista che lo ha preso in carico tramite CUP di II livello. Le visite di follow-up vengono effettuate per:

- Ottimizzare la terapia;
- Verificare la diagnosi (secondo i criteri della UK Brain Bank sono necessari 3 anni di follow-up per la diagnosi di MP probabile);
- Sorveglianza degli effetti collaterali;
- Rilevare eventuali sintomi di recente insorgenza che richiedano nuovi approcci terapeutici (es.: farmacologici, fisioterapici, logopedici, dietologici).

Si raccomanda di eseguire la 1° visita di controllo dopo 1- 3 mesi dalla prima visita per verificare l'efficacia della terapia o la necessità di introdurre nuovi farmaci, per valutare la presenza di eventuali effetti collaterali, la progressione dei sintomi e l'analisi di eventuali esami strumentali.

Le visite successive possono essere effettuate con cadenza variabile a seconda delle problematiche del paziente; è comunque raccomandata almeno la cadenza annuale.

Oltre alle visite programmate, si raccomanda l'invio allo specialista ambulatoriale da parte del MMG qualora il paziente manifesti:

- Movimenti involontari (discinesie) invalidanti che interferiscono con le attività quotidiane e l'autonomia funzionale;
- Distonie invalidanti o dolorose (focali o generalizzate, posture anomale in rapido peggioramento);
- Gravi fluttuazioni motorie, prolungate ed imprevedibili, con impatto negativo sull'autonomia funzionale;
- Alterazioni dell'equilibrio con frequenti cadute;
- Disfagia e dispnea;
- Disturbi psichici acuti (stato delirante, allucinazioni, agitazione psicomotoria);
- Sintomi vegetativi (sincope da ipotensione, stipsi grave e refrattaria ai rimedi terapeutici).

Le visite con carattere di urgenza riguardano:

Urgenze non neurologiche:

- Occlusione intestinale;
- Stridore laringeo con sintomi di soffocamento;
- Ritenzione urinaria acuta;

Urgenze neurologiche:

- comparsa di gravi fasi off con acinesia prolungata (blocco acinetico grave);
- gravi discinesie che interferiscono con lo svolgimento delle attività quotidiane e con l'alimentazione.

La telemedicina nella gestione del paziente con MP/Parkinsonismi

La telemedicina non sostituisce la medicina tradizionale, ma la affianca e la integra con l'uso di tecnologie innovative come, ad esempio, le piattaforme per videochiamate. A giudizio clinico è possibile ricorrere a strumenti di telemedicina secondo la normativa regionale vigente (ex DGR 481/2020).

Con la telemedicina è possibile garantire ai pazienti un accesso più agevole ai servizi sanitari, dal montaggio alle eventuali modifiche della terapia. La telemedicina rappresenta uno strumento dinamico, veloce e accessibile ovunque, capace di raggiungere un gran numero di persone. Semplifica la comunicazione tra paziente e medico accelerando il processo di diagnosi e cura. Inoltre, velocizza le procedure burocratico-amministrative e riduce i tempi di attesa.

La visita in telemedicina, che può facilitare i pazienti con gravi disabilità motorie ed i loro caregiver, non deve comunque sostituire il follow-up del paziente in toto, ma può alternarsi alle visite in presenza o subentrare nel momento di una necessità impellente del paziente.

Anche il trattamento riabilitativo può essere facilitato dall'integrazione del trattamento in presenza con sedute in telemedicina, tenendo conto delle gravi difficoltà che i pazienti affetti da malattia di Parkinson spesso incontrano per accedere alla riabilitazione.

7. PERCORSO RIABILITATIVO

La persona affetta da MP presenta una disabilità progressiva e complessa che, come da indicazione del Piano Nazionale per la Cronicità, necessita di una presa in carico multiprofessionale e multidisciplinare in tutte le fasi della patologia, con modalità organizzativa di "rete", tale da

