

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALLA MALATTIA DI PARKINSON: MIGLIORARNE LA CONOSCENZA PER OTTIMIZZARE IL TRATTAMENTO GLOBALE DEL PAZIENTE

Il programma di ricerca dell'anno 2018 è stato focalizzato su più aspetti: approfondire le conoscenze della malattia di Parkinson (MdP), basandosi anche sullo studio e l'utilizzo di **nuove metodiche di valutazione**, e perfezionarne l'aspetto terapeutico, con lo studio di **nuovi approcci farmacologici e riabilitativi**, tutto finalizzato al miglioramento della qualità della vita di questi pazienti.

La MdP è una patologia molto complessa. I pazienti hanno quotidianamente problematiche motorie e non motorie e l'utilizzo di farmaci antiparkinsoniani può indurre ulteriori complicanze sintomatologiche sia motorie (es. movimenti involontari) che non motorie (es. disturbi psichiatrici). Abbiamo lavorato con un team internazionale alla creazione di una nuova scala clinica, unica, di facile somministrazione, che permetta in breve tempo di dare una valutazione globale sia dei sintomi del paziente, sia del peso che essi hanno sulla gravità complessiva della malattia. E' nata la PDCS (Parkinson's Disease Composite Scale), e nel corso di questo anno si è concluso il lavoro di validazione (secondo le linee guida COSMIN) che ha dimostrato la validità, affidabilità e riproducibilità mediante test retest. Questa scala ha una considerevole utilità nel dare un "grading" di severità complessiva. E' naturale che per l'approfondimento dei singoli sintomi, soprattutto dell'aspetto non motorio, è necessario creare opportuni strumenti di valutazione idonei sia al riconoscimento precoce delle problematiche, sia al loro trattamento. In questa ottica si inserisce lo studio relativo alla creazione e alla successiva validazione di una nuova scala specifica per il riconoscimento del dolore nei pazienti parkinsoniani (Scala dolore autosomministrata nella Malattia di Parkinson SDAS-MDP). Infatti, più del 50% dei pazienti lamenta sintomi dolorosi che sono spesso invalidanti e difficili da caratterizzare. Nonostante ciò, il dolore viene sottostimato e rimane non trattato nella maggior parte dei casi. Per contrastare efficacemente il sintomo "dolore", occorre prima di tutto stabilirne la sua origine, le sue caratteristiche cliniche e la sua relazione con la malattia. L'obiettivo è stato quindi quello di creare uno strumento di valutazione rapido e semplice, che permetta l'individuazione immediata della tipologia e della severità del dolore, per consentirne una più tempestiva e facile gestione. Lo studio è in corso, e prevede l'arruolamento di 100 pazienti in ogni fase di malattia. Anche le alterazioni posturali rappresentano una complicazione frequente e molto disabilitante nei pazienti con MdP. Oltre all'incurvamento della postura, le deformità includono: Pisa syndrome, camptocormia, anterocollo e deformità striatali relative alle mani o ai piedi. La prevalenza è variabile, a causa della non univocità dei criteri diagnostici utilizzati per categorizzare ogni alterazione. Lo scopo di questo studio, osservazionale, multicentrico, è quello di analizzare la prevalenza delle alterazioni posturali nella MdP e secondariamente valutare eventuali correlazioni con aspetti clinici e demografici in una ampia coorte di pazienti. Questi dati potrebbero aiutare ad identificare i pazienti a rischio e quali siano i sintomi associati alle alterazioni posturali. Nel corso del primo anno di studio nel nostro centro sono stati valutati 104 pazienti, che si inseriranno in una casistica nazionale di circa 800 pazienti. Un altro aspetto della MdP molto importante è quello delle complicanze legate alla terapia. Con l'avanzare della malattia, la durata del beneficio terapeutico di ogni singola dose di farmaco spesso si accorcia, e il paziente può manifestare una ricomparsa dei periodi di OFF qualora i sintomi non siano sufficientemente controllati. Quando si verifica, l'OFF può essere causato da un ritardo dell'inizio dell'effetto (delayed-ON) e/o da un accorciamento dell'efficacia della dose ("wearing-off"). Inoltre, la levodopa (LD) può determinare un beneficio solo parziale (ON-suboptimale), o può fallire completamente l'effetto (no-ON/fallimento della dose). Mentre sono già presenti strumenti per la valutazione del wearing-off e dei sintomi legati a questo fenomeno, mancano strumenti specifici per una più netta identificazione dei fenomeni di OFF. Questo studio si propone di identificare la presenza di eventuali problematiche dell'ON, mediante l'utilizzo di un semplice questionario, il TOQ (time-to-ON Questionare), disegnato per aiutare il medico specialista ad identificare il paziente che manifesta un ritardo dell'ON in relazione al proprio usuale regime di somministrazione della LD. Lo studio è stato condotto su 151 pazienti. Il riscontro ed il riconoscimento del cattivo funzionamento dei farmaci è alla base di una aderenza terapeutica che in questa patologia risulta essenziale.

