



**“SAPIENZA” UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA**

**Centro di Ricerca Malattie Sociali (CIMS)**

**Direttore: Prof.ssa Rosa Sessa**

## **PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE AVANZATA**

### **RAZIONALE**

L'approccio al paziente affetto da malattia di Parkinson (MP) in fase avanzata è complesso poiché, dopo un periodo variabile di alcuni anni, la risposta terapeutica alla levodopa è compromessa dalla comparsa di complicanze motorie (wearing off, fenomeni on-off, discinesie) e dall'assenza di efficacia sulle complicanze non motorie (psichiche, cognitive, autonome e sensitive).

Il fenomeno del wearing-off consiste nella progressiva riduzione della durata dell'effetto della singola dose di levodopa; un primo passo consiste nell'ottimizzare la somministrazione della levodopa in relazione alla sintomatologia del paziente, con il frazionamento e la redistribuzione delle dosi nel corso della giornata. Talora, può essere utile l'impiego di formulazioni di levodopa a rilascio modificato, aumentando la dose complessiva di circa un terzo in considerazione della ridotta biodisponibilità.

Più complessa è la terapia dei fenomeni on-off. L'aggiunta alla levodopa dei dopaminoagonisti (DA) prolunga la durata dei periodi on, riduce la gravità dei periodi off e talora consente una riduzione del dosaggio di levodopa. Nel complesso, i differenti DA (pergolide, pramipexolo, ropinirolo, e cabergolina) mostrano un'efficacia simile, anche se non esistono studi comparativi appropriati. I DA possono provocare effetti collaterali dose correlati come nausea e sedazione, ma anche attacchi di sonno, stato confusionale, allucinazioni e psicosi. Inoltre i DA ergot-derivati sono stati associati a fibrosi pleuropolmonare e più recentemente anche a fibrosi valvolare cardiaca.

L'apomorfina per via sottocutanea può essere utilizzata come singolo bolo in pazienti con fluttuazioni motorie marcate e distonie dolorose invalidanti della fase off, oppure in infusione sottocutanea continua, in pazienti con gravi complicanze motorie, nei quali riduce la gravità delle discinesie ed incrementa il tempo totale della fase on.

L'entacapone è un inibitore selettivo e reversibile delle COMT, ad azione periferica, il quale aumenta l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica nel tempo della levodopa, prolungandone l'emivita senza tuttavia modificare la massima concentrazione plasmatica.

Nei pazienti con fluttuazioni motorie aumenta il tempo in fase on e consente una riduzione della dose di levodopa. La selegilina è un inibitore selettivo irreversibile delle MAO-B, che determina un modesto aumento della fase on nei pazienti con fluttuazioni motorie. La rasagilina, è un altro farmaco della stessa classe, privo però di metaboliti anfetaminici, attualmente in fase di sviluppo.

Una nuova alternativa nel trattamento dei pazienti in fase avanzata con fluttuazioni motorie consiste nell'infusione intraduodenale di levodopa. La somministrazione intraduodenale avviene con una pompa infusoriale portatile tramite una gastrostomia percutanea. La formulazione in gel di carbossimetilcellulosa in sospensione acquosa, contiene alte concentrazioni di levodopa (20 mg/mL) associata a carbidopa (5 mg/mL), tali da consentire l'infusione di un volume ridotto.

Il tremore refrattario alla levodopa costituisce un problema di difficile trattamento farmacologico. Risultano talora efficaci alte dosi di pramipexolo o ropinirolo, ed anche la clozapina in alcuni pazienti, ma è sovente necessario ricorrere al trattamento neurochirurgico. Le distonie della fase off possono essere migliorate dall'aggiunta di dopaminoagonisti, inibitori delle COMT, anticolinergici, benserazide o gabapentin.

Per il controllo delle discinesie è spesso impiegata l'amantadina, antagonista dei recettori NMDA; anche la clozapina può ridurre le discinesie.