garantire risposte appropriate ed efficaci durante tutta l'evoluzione clinica e funzionale della patologia a partire dalla diagnosi iniziale. I deficit funzionali riguardano non solo l'ambito motorio (dalla capacità individuale di eseguire compiti motori appresi e divenuti automatici fino a disturbi più complessi a carico di equilibrio, tono, postura e movimento), ma tutte le funzioni della persona con MP: la sfera psicologica, neuropsicologica, gli ambiti della comunicazione e dell'eloquio, le problematiche della deglutizione e l'ambito nutrizionale, gli aspetti relazionali e sociali; i disturbi a carico del sistema nervoso autonomo; i disturbi sfinterici. Nonostante l'adeguato trattamento farmacologico e le innovazioni terapeutiche disponibili, molti pazienti con MP continuano a presentare un'ampia varietà di disturbi motori e non-motori di entità tale da influenzare lo svolgimento delle attività quotidiane alterando la qualità di vita del soggetto. L'approccio più attuale alla persona con disabilità derivante da MP, anche da revisioni della letteratura, dimostra come la valutazione ed il trattamento riabilitativo multisistemico debbano avere una valenza multidisciplinare ed in tal senso siano fondamentali in affiancamento alla terapia farmacologica. La presa in carico in ambito riabilitativo deve avvenire precocemente, garantendo una gestione omogenea del percorso riabilitativo e di trattamento in generale della MP, facilitando una condivisione dei percorsi e pari opportunità di accesso ai trattamenti.

Il trattamento riabilitativo del soggetto con MP propone, pertanto, il miglioramento/mantenimento della condizione psicofisica del paziente e la prevenzione di danni secondari e si basa sul lavoro integrato di medici fisiatristi, fisioterapisti, infermieri, logopedisti, neuropsicologi, terapisti occupazionali ed operatori socio-sanitari. Tale team multidisciplinare per il piano riabilitativo deve necessariamente interagire con il neurologo della Rete. La presa in carico riabilitativa avviene tanto nella fase iniziale-intermedia, che nella fase avanzata.

In base alla prevalenza dei bisogni individuati (riabilitativi, clinici o assistenziali) verrà definito il setting più appropriato per realizzare il Progetto Riabilitativo Individuale (P.R.I.): potrebbe essere quindi indicato il setting domiciliare oppure il trasferimento temporaneo del paziente in Strutture protette aziendali, quali RSA, in base agli obiettivi individuati, agli strumenti tecnici necessari e alla presenza di percorsi di continuità assistenziale disabilità-dipendenti, nel territorio di riferimento.

7.1 Obiettivi riabilitativi della fase iniziale di malattia

- Incoraggiare e mantenere una corretta forma fisica con attività motoria aerobica ed esercizio fisico regolare;
- Insegnare al paziente strategie motorie utili per rallentare l'insorgenza di problemi posturali;

- Prevedere la possibilità di avviare alcuni di questi pazienti al “percorso AFA-Attività Fisica Adattata”, parimenti ad altre disabilità croniche/evolutive a valenza neurologica.

In questo caso il setting riabilitativo idoneo può essere quello ambulatoriale, in strutture pubbliche e/o private accreditate. Il fisiatra di struttura pubblica e/o privata accreditata redige il PRI che dovrà essere inviato al neurologo che segue il paziente e al MMG, in maniera da informarli sugli obiettivi riabilitativi fissati e delle tempistiche idonee per realizzarli.

Nei periodi in cui il paziente non effettua cicli di riabilitazione può essere consigliata un'Attività Fisica Adattata (AFA), ovvero un programma di esercizi fisici predisposti per persone con patologie croniche o disabilità omogenee. Il fisiatra può individuare le strutture sportive della zona che organizzino tale tipo di attività e proporle ai pazienti.

7.2 Obiettivi riabilitativi della fase intermedia di malattia

In questo caso il setting riabilitativo idoneo è quello ambulatoriale o semiresidenziale. La riabilitazione in regime semi-residenziale deve essere considerata quando la disabilità principale è legata a deficit motori e/o quando per motivazioni sociali e /o logistiche il paziente non può raggiungere la sede ambulatoriale. In questo caso l'accesso al setting semi-residenziale deve essere autorizzato dall' Unità di Valutazione Multidimensionale (UVM), su segnalazione del neurologo, del fisiatra o del MMG.

Gli obiettivi riabilitativi in questa fase di patologia sono, oltre a quelli del gruppo precedente:

- Migliorare il controllo posturale, l'equilibrio, i trasferimenti, la deambulazione mediante l'uso delle strategie cognitive e la tecnica di cueing training. Trattare il freezing adoperando tecniche di destrutturazione del movimento semiautomatico. Implementare tecniche di apprendimento motorio;
- Mantenere il tono muscolare e l'articolarietà;
- Proporre movimenti globali;
- Insegnare strategie per prevenire le cadute;
- Addestramento del caregiver

Il fisiatra si relazionerà con il neurologo dell'ambulatorio Parkinson per concordare eventuali modifiche terapeutiche al fine di trattare distonia, la fatica, il dolore.