Appare quindi cruciale, allo scopo di ritardare e prevenire la comparsa delle fluttuazioni motorie, comprendere la corretta modalità di somministrazione dei farmaci antiparkinsoniani. Il controllo delle fluttuazioni motorie rappresenta infatti uno degli "*unmet needs*" della Malattia di Parkinson. Lo sviluppo di nuove formulazioni terapeutiche in grado di assicurare una stimolazione dopaminergica continua e di bypassare il sistema gastrointestinale è di fondamentale importanza per procrastinare l'insorgenza delle fluttuazioni motorie ed ottimizzarne il controllo farmacologico. In questo ambito, ed in particolare con l'obiettivo di ridurre le ore di OFF giornaliere, sono state effettuate sperimentazioni cliniche con nuove formulazioni di LD (CVT-301, LD in somministrazione orale semi-continua, Accordion Pill) e con farmaci in grado di migliorare la biodisponibilità della stessa LD (istradefillina e opicapone). Tutti i farmaci studiati si sono mostrati strumenti efficaci nel controllo degli stati di Off motori prevedibili e non prevedibili. L'opicapone è dotato di alto profilo di efficacia con una ulteriore riduzione del tempo in Off nello switch da altro inibitore delle COMT, come l'entacapone. La conoscenza delle sue proprietà farmaco-cinetiche e farmaco-dinamiche

Progetti di ricerca, studi epidemiologici, osservazionali e riabilitativi

ha consentito una suo più facile utilizzo in questa prima fase di commercializzazione e soprattutto una minimizzazione degli effetti collaterali derivanti dall'aumentata stimolazione dopaminergica. L'istradefillina è un farmaco in grado di migliorare le fluttuazioni motorie, dotato di un buon profilo di safety ed efficacia sui sintomi non motori di malattia, come le disfunzioni urinarie, cognitive e il freezing. La capacità di questa molecola di migliorare le funzioni motorie senza peggiorare le discinesie, e di modulare l'output dopaminergico necessita di conferma sperimentale ma potrebbe costituire un dato a favore della proprietà neuroprotettiva dell'istradefillina. Il CVT-301 costituisce invece un'alternativa di semplice utilizzo, rapida efficacia e maggiore tollerabilità rispetto all'apomorfina, che può trovare maggiore diffusione nella popolazione di pazienti parkinsoniani in fase avanzata di malattia. La somministrazione intra-orale semi-continua di LD si è rivelata in grado di ridurre in maniera significativa la variabilità delle concentrazioni plasmatiche di LD nel corso delle 8 ore di studio. Il dato significativo è che la somministrazione orale semi-continua è risultata associata ad una marcata riduzione dei picchi e dei cali plasmatici associati alla somministrazione di LD standard e ritenuti responsabili delle patogenesi delle fluttuazioni motorie. Nell'ambito del quadro generale della riabilitazione neuromotoria, quest'anno sono stati portati avanti progetti che avessero come obiettivo non solo l'aspetto puramente riabilitativo ma che fossero in grado di contribuire al benessere psicologico e alla socializzazione dei nostri pazienti. L'idea di base era quella di affiancare alla riabilitazione neuromotoria "tradizionale" strumenti e metodiche innovative che migliorassero la compliance di pazienti in fascia di età più giovanile. Il progetto "Parky Touch Rugby Therapy", ha coinvolto pazienti parkinsoniani, loro caregivers e semplici simpatizzanti che, oltre a divertirsi in amicizia e all'aria aperta, toccano con mano i benefici psicofisici di questa pratica. Il "Parky Touch Rugby" è infatti una disciplina che sposa socializzazione, movimento, miglioramento e recupero di tutte quelle abilità compromesse nella MdP quali equilibrio, manualità fine, automatismi e pianificazione nello spazio. Il progetto, che ha coinvolto in maniera specifica 10 pazienti, ha avuto inizio nel 2018 e si protrarrà per tutto il 2019 con allenamenti settimanali supervisionati da personale specializzato. L'I-MOOVE è uno strumento innovativo caratterizzato da una pedana con movimento ellittico che riproduce i movimenti spirroidali naturali del corpo, in cui gli esercizi di forza sono associati allo sviluppo del feedback e del biofeedback che, come è stato ampiamente dimostrato da molti studi, sono compromessi nella MdP. Scopo dell'allenamento con IMOOVE è il miglioramento della qualità e della sicurezza della deambulazione (performance motoria e recupero funzionale), delle anomalie posturali e dell'instabilità posturale. Il programma di riabilitazione, svolto in collaborazione con l'unità di Riabilitazione Neuromotoria di questo Istituto, prevede il trattamento con IMOOVE due volte a settimana, per una durata di 6 settimane e coinvolgerà 40 pazienti in stadio di malattia da 1 a 3 della scala Hoehn & Yahr, arruolati in modo consecutivo tra i pazienti ricoverati nel reparto di Riabilitazione Neuromotoria. Particolare approfondimento è stato dedicato all'ipotesi patogenetica che la MdP possa aver inizio a livello del sistema nervoso periferico ed, in particolar modo, nel sistema nervoso enterico. A dimostrazione quindi della dual-hit hypothesis, il nostro centro si è dedicato alla individuazione di alterazioni del microbiota intestinale. Nello studio verranno coinvolti 40 pazienti con MdP naive (20 con fenotipo tremorigeno e 20 con fenotipo acinetico-rigido) e sarà effettuata analisi del microbiota verso controlli sani di pari età e sesso, al fine di confermare il pattern differente tra i due fenotipi clinici ed i controlli sani. La fase preliminare di questo studio, conclusasi nel 2018, ha previsto la caratterizzazione del microbiota in pazienti parkinsoniani in fase avanzata di malattia (complicata o meno da perdita di peso) mediante confronto con soggetti sani di pari età e sesso. I risultati dello studio hanno messo in evidenza un differente pattern del microbiota tra controlli sani e pazienti affetti da MdP, e tra gli stessi pazienti con un incremento dei biomarkers pro infiammatori nei pazienti che non hanno perso peso.