

Direttive per il trattamento della Malattia di Parkinson

Gruppo di lavoro^{1, 2} della Commissione Terapeutica della Società Svizzera di Neurologia (SSN)

Cinque anni fa il nostro gruppo di lavoro ha pubblicato delle direttive per il trattamento dei pazienti parkinsoniani³. La successiva introduzione di diverse opzioni terapeutiche giustifica una nuova stesura delle direttive. Negli ultimi anni il trattamento della M. di Parkinson (sindrome parkinsoniana idiopatica) è diventato sempre più complesso. Da una parte sono disponibili numerosi nuovi approcci terapeutici, sia farmacologici che chirurgici, dall'altra abbiamo adesso più di 30 anni di esperienza con il trattamento con L-Dopa. È stato dimostrato che le complicazioni della terapia cronica possono essere ridotte da un'oculata scelta iniziale dei farmaci. Poiché il momento di inizio o attuazione dei singoli provvedimenti e la posologia dei diversi farmaci variano considerevolmente da un paziente all'altro, resterà anche in futuro raccomandabile effettuare il trattamento solo in stretta collaborazione con un neurologo.

1. Proposte per l'inizio della terapia in caso di M. di Parkinson

1.1 Pazienti che non necessitano (ancora) di un trattamento sintomatico

Un trattamento curativo della M. di Parkinson non è attualmente disponibile, e anche gli effetti dei provvedimenti neuroprotettivi non sono accertati. Finché l'invalidità del paziente non renda necessario un trattamento sintomatico si può dunque rinunciare a un trattamento farmacologico. In questo stadio non si dovrebbe prescrivere L-Dopa.

L'ipotesi che l'Amantadina, la Selegilina, il Coenzima Q10, la vitamina E e numerose altre sostanze esercitino un effetto neuroprotettivo non è stata finora avvalorata da prove sicure.

1.2 Pazienti che hanno bisogno di un trattamento sintomatico

Il *momento di inizio* di un trattamento sintomatico viene determinato in primo luogo dal grado di sofferenza del paziente. (Come valore indicativo si considera di regola un punteggio pari a ca. 12 nella parte motoria della scala UPDRS.)

L'aumento del dosaggio della L-Dopa e degli agonisti dopaminergici deve essere sempre graduale. È necessario tenere presente che (soprattutto nel caso degli agonisti dopaminergici) un effetto rilevabile insorge talvolta solo dopo 1–2 mesi di trattamento. In caso di effetti collaterali gastrointestinali o ipotensione ortostatica si può somministrare contemporaneamente del Domperidone (vedi sotto) per un periodo di tempo limitato.

1.2.1 Pazienti anziani con sindrome psicorganica e/o multimorbidità

L-Dopa + inibitori delle decarbossilasi (ID)

La semplicità di questo schema di trattamento lo rende probabilmente più affidabile (in confronto a quello descritto nel paragrafo 1.2.2) nella terapia di questi pazienti. Inoltre, esso tiene conto della minore incidenza di effetti collaterali psichici e sistemici della monoterapia con L-Dopa rispetto al trattamento con agonisti dopaminergici.

1.2.2 Pazienti più giovani

a) Agonista dopaminergico

Diversi studi hanno dimostrato una minore incidenza di complicazioni (discinesie, fluttuazioni) in pazienti in cui gli agonisti dopaminergici erano stati introdotti già all'inizio della terapia.

Corrispondenza:
Prof. H. P. Ludin
Neurologie FMH
Flurhofstrasse 52
CH-9000 St. Gallen

1 H. P. Ludin, St. Gallen; F. Baronti, Tschugg; P. Burkhard, Genève; P. Fuhr, Basel; J. Ghika, Lausanne; C. Staedler, Lugano; M. Sturzenegger, Bern; F. Vingerhoets, Lausanne; D. Waldvogel, Luzern/Zürich.

2 Si ringrazia la ditta Pfizer AG, Zurich, per il sostegno.

3 Groupe de travail de la commission de thérapie de la Société Suisse de Neurologie (SSN). Recommandations pour le traitement du syndrome de Parkinson idiopathique. Bull Méd Suisses 1998;79:425–7.

I moderni agonisti dopaminergici permettono di raggiungere anche in monoterapia un buon controllo sintomatico della malattia in fase precoce (stadi I–II della scala di Hoehn e Yahr).

Dati recenti suggeriscono un effetto neuroprotettivo di alcuni agonisti dopaminergici. Se questi indizi venissero confermati, si dovrà raccomandare in futuro un inizio più precoce del trattamento con gli agonisti implicati.

Quando l'effetto non è (più) sufficiente → + b).

b) L-Dopa + inibitori delle decarbossilasi (ID)

La somministrazione fin dall'inizio di preparati a rilascio controllato è ancora oggetto di controversia. Teoricamente si può in tal modo ridurre la pulsilità della terapia con L-Dopa, cui viene attribuita la responsabilità di una parte dei problemi del trattamento cronico con L-Dopa. Finora però questo trattamento non si è dimostrato in grado di produrre migliori risultati a lungo termine.

La somministrazione di agonisti dopaminergici dovrebbe continuare anche dopo l'introduzione della L-Dopa.

c) Anticolinergici

Nei pazienti più giovani senza deficit neuropsicologici e con sintomatologia dominata dal tremore si può valutare un trattamento iniziale con anticolinergici.

2. Insuccesso terapeutico primario

La mancanza di risposta alla terapia dopaminergica già dal suo inizio è estremamente rara nei pazienti affetti da M. di Parkinson. Si parla di insuccesso terapeutico primario o iniziale solo quando non si osservi alcun miglioramento della sintomatologia motoria dopo un minimo di 2 mesi di trattamento giornaliero con almeno 1000 mg di L-Dopa + ID (a rilascio non controllato). In questo caso si deve riconsiderare la diagnosi.

3. Soluzione dei problemi della terapia a lungo termine

Al manifestarsi dei problemi della terapia a lungo termine il trattamento diventa per lo più molto complesso e deve essere adattato con cura alle esigenze del singolo paziente. Al più tardi in questo stadio risulta indispensabile la collaborazione con un neurologo.

3.1 Discinesie e distonie

Dopo un trattamento di diversi anni con L-Dopa + ID e, in misura ridotta, con agonisti dopaminergici, la maggior parte dei pazienti con M. di Parkinson manifesta discinesie e/o distonie di entità alquanto variabile.

Quando le discinesie diventano fastidiose, possono essere attenuate con un frazionamento delle dosi dei farmaci. Altrettanto efficace può risultare la riduzione della dose di L-Dopa + ID e l'introduzione (o l'aumento del dosaggio) di un agonista dopaminergico. In caso di discinesie bifasiche si devono evitare i preparati a rilascio controllato.

Come terapia addizionale utile ad arginare le discinesie e le distonie si dimostrano spesso utili l'Amantadina o la Clozapina. In casi molto gravi si può prendere in considerazione un intervento neurochirurgico in stereotassia.

Le distonie dolorose possono essere contrastate con preparazioni di L-Dopa ad azione rapida o, ancora meglio, con boli di apomorfina. In caso di mancata risposta alla terapia e in particolare in caso di distonie persistenti viene impiegata con successo la tossina botulinica.

3.2 Fluttuazioni

La progressione della M. di Parkinson non è lineare. Già in assenza di trattamento si manifestano fluttuazioni della sintomatologia che vengono poi fortemente accentuate dalla terapia a lungo termine.

Non si conosce alcun trattamento farmacologico efficace dei brevi episodi di «freezing». Per il loro superamento possono essere utili semplici attività ritmiche (contare ritmicamente o sollevare i piedi come quando si salgono le scale).

Si cerca di compensare la riduzione della durata d'effetto delle singole dosi mediante l'uso di preparati di L-Dopa + ID a rilascio controllato, di inibitori delle COMT e di agonisti dopaminergici a lunga emivita. Ciononostante, l'aumento graduale del numero delle somministrazioni giornaliere si rende spesso necessario. Qualora tutte le possibilità di terapia orale siano state esplorate senza successo, si può provare la somministrazione continua di apomorfina mediante una pompa elettronica.

«Blocchi» isolati (fasi «off») possono essere trattati con un preparato a base di L-Dopa e ID da sciogliere in acqua (ad azione rapida) o, in modo più affidabile, con iniezioni di apomorfina.

Le fluttuazioni invalidanti e resistenti alla terapia rappresentano un'indicazione per gli interventi neurochirurgici in stereotassia.

3.3 Effetti collaterali della terapia a livello psichico

Stati confusionali e allucinazioni (quasi esclusivamente visive) si manifestano soprattutto nelle forme avanzate della malattia. In singoli casi può essere difficile stabilire se si tratti di un effetto collaterale del trattamento dopaminergico o dei segni (iniziali) di uno sviluppo demenziale. Stati confusionali e allucinazioni che si manifestino entro due anni dall'esordio dei sintomi devono far pensare alla diagnosi di «diffuse Lewy body disease».

Dal momento che i disturbi insorgono prevalentemente la sera e di notte, si può tentare di ridurre la dose serale di antiparkinsoniani. È in ogni caso necessario interrompere la somministrazione di anticolinergici, Selegilina e Amantadina. Qualora debba essere ridotto anche il dosaggio della terapia dopaminergica, questo provvedimento dovrebbe interessare soprattutto gli agonisti dopaminergici, che causano effetti collaterali psichici più spesso della L-Dopa. Spesso la somministrazione aggiuntiva di piccole dosi di Clozapina o Quetiapina rappresenta una soluzione soddisfacente.

3.4 Diminuzione dell'efficacia

La nota diminuzione dell'efficacia dei farmaci antiparkinsoniani nel corso della malattia non porta mai a una perdita completa della risposta terapeutica. La riduzione di efficacia riflette in gran parte la progressione del processo morboso, soprattutto per quanto riguarda le funzioni non regolate dal sistema dopaminergico (per es. l'instabilità posturale e i disturbi cognitivi). Il controllo della rigidità, dell'acinesia e, in minor misura, del tremore non viene perso neppure nei casi avanzati. Le discinesie e gli effetti collaterali psichici limitano tuttavia considerevolmente le possibilità di adattare la posologia dei farmaci antiparkinsoniani.

Anche in caso di insuccesso terapeutico secondario è necessario riconsiderare la diagnosi.

4. Osservazioni su singoli provvedimenti terapeutici

4.1 Farmaci per il trattamento della M. di Parkinson

Amantadina

L'amantadina mostra un'azione sintomatica che tuttavia scema spesso dopo un periodo abbastanza breve di trattamento. Un suo presunto effetto neuroprotettivo non ha potuto essere finora dimostrato clinicamente.

In molti casi l'amantadina può migliorare le discinesie iatrogene.

Il farmaco può essere somministrato per via endovenosa ed è pertanto indicato per il trattamento delle crisi acinetiche e in pazienti sottoposti a interventi chirurgici addominali.

Anticolinergici

Gli anticolinergici mostrano una buona efficacia nel trattamento del tremore. Soprattutto a causa dei loro effetti collaterali psichiatrici devono essere prescritti con cautela ed essere evitati nei pazienti anziani.

Apomorfina

L'apomorfina è un agonista dopaminergico che ha una breve emivita ed è nefrotossico se somministrato per via orale. Questa sostanza viene pertanto somministrata prevalentemente per via sottocutanea. Con essa si possono contrastare efficacemente le distonie dolorose e le fasi «off». In caso di pazienti con gravi fluttuazioni l'apomorfina può essere somministrata anche mediante una pompa infusoriale programmabile. Nel trattamento perioperatorio l'apomorfina può essere somministrata anche per via endovenosa.

Mediante il test con apomorfina si può predire (anche se in modo non troppo affidabile) il probabile effetto del trattamento dopaminergico.

Inibitori della COMT

In commercio sono reperibili 2 inibitori delle COMT (Entacapone e Tolcapone), i quali sono in grado di prolungare e potenziare l'azione della L-Dopa. La loro azione periferica impedisce la trasformazione della L-Dopa in 3-OMD.

Dal punto di vista clinico il Tolcapone è più efficace dell'Entacapone. Quest'ultimo ha un'emivita decisamente più breve e deve pertanto essere assunto con ciascuna dose di L-Dopa. Con il Tolcapone sono invece sufficienti 3 dosi al giorno. Gli inibitori della COMT sono efficaci solo se somministrati in associazione alla L-Dopa.

Con il Tolcapone si sono verificati alcuni decessi di pazienti per insufficienza epatica acuta. È pertanto indispensabile uno stretto controllo della funzionalità epatica, soprattutto all'inizio del trattamento. Questi episodi hanno ristretto finora l'indicazione dell'impiego degli inibitori della COMT al trattamento delle fluttuazioni nella terapia a lungo termine.

Agonisti dopaminergici

Gli agonisti dopaminergici hanno un profilo d'azione simile a quello della L-Dopa. In casi avanzati sono però meno efficaci e sono associati a un maggior numero di effetti collaterali sistemici e psichiatrici rispetto alla L-Dopa.

Il trattamento con agonisti dopaminergici (in minor misura con L-Dopa) può determinare episodi di sonnolenza diurna, un effetto che deve essere tenuto in particolare considerazione nei pazienti che conducono un'autovettura.

4.2 Terapia chirurgica

Interventi in stereotassia

La talamotomia (oppure l'impianto di un neurostimolatore talamico) è stata praticata per molti anni come trattamento del tremore in pazienti selezionati. Negli ultimi anni gli interventi sul globo pallido e soprattutto sul nucleo subtalamico hanno acquisito un ruolo sempre più importante. Con questi interventi possono essere migliorate anche le discinesie, le fluttuazioni e l'acinesia. Il loro uso deve essere considerato negli stadi tardivi della malattia, e l'indicazione all'intervento deve essere posta congiuntamente da un neurologo e da un neurochirurgo. È necessario tenere presente che i sintomi parkinsoniani che non rispondono (o non rispondono più) alla terapia dopaminergica non possono essere migliorati neanche da un intervento chirurgico. Anche i pazienti con gravi deficit cognitivi non dovrebbero essere operati. Non esiste ancora accordo sui vantaggi relativi degli interventi distruttivi o dell'impianto di un neurostimolatore.

4.3 Terapia adiuvante

Antidepressivi

Molti pazienti parkinsoniani necessitano di un trattamento farmacologico antidepressivo. In genere, gli antidepressivi triciclici, gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e della noradrenalina (NARI) non destano problemi. Gli SSRI portano in alcuni casi a un aumento della sintomatologia parkinsoniana e pertanto devono essere usati

sotto stretto controllo medico. La Moclobemide (un inibitore delle MAO-A) non può essere usata contemporaneamente alla selegilina.

Neurolettici atipici

La Clozapina è il neurolettico più efficace che possa essere usato nei pazienti parkinsoniani senza che si manifesti un aumento della sintomatologia extrapiramidale. Il farmaco viene impiegato soprattutto nel trattamento degli effetti collaterali psichiatrici dei farmaci dopaminergici. Esso dimostra inoltre una discreta efficacia contro il tremore e le discinesie. A causa del rischio di agranulocitosi devono essere effettuati controlli periodici del quadro ematologico.

In alternativa alla Clozapina può essere prescritta la Quetiapina. La sua potenza neurolettica è tuttavia inferiore; inoltre, il farmaco induce un aggravamento dei sintomi parkinsoniani in alcuni pazienti. Non sono necessari controlli periodici del quadro ematologico.

La Clozapina e la Quetiapina devono essere dosate con estrema cautela nei pazienti parkinsoniani. All'inizio della terapia con Clozapina si raccomanda in genere di somministrare una dose serale di 6,25 mg (un quarto di compressa da 25 mg). Nel trattamento con Quetiapina si raccomanda una dose iniziale serale pari a mezza compressa da 25 mg (le compresse non hanno linea di frattura e devono essere dimezzate da un'altra persona).

Gli altri neurolettici atipici determinano spesso un aumento della sintomatologia extrapiramidale e non dovrebbero essere prescritti.

Domperidone

L'indicazione principale del Domperidone (un antagonista periferico della dopamina) consiste nel trattamento temporaneo della nausea e del vomito all'inizio del trattamento dopaminergico. Con esso può essere inoltre trattata una eventuale ipotensione arteriosa.

Drug holiday

Il «drug holiday», un periodo di tempo di circa 2 settimane in cui gli antiparkinsoniani vengono sospesi del tutto o in gran parte, è obsoleto e pericoloso. Per i pazienti è fisicamente e psichicamente molto gravoso e l'eventuale effetto positivo ha in genere solo una breve durata.

Terapia riabilitativa

Con una terapia riabilitativa mirata (ambulatoriale o stazionaria; per es. fisioterapia, ergoterapia o logopedia) si possono migliorare l'autonomia e la qualità di vita del paziente.

Gli accertamenti domiciliari dell'ergoterapista possono rendere possibile un impiego razionale degli ausili.

5. Nome commerciale di farmaci importanti

amantadina	Amantadina solfato	PK-Merz®
	Amantadina cloridrato	Symmetrel®
anticolinergici	Biperidene	Akineton®
inibitori delle COMT	Entacapone	Comtan®
	Tolcapone	Tasmar®
agonisti dopaminergici	Bromocriptina	Parlodel®
	Cabergolina	Cabaser®
	Diidroergocriptina	Cripar®
	Lisuride	Dopergin®
	Pergolide	Permax®
	Pramipexolo	Sifrol®
	Ropinirolo	Requip®
antagonista della dopamina	Domperidone	Motilium®
L-Dopa + ID	L-Dopa + Benzerazide	Madopar® (preparato a rilascio controllato: Madopar DR®)
	L-Dopa + Carbidopa	Sinemet® (preparato a rilascio controllato: Sinemet CR®)
inibitori delle MAO-B	Selegilina	Jumexal®
		Regepar®
		Selecim®
		Selegilin-Helvepharm®
		Selegilin-Mepha®
neurolettici	Clozapina	Leponex®
	Quetiapina	Seroquel®