Sarà inoltre compito del fisiatra di struttura pubblica valutare e prescrivere protesi ed ausili necessari a ridurre la disabilità del paziente: ausili per la deambulazione, tutori statici, ausili per la postura e la mobilità.

7.3 Obiettivi riabilitativi della fase avanzata di malattia

Nella fase avanzata di malattia il setting riabilitativo potrà essere ambulatoriale, semi-residenziale o domiciliare. Nel caso di setting domiciliare l'accesso all'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) deve essere autorizzato dall'UVM su segnalazione del neurologo o del fisiatra o MMG. La riabilitazione domiciliare deve essere considerata quando il paziente ha una grave disabilità o una situazione sociale che gli impedisca di raggiungere la sede ambulatoriale. In questa fase è particolarmente importante la collaborazione con il MMG che gestisce le complicanze secondarie legate all'ipomobilità.

Se il paziente presenta una complessità clinica dettata dalla presenza di comorbidità rilevanti, tale da richiedere una sorveglianza sanitaria (medica o infermieristica) h 24, il setting riabilitativo più idoneo è quello in regime di ricovero ex Art.26 che dovrà essere autorizzato dall'UVM su richiesta del neurologo, del fisiatra o del MMG.

Gli obiettivi riabilitativi in questa fase di patologia saranno, oltre a quelli del gruppo precedente:

- Coinvolgere e addestrare il caregiver;
- Prevenire le possibili complicanze osteoarticolari e muscolo-tendinee;
- Terapia occupazionale;
- Preservare le funzioni vitali;
- Prediligere attività funzionali;
- Consigliare gli ausili per le A.D.L.

In questa fase potrebbe essere necessaria la prescrizione di ulteriori ausili per la mobilità come carrozzine, sollevatori, montascale.

Nelle fasi molto avanzate della patologia, anche in considerazione delle comorbidità, si potrebbe raggiungere un livello di disabilità molto severa con necessità di assistenza infermieristica costante. In tale situazione il setting più appropriato è quello domiciliare con ADI. Il piano riabilitativo si sposterà pertanto verso la prevenzione di complicanze secondarie da ipomobilità, come piaghe da decubito, polmoniti ab ingestis, retrazioni tendinee e muscolari, vizi posturali, dolore. Altri obiettivi saranno il mantenimento delle abilità residue e l'attuazione di programmi di supporto del caregiver. In caso di difficoltà nella gestione domiciliare si potrà ricoverare in Residenze Sanitarie Assistite, previa valutazione e autorizzazione dell'UVM.

7.4 Il trattamento logopedico

In presenza di persone con malattia di Parkinson o parkinsonismo con disturbi del linguaggio, disfagia con rischio di aspirazione o perdita di peso, disturbi di fonazione è indicata una valutazione presso un logopedista con esperienza specifica. Durante la valutazione logopedica saranno analizzate la masticazione, la deglutizione di cibi solidi e liquidi, la postura del capo e del tronco, verranno valutate e quantificate con scale specifiche la presenza di scialorrea e drooling, i disturbi del linguaggio e della fonazione. Successivamente all'identificazione delle problematiche verrà avviata una riabilitazione specifica per il/i disturbo/i individuati (training disfagia, programmi per il miglioramento del volume e del tono della voce, programmi per migliorare la fluenza e l'intelligibilità dell'eloquio) e saranno fornite al paziente e al caregiver istruzioni sulla modifica della consistenza degli alimenti, sulla comprensione dei disturbi di deglutizione, sull'adozione di posture facilitanti, in modo da prevenire le complicanze legate alla disfagia. Nei casi di disartria e problemi di comunicazione potrà essere presa in considerazione la terapia di gruppo.

Gli obiettivi riabilitativi saranno:

- prevenire le possibili complicanze della disfagia (polmoniti da aspirazione e perdita di peso)
- insegnare al paziente le strategie per migliorare la masticazione e la deglutizione di cibi solidi e liquidi
- Istruire il paziente e il caregiver sulle modifiche della consistenza degli alimenti e dei liquidi
- Migliorare le capacità di comunicazione
- Migliorare la qualità di vita

8. APPROCCIO PALLIATIVO

Per Cure Palliative si intende un approccio mirato a migliorare la qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari affrontando i problemi associati ad una malattia cronica, tramite la prevenzione ed il sollievo della sofferenza basati sulla identificazione precoce, sull'inquadramento diagnostico accurato e sul trattamento del dolore e degli altri problemi fisici, psicosociali e spirituali (World Health Organization, 2005). La MP pur essendo una patologia per la quale si dispone di numerose terapie farmacologiche e chirurgiche, è tuttavia una condizione cronica ed ingravescente con disabilità fisica e psichica, spesso caratterizzata da sintomi non motori scarsamente responsivi al

trattamento. Il trattamento palliativo non può prescindere da un'anamnesi accurata che metta in evidenza:

- La situazione personale, familiare e lavorativa;
- La valutazione delle aspettative del paziente;
- La valutazione delle eventuali precedenti esperienze di malattia;
- Le ripercussioni che i sintomi associati alla MP determinano sulla qualità di vita.

Questi aspetti devono essere presi in considerazione ai fini della pianificazione dell'intervento, che deve risultare da una attiva cooperazione con il paziente stesso, con le persone a lui più vicine e con gli altri operatori sanitari coinvolti, spesso attraverso un approccio multidisciplinare coordinato. Si raccomanda quindi un'adeguata anamnesi e una attenta comunicazione con il paziente per una corretta valutazione del grado di disagio, delle sue aspettative e delle sue necessità individuali, familiari e sociali. Le cure palliative della MP devono essere organizzate secondo un modello medico affiancato da un modello sociale di valutazione dei bisogni del paziente e del caregiver e definizione degli interventi. Si raccomanda che il paziente affetto da MP sia valutato da un team multidisciplinare e multiprofessionale coordinato.

Trattamento palliativo

Negli ultimi anni è stato proposto anche per la MP il modello di cure palliative simultanee e precoci, già in atto in ambito oncologico, con l'obiettivo di consentire ai malati una transazione meno dolorosa e onerosa verso maggiori livelli di disabilità, grazie anche ad una pianificazione anticipata /condivisa delle cure. L'approccio integrato secondo il modello multidisciplinare delle cure palliative mirato al miglioramento della qualità di vita, con l'identificazione precoce dei bisogni, per un miglior controllo non solo dei sintomi fisici e del dolore, ma anche dei problemi psichici, psicosociali e spirituali, potrebbe ridurre il numero di ricoveri in emergenza e le ospedalizzazioni in letti per acuti in fasi avanzate di malattia oltre a migliorare l'appropriatezza delle cure specifiche ed invasive in fase avanzata.

La letteratura propone alcuni snodi decisionali o trigger points, in base ai quali attivare le Cure Palliative, tipo: la comunicazione della diagnosi o progressione infausta, la presenza di sintomi non controllati, il peggioramento delle condizioni generali con maggiore dipendenza nelle attività quotidiane, la disfagia, il peggioramento dei disturbi di comunicazione, il caregiver burden, i temi del fine vita. La diffusione delle cure simultanee potrebbe facilitare l'individuazione della fase finale

della vita e potrebbe migliorare la pianificazione delle cure, per sostenere i malati ed i familiari, identificando le priorità, sospendendo cure costose e futili ed accompagnando alle scelte di fine vita. L'associazione di problemi di deglutizione, episodi di polmonite ab ingestis, infezioni ricorrenti, il declino fisico con perdita di peso sono indicativi di evoluzione infausta soprattutto se presenti contemporaneamente.

Differenti fasi della MP richiedono differenti interventi specifici:

Nelle fasi iniziali è importante una comunicazione chiara della diagnosi e la valutazione della dimensione soggettiva risultante dal livello di invalidità, dal vissuto emotivo e dal contesto psicosociale del paziente, al fine di migliorare il livello di collaborazione.

Nella fase intermedia l'impatto psicosociale della malattia diventa progressivamente più rilevante per il caregiver. L'attivazione di interventi di gruppi di supporto e le associazioni dei pazienti possono svolgere in questa fase una funzione di primo piano nel guidare il paziente verso una gestione consapevole della propria condizione di malattia e per una reale pianificazione delle cure.

Nella fase avanzata le cure palliative possono svolgere un ruolo importante, parallelamente al prevalere dei sintomi non motori e delle comorbidità. La gestione dei problemi più critici dovrebbe essere valutata in stretta cooperazione con il paziente ed i familiari e con tutte le figure professionali coinvolte in un approccio multidisciplinare. I disturbi comportamentali ed il deterioramento cognitivo costituiscono la maggior causa di disagio per il caregiver e frequentemente la causa di ricoveri temporanei o istituzionalizzazione del paziente. Queste problematiche possono essere mitigate da un adeguato sostegno assistenziale domiciliare, dalla possibilità di ospedalizzazione diurna e comunque da una costante opera di informazione e sostegno rivolta al caregiver. Gli aspetti psicosociali correlati alla fase avanzata della MP possono diventare molto impegnativi, tanto da rendere insostenibile la gestione domiciliare del paziente. Tuttavia, uno degli obiettivi del trattamento deve essere proprio quello di mantenere il paziente nel suo ambito domestico; per favorire tale obiettivo è necessario predisporre una adeguata assistenza domiciliare che coinvolga un team di competenze multidisciplinari e possibilmente di volontari, in grado di contribuire all'assistenza del malato e dei familiari. Documento di riferimento nazionale è il Documento intersocietario SICP-SIN "Le cure palliative nel malato neurologico".

9. IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI

Le Associazioni di Volontariato che si occupano delle persone con Malattia di Parkinson/Parkinsonismi e dei loro famigliari/caregivers, sono un importante braccio operativo nella gestione olistica della malattia. Ci si può avvalere di Associazioni senza scopo di lucro, che basano la propria attività principalmente sul lavoro di volontari non retribuiti, iscritte al Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (RUNTS).

Tra i vari ruoli che possono svolgere queste Associazioni, ce ne sono alcuni che sono fondamentali per la malattia di Parkinson quali:

- **Accoglienza.** il momento della diagnosi della malattia costituisce un momento difficile e delicato, che richiede particolari capacità da parte del Medico, generalmente un Neurologo, al quale sarebbe opportuno affiancare sempre un adeguato supporto psicologico. Ma questo non basta perché una volta rientrati nella propria routine quotidiana, subentra quasi sempre una perdita di fiducia in sé stessi, i timori per il futuro, la scarsa conoscenza della malattia, la tendenza a non uscire di casa. Quindi si deve instaurare una prassi mediante la quale, al momento della diagnosi, il Medico di famiglia e il Neurologo di riferimento, anche attraverso materiali a stampa, informano e incoraggiano il malato a prendere contatto con l'Associazione Parkinson più vicina e le sue attività. Qui Egli troverà piena accoglienza, senza essere sottoposto a giudizi e pregiudizi, potrà confrontarsi con altre persone, ognuna con una propria esperienza. Il paziente troverà un ambiente aperto, amichevole e collaborativo, dove potrà anche apprezzare l'esempio di tanti volontari che pur essendo malati a loro volta, hanno reagito positivamente e, nei limiti delle proprie possibilità, svolgono un lavoro a beneficio di tutti. L'esperienza del lavoro con le associazioni insegna che tutti coloro che hanno frequentato le attività delle Associazioni di Volontariato sono riusciti a superare molto meglio i momenti di inevitabile sconforto. Questa esperienza di "socializzazione" è ormai riconosciuta come una vera e propria terapia non medica, con evidenti benefici sulla qualità di vita dei malati e dei loro caregivers. Sono due le parole chiave, accoglienza e socializzazione. Quest'ultima si esplica anche partecipando agli eventi conviviali, alle uscite con valenza ludica, culturale e ambientale che le Associazioni promuovono a favore dei propri aderenti, sia in modo autonomo, ma sempre più frequentemente in collaborazione e in sinergia con altre organizzazioni ed enti simili.

- L'informazione corretta sulla malattia, sulla sua evoluzione nel tempo, sui più corretti stili di vita, sulla corretta assunzione dei farmaci, sull'alimentazione, sullo stato della ricerca, sulle patologie che possono associarsi al Parkinson, sulle strategie più efficaci per prevenirle, sulla formazione dei

caregivers, sulle pratiche burocratiche che occorre espletare per ottenere la patente di guida, sulla richiesta dell'invalidità, sul tagliando per il parcheggio disabili, sulla legge 104, sulla richiesta di ausili, sull'accompagnamento, su determinati benefici di carattere fiscale. Questo supporto costituisce uno degli aspetti più curati dalle Associazioni, nella consapevolezza che la conoscenza di questa malattia da parte della popolazione in generale è del tutto insufficiente. L'informazione si svolge capillarmente sul territorio con la promozione e organizzazione di convegni e conferenze, presso centri sociali, scuole e luoghi pubblici in genere, ma anche attraverso singoli incontri tramite appositi sportelli e uffici aperti al pubblico, in stretta collaborazione con le singole Unità Sanitarie Locali, dei Comuni e dei loro Servizi Sociali. Poiché la malattia di Parkinson ha carattere degenerativo e progressivo, una forte, corretta informazione costituisce uno strumento strategico per affrontare con modalità efficaci il tema della sua cronicità, unitamente al sostegno del ruolo del caregiver quale presidio fondamentale nella cura e assistenza del malato.

- **L'attività motoria.** Tutte le Associazioni sono attrezzate per svolgere attività motorie che spaziano dalla musicoterapia, al Tai Chi, al Nordik Walking, al ballo, al teatro, alla biodanza ed altre ancora, oltre all'attività fisica di base in palestra, adattata alle specificità della malattia di Parkinson e allo stadio del suo sviluppo. Queste attività motorie hanno una cruciale al fine di mantenere il più a lungo possibile le proprie abilità residue. Queste attività vengono svolte dividendo le persone in gruppi il più possibile omogenei rispetto alle capacità di ciascuno e dovrebbero essere condotte da personale qualificato e specificatamente formato (laureati in scienze motorie o fisioterapisti, terapisti occupazionali). Alcune Associazioni dispongono già di una palestra certificata, mentre altre sono in procinto di farlo, ma l'obiettivo auspicabile sarebbe di avere in ogni territorio almeno una palestra certificata. In questo caso diventa fondamentale il rapporto di stretta collaborazione tra le Associazioni e le unità di Neurologia e Fisiatria delle singole Aziende Sanitarie, poiché l'attività fisica adattata necessita di una selezione in base alla gravità e alle specifiche problematiche di malattia e di verifiche successive, con eventuali indicazioni al personale che opera sul campo.

- **L'individuazione, la formazione e l'empowerment di pazienti esperti.** A questi esperti vanno affidati compiti di collegamento tra le varie Associazioni per il raggiungimento di obiettivi comuni (semplici, misurabili, raggiungibili, realistici e tempificati), come potrebbe essere un crowdfunding a favore di una ricerca o il sostegno di una situazione particolarmente svantaggiata ecc. Si possono inoltre affidare loro compiti di collegamento tra le Associazioni e le Istituzioni locali e regionali, con l'obiettivo di promuovere in modo omogeneo le misure per affrontare il tema della disabilità, delle

barriere architettoniche e del riconoscimento del lavoro dei caregivers, in linea con quanto suggerito dalla letteratura e già realizzato in altri paesi soprattutto del nord-Europa.

Il coinvolgimento delle Associazioni di Volontariato nell'ambito del PDTA Parkinson non può dunque che avere ricadute positive sia sulle persone che sulle famiglie coinvolte. Le Associazioni, possono diventare un punto di riferimento per neurologi, fisiatristi, medici di base, sociologi, terapisti occupazionali, nutrizionisti, fisioterapisti, sportivi, artisti e quanti altri possono svolgere opera di testimonial con la creazione di incontri dedicati e diretti alla sensibilizzazione della società verso i problemi dei disabili e l'individuazione di alcuni "campioni di disabilità" che hanno scelto di vivere la malattia come opportunità.

10. INDICATORI

Gli indicatori sono uno strumento per il monitoraggio degli obiettivi preposti nel PDTA e permettono di avere una valutazione istantanea dell'attività diagnostica, terapeutica e assistenziale erogata. Inoltre consentono delle valutazioni in un determinato intervallo temporale, nonché comparazione tra strutture diverse.

Mediante gli indicatori è possibile documentare l'aderenza agli obiettivi del PDTA o lo scostamento dagli stessi.

Gli indicatori previsti sono i seguenti:

- Numero di visite/anno presso i Centri di I e II livello
- Numero pazienti in carico
- Numero di pazienti avviati a terapie avanzate/anno

ASL TERAMO

Deliberazione n. 891 del 19/05/2023 ad oggetto:

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) AZIENDALE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E PARKINSONISMI. APPROVAZIONE E ADOZIONE.

ATTESTATO DI PUBBLICAZIONE

Della sujestesa deliberazione viene iniziata la pubblicazione il giorno 19/05/2023 con prot. n. 0001830/23 all'Albo Informatico della ASL per rimanervi 15 giorni consecutivi ai sensi del d.lgs. n. 267/2000, della L.R. n. 28/1992 e della L. n.69/2009.

La sujestesa deliberazione è stata dichiarata immediatamente eseguibile.

La trasmissione al Collegio Sindacale è assolta mediante pubblicazione sull'Albo Informatico Aziendale.

L'addetto alla pubblicazione informatica
Prudente Fabrizio