



## **PROTOCOLLO DI STUDIO**

***Titolo:***

**STUDIO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE DI COORTE SULLA FREQUENZA ED I FATTORI PREDITTIVI DI CADUTA NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON**

***Comitato Scientifico:***

Giovanni Abbruzzese – Genova

Paolo Barone – Salerno

Fabrizio Stocchi – Roma

Elisa Pelosin – Genova

Alfonso Fasano – Roma



## Premesse

Le problematiche legate a disturbi della deambulazione e alle cadute sono frequenti nella popolazione anziana. Studi epidemiologici hanno stimato che circa il 30% degli anziani sopra i 65 anni cade almeno 1 volta l'anno e di questi il 6% riporta una frattura ossea. Questa situazione è significativamente accentuata nella popolazione affetta da patologie neurologiche a carico del SNC o da deficit cognitivi e demenze senili, dove l'incidenza annuale è stimata tra il 60-80%.

I pazienti con malattia di Parkinson (MP) presentano con frequenza relativamente elevata cadute che si verificano durante le attività della vita quotidiana, anche in condizioni di trattamento farmacologico ottimale [1-3]. Le cadute possono determinare conseguenze traumatiche, favorire la "paura di cadere", determinare una ridotta mobilità con conseguente perdita dell'autonomia personale ed aumentato ricorso ad assistenza ed ospedalizzazione [4-5]. Tale situazione esercita un impatto rilevante sul sistema sanitario nazionale.

L'identificazione dei fattori predittivi del rischio di caduta nella MP appare fondamentale al fine di programmare interventi preventivi o trattamenti specifici. Tuttavia gli studi disponibili non hanno raggiunto risultati conclusivi (anche in rapporto alla ridotta numerosità o alla variabilità del disegno di studio) e la stessa frequenza reale delle cadute appare incerta. A tal proposito, il fattore predittivo con più forte associazione col rischio di cadere è rappresentato da una storia anamnestica di cadute, il che rappresenta un ovvio paradosso se si vuole intervenire prima che il paziente cada. Altri fattori di rischio riconosciuti nella popolazione geriatrica (come il fenomeno del "*stop walking when talking*" [6]) non rivestono alcun ruolo nella MP a causa di meccanismi fisiopatologici specifici, come un uso inappropriato delle strategie motorie [7].

Wood et al. [8] hanno riportato una frequenza del 68.3% in 109 pazienti seguiti per un anno; la storia precedente di cadute, la durata di malattia, il deficit cognitivo e la riduzione dei movimenti pendolari risultavano fattori predittivi indipendenti. Uno studio retrospettico su 606 pazienti con MP e parkinsonismi atipici (PSP, MSA) [9] ha riscontrato una frequenza pari al 75% di soggetti con cadute, identificando nel genere femminile, esordio simmetrico, instabilità posturale e disautonomia i principali fattori predittivi. In uno studio recente su 101 pazienti in fase iniziale di malattia Kerr et al. [10] hanno riscontrato una frequenza pari al 24% ed identificato tra i possibili fattori predittivi: la gravità di malattia (punteggio totale della Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), la presenza di "freezing" del cammino, l'ipotensione ortostatica sintomatica, l'instabilità posturale (punteggio totale della scala di Tinetti). Altri studi su campioni ridotti di pazienti con MP hanno identificato nella scala Functional Gait Assessment (FGA) [11] e nei test per l'equilibrio [12] gli indicatori predittivi del rischio di caduta.

Da quanto sopra riportato si evince la mancanza di una precisa identificazione dei fattori predittivi del rischio di caduta nella MP e la totale assenza di rilevazioni epidemiologiche (frequenza) nella popolazione italiana.



### Obiettivi dello Studio

1. Identificazione della frequenza della cadute in una ampia coorte di pazienti italiani affetti da malattia di Parkinson, confrontando i dati con controlli sani appaiati per età e sesso;
2. Identificazione dei parametri clinici associati o predittivi del rischio di caduta nei pazienti affetti da malattia di Parkinson nella popolazione Italiana, con particolare riguardo ai pazienti non ancora caduti.

**Disegno dello Studio:** Studio osservazionale di coorte prospettico.

### Casistica

Saranno complessivamente inclusi nello studio **800-1000** pazienti, afferenti a 20 Centri Italiani per la Malattia di Parkinson (identificati da: LIMPE, DISMOV-SIN) – 40/50 pazienti per centro con altrettanti controlli, appaiati per sesso ed età). I controlli saranno selezionati fra gli afferenti ai centri per prestazioni non legate a patologie di tipo neurodegenerative, e tra i parenti/caregiver dei pazienti in studio.

I pazienti verranno arruolati, in modo consecutivo, entro tre mesi dall'inizio dello studio secondo i seguenti criteri:

1. diagnosi di MP secondo i criteri della “United Kingdom Parkinson’s Disease Brain Bank Society”;
2. Storia di malattia non superiore a 15 anni;
3. Stadiazione di malattia  $\leq 4$  secondo la scala Hoehn & Yahr
4. Nessuna restrizione legata alla terapia in atto.

Saranno esclusi dall'arruolamento pazienti con: parkinsonismi atipici o secondari, ulteriori patologie neurologiche, evidenti deficit comunicativi e del visus, disfunzioni labirintiche, significativi disturbi cardiovascolari o muscolo scheletrici limitanti la deambulazione o l'equilibrio.

### Protocollo di valutazione

Per ogni paziente arruolato saranno raccolti a T0 = Prima Visita (arruolamento dei pazienti) e T1 = a 6 mesi da T0:

- Dati anagrafici
- Anamnesi generale (peso, statura, BMI, misurazione di frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica e diastolica dopo almeno 5 min di clinostatismo e al primo e terzo minuto in ortostatismo, patologie concomitanti e loro trattamento)



- Anamnesi specifica della MP (esordio, anamnesi farmacologica, UPDRS/III, Hoehn&Yahr, PDQ8)
- Anamnesi delle quasi cadute (*near-fall*) e cadute (numero degli episodi di caduta ed impatto emotivo):
  - Questionario sulla storia delle cadute
  - Falls Efficacy Scale (FES)
- Valutazione cammino ed equilibrio:
  - self-paced velocity
  - Timed up and go test (TUG)
  - Tandem walking 10 passi
  - Activities Specific Balance Confidence(ABC)
  - FOG Questionnaire;
  - Push and release test
- Test depressione e ansia: BDI e BAI;
- Funzione cognitiva: Clinical Dementia Rating Scale (CDR), Frontal Assessment Battery (FAB), MoCA

Per ogni controllo arruolato saranno raccolti i dati solo a T0 = Prima Visita, e con esclusione dei test specifici per la MP.

### **Analisi dei dati**

I dati raccolti a T0 saranno valutati in maniera cross sectional per analizzare l'influenza sul fenomeno delle cadute di fattori legati all'esordio della sintomatologia motoria parkinsoniana. In particolare la casistica verrà stratificata per presenza/assenza di cadute e i due gruppi paragonati mediante regressione logistica condizionata (aggiustata per durata di malattia) per sesso, età di esordio della sintomatologia motoria parkinsoniana, sintomi motori e tipologia di esordio (simmetrico/asimmetrico), intervallo di tempo esordio segni motori-inizio terapia dopaminergica, terapia all'esordio (levodopa/DA agonisti).

Sarà, inoltre, effettuata un'analisi di regressione lineare per valutare la possibile correlazione tra numero di cadute e i fattori legati all'esordio della malattia prime elencati.

I pazienti inclusi a T0 saranno seguiti prospetticamente per 6 mesi. Ad ogni paziente sarà consegnato un diario delle cadute, che dovrà compilare ad ogni episodio di caduta. Nel corso dello svolgimento dello studio, ogni singolo Centro dovrà eseguire con frequenza mensile una breve intervista telefonica per monitorare l'effettiva compilazione dei diari e lo stato di salute del paziente. Al termine dei 6 mesi (T1) saranno raccolti i diari di registrazione.



L'analisi legata alla fase prospettica dello studio prevede la valutazione delle possibili associazioni tra presenza /assenza di cadute e:

- fattori legati all'esordio di malattia (v. paragrafo precedente)
- HY staging / UPDRS-III / UPDRS-IV a T0
- Terapia dopaminergica a T0
- Freezing of gait e valutazione cammino ed equilibrio a T0
- Segni "non motori" a T0 (ipotensione ortostatica, depressione/ansia, fatica, demenza).

L'analisi sarà effettuata mediante modelli multivariati di regressione logistica aggiustati per età sesso, scolarità e durata di malattia a T0.

Nella sottopopolazione di pazienti con cadute, sarà inoltre effettuata un'analisi di regressione lineare tra numero di cadute e le variabili prima elencate.



## **Bibliografia**

- [1] Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, et al. A metaanalysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1892–1900.
- [2] Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:405– 415.
- [3] Thurman DJ, Stevens JA, Rao JK. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: Assessing patients in a neurology practice for risk of falls (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:473-479.
- [4] Hely MA, Morris JGL, Traficante R, Reid WGJ, O'Sullivan DJ, Williamson PM. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;67:300–307. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:468-473 Paper
- [5] Nutt JG, Horak FB, Bloem BR. Milestones in gait, balance, and falling. *Mov Disord* 2011;26:1166-1174.
- [6] Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. "Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people. *Lancet* 1997;349:617.
- [7] Bloem BR, Grimbergen YA, van Dijk JG, Munneke M. The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;248:196-204.
- [8] Wood BH, Bilclough JA, Bowren A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:721-772
- [9] Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:468-473.
- [10] Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75:116-124.
- [11] Foreman KB, Addison O, Kim HS, Dibble LE. Testing balance and fall risk in persons with Parkinson disease, an argument for ecologically valid testing. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:166-171
- [12] Duncan RP, Leddy AL, Cavanaugh JT, Dibble LE, Ellis TD, Ford MP, Foreman KB, Earhart GM. Accuracy of fall prediction in Parkinson disease: six-month and 12-month prospective analyses. *Parkinsons Dis* 2012;237673.