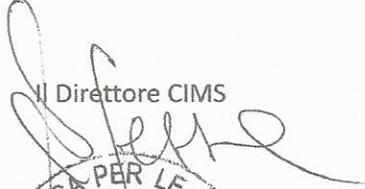
Nei pazienti affetti da MP avanzata compaiono anche sintomi non motori che non sono modificati dalla terapia con la levodopa, e sono conseguenza della degenerazione di sistemi non dopaminergici. I disturbi disautonomici quali alterazioni della funzione vescicale, stipsi, gastroparesi ed ipotensione ortostatica, sono molto frequenti nella fase avanzata della MP. La disfunzione vescicale più comune è l'iperreflessia del detrusore, ma sovente si osservano quadri urodinamici misti con dissinergia detrusore – sfintere ed areflessia detrusoriale. Con la progressione della malattia si osserva un aumento del residuo postmizionale. La pollachiuria può essere alleviata da anticolinergici periferici quali la propantelina, oxibutina, tolterodina, trospium e darifenacina. I sintomi ostruttivi per contro, rispondono poco alla terapia farmacologica e talora si rende necessaria la cateterizzazione intermittente per evitare un'uropatia ostruttiva. Il trattamento dell'ipotensione ortostatica può essere di notevole complessità. La levodopa ed i DA generalmente aggravano l'ipotensione, per cui a volte è necessario ridurre la terapia anche a costo di un peggioramento motorio. Alcuni farmaci come gli ipnoinducanti, gli antidepressivi e la selegilina, possono aggravare l'ipotensione. Il trattamento prevede inizialmente misure non farmacologiche e se necessario si ricorre successivamente alla terapia con fludrocortisone e midodrina. In presenza di disturbi cognitivi e comportamentali, è opportuno considerare attentamente gli effetti collaterali indotti dalla terapia farmacologica. Ipersessualità, allucinazioni visive, ideazione paranoide ed inversione del ritmo sonnoveglia possono essere segni precoci di tossicità dopaminergica, per cui si rende necessaria la riduzione del dosaggio dei farmaci dopaminergici. La scelta degli antipsicotici è limitata nei pazienti affetti da MP ai neurolettici atipici; il più efficace sembra essere la clozapina, che non mostra effetti extrapiramidali, talora migliora il tremore ed è ben tollerata. Il rischio di agranulocitosi rende necessari frequenti controlli ematochimici. La quetiapina rappresenta una valida alternativa, è generalmente efficace e ben tollerata a lungo termine, anche se può peggiorare lievemente i sintomi parkinsoniani in una discreta percentuale di pazienti. L'olanzapina, per contro, è associata ad un peggioramento motorio nei pazienti affetti da MP.

### **Terapia chirurgica**

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) rappresenta attualmente una valida opzione terapeutica per il trattamento della MP in fase avanzata. La corretta selezione dei pazienti è fondamentale per il buon esito clinico della terapiachirurgica; la risposta dei sintomi parkinsoniani alla terapia dopaminergica è predittiva dell'efficacia del trattamento chirurgico [Welter, 2002], per cui l'indicazione alla DBS si pone per pazienti responsivi alla levodopa, affetti da complicanze motorie con la possibile eccezione delle forme tremorigene

non responsive al trattamento farmacologico. Nei criteri di selezione è da considerare la durata di malattia per consentire di differenziare la MP idiopatica dalle sindromi parkinsoniane atipiche che non traggono beneficio dalla terapia chirurgica. Il limite di età è posto generalmente ai 70 anni, anche se i pazienti più giovani evidenziano miglioramenti più significativi con il trattamento chirurgico. Una atrofia cerebrale marcata, una vasculopatia cerebrale ischemica, così come turbe della sfera cognitivo-psichica, quali demenza, grave depressione o psicosi, rappresentano i principali criteri di esclusione. La DBS del nucleo subtalamico (NST) e del globo pallido interno (GPI) migliorano entrambe i sintomi cardinali della MP (tremore, rigidità e bradicinesia). La DBS del NST è generalmente preferita ed è praticata più comunemente, sebbene i trial clinici randomizzati che dimostrino la superiorità di un target rispetto all'altro siano limitati. Uno studio recente [Anderson, 2005], ha valutato 20 pazienti randomizzati al trattamento (10 NST e 10 GPI) valutati in cieco ad un anno. Il punteggio motorio UPDRS migliora in entrambi i gruppi (rispettivamente del 39% per il GPI e del 48% per il NST); la bradicinesia migliora maggiormente con la stimolazione del NST, e la dose di levodopa viene ridotta del 38% nel gruppo NST rispetto al 3% del gruppo GPI. Le discinesie risultano ridotte in entrambi i gruppi: 89% per il GPI e 62% per il NST, mentre le complicanze cognitive e comportamentali sono state osservate solo con la stimolazione del NST. Gli autori concludono che la stimolazione di entrambi i nuclei è efficace, ed è prematuro escludere il GPI come target della DBS nelle forme avanzate di MP. Un precedente studio non randomizzato, ha dimostrato un miglioramento maggiore nei pazienti sottoposti a stimolazione bilaterale del NST (49%) rispetto alla stimolazione del GPI (37%). La maggior parte degli studi di stimolazione del NST evidenzia un consistente miglioramento con valori che oscillano tra il 45% ed il 70%. Il follow-up più a lungo termine, condotto su 49 pazienti sottoposti a DBS del NST e seguiti per 5 anni, dimostra che l'efficacia del trattamento si mantiene nel tempo, con un miglioramento del 54% a 5 anni. La stimolazione risulta efficace sulla maggior parte dei sintomi motori della fase off, eccetto l'eloquio e l'acinesia. Gli effetti della stimolazione del NST sulle funzioni psichiche, cognitive e comportamentali sono oggetto di attenta analisi. Sono descritti peggioramenti delle funzioni cognitive dopo DBS del NST, in pazienti in età avanzata ed in soggetti con una compromissione cognitiva preesistente all'intervento, mentre pazienti non anziani con profilo cognitivo nella norma non evidenziano modificazioni significative.

Il Direttore CIMS



CENTRO DI RICERCA PER LE MALATTIE SOCIALI - SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA