La terapia del morbo di Parkinson

Data 19 luglio 2015
Categoria neurologia

Una breve sintesi sul trattamento del morbo di Parkinson e sulle prospettive future.

Come è noto il morbo di Parkinson è una patologia relativamente frequente, seconda solo, in ambito neurologico, alla demenza di Alzheimer.

In genere la malattia inizia verso i 60 anni e tende progressivamente a peggiorare con l'età.

Dal punto di vista fisiopatologico il morbo di Parkinson è caratterizzato da una perdita dei neuroni dopaminergici presenti nella sostanza nigra. Questo comporta una riduzione dei livelli di dopamina con una alterazione dei segnali nervosi tra il nucleo striato, il pallido e il talamo. In pratica si verifica un prevalere dei segnali colinergici rispetto a quelli dopaminergici.

La conseguenza di questo meccanismo sono i sintomi motori della malattia caratterizzati da tremore a riposo, rigidità (che può essere messa in evidenza con la classica manovra della "ruota dentata"), alterazioni dell'equilibrio, bradicinesia (caratteristica marcia a piccoli passi), facies amimica.

Oltre ai sintomi motori possono essere presenti sintomi psichici (depressione, insonnia), alterazioni cognitive fino alla demenza, ipotensione posturale.

La terapia si avvale di diverse opzioni farmacologiche.

Anzitutto vanno ricordati la L-DOPA e gli agonisti dopaminergici. Il principio su cui si basa il loro utilizzo è quello di potenziare i segnali dopaminergici a livelli del nuclei della base.

La L-DOPA (levodopamina) costituisce il farmaco di riferimento per il trattamento del morbo di Parkinson; viene utilizzata in tutti gli stadi della malattia, di solito in associazione alla carbidopa. Quest'ultima inibisce o comunque riduce la degradazione della L-DOPA stessa in dopamina e questo permette di usare dosi minori del farmaco e di ridurre gli eventuali effetti collaterali.

Purtroppo il trattamento con L-DOPA può essere caratterizzato dal fenomeno ON-OFF: a periodi di effetto del farmaco si alternano periodi di mancato effetto caratterizzati da grave acinesia. Tali periodi possono essere corretti, almeno parzialmente, dalla apomorfina (vedi oltre).

Tra gli agonisti della dopamina ricordiamo il ropirinolo, il pramepixolo, la rotigotina. Questi farmaci hanno una durata d'azione più prolungata della L-DOPA. Il loro utilizzo può essere duplice: in associazione alla L-DOPA e, da soli, nelle prime fasi della malattia.
Infine, tra gli agonisti della dopamina, va ricordata l'apomorfina che si usa generalmente per il trattamento dei periodi OFF (vedi sopra).

Il tolcapone e l'entacapone sono farmaci che inibiscono la degradazione della L-DOPA bloccando la catecol-O-aminotransferasi (COMT). Di solito si usano in aggiunta alla L-DOPA nei casi in cui si sviluppa il fenomeno on-off.

La selegilina e la rasagilina rallentano il metabolismo della dopamina grazie ad una inibizione della monoamino-ossidasi tipo B (MAO-B) e si usano di solito in monoterapia nelle fasi iniziali del morbo di Parkinson.

Altri famci usati sono l'amantadina, che possiede diversi meccanismi d'azione, tra cui un'attività anticolinergica, e gli anticolinergici puri (triesifendile, biperidene, orfenadrina, benztropina).

Vi sono infine farmaci che vengono usati per i sintomi non motori del morbo di Parkinson. Spesso infatti la malattia comporta anche depressione (per la quale è indicato il pramepixolo), sintomi psicotici (per i quali vengono usati vari antipsicotici) e demenza (per la quale si usa di solito la rivastigmina qualora si tratti di forme non avanzate).

Uno studio randomizzato in aperto ha confrontato tra loro le varie opzioni farmacologiche per il trattamento del morbo di Parkinson. In particolare lo studio si è proposto di determinare quale sia la scelta iniziale preferibile. Si è evidenizato che quando si inizia la terapia con la L-DOPA si ottiene un beneficio persistente, anche se di entità molto piccola, rispetto a quando si inzia con terapie levodopa-sparing (dopaminoagonisti e inibitori della monoamino-ossidasi tipo B). Non si sono riscontrate invece differenze clinicamente rilevanti tra una terapia iniziale con dopaminoagonisti e inibitori della

monoamino-ossidasi tipo B.

La scelta della terapia dipende, comunque, da molti fattori come la gravità, l'età del paziente, gli effetti collaterali, ecc. ed è opportuno sia effettuata da medici specializzati nel trattamento di questa malattia perché richiede grande esperienza e competenza per minimizzare e ritardare la comparsa delle complicanze tardive della terapia come fluttuazioni e discinesie.

La gestione della terapia e l'adeguamento della stessa alla evoluzione del quadro clinico diventa progressivamente sempre più difficile e complessa perché con gli anni compare una risposta ridotta ai farmaci cui si associano i sintomi da trattamento cronico con L-dopa tra cui vanno ricordati i seguenti:
1. Wearing-off: la levodopa perde di efficacia in termini di tempo, vale a dire che passa sempre meno tempo dall'ultima assunzione prima che compaiono i sintomi della malattia
2. On-off: fenomeno già citato, in cui la risposta al farmaco diventa del tutto irregolare e si instaurano fluttuazioni motorie: a periodi di scarsa risposta al farmaco (off) si alternano periodo di efficacia (on) ma l'andamento è del tutto imprevedibile
3. Freezing: si assiste ad un vero e proprio arresto motorio, il movimento diventa come "congelato", di solito il fenomeno riguarda la marcia (il paziente sembra non riuscire a sollevare i piedi da terra)
4. Discinesie: compaiono movimenti involontari degli arti o del tronco.

Purtroppo nessuno dei trattamenti oggi disponibili è in grado di impedire la progressione della malattia.

Per questo sono in fase più o meno avanzata di studio farmaci alternativi.

Tra questi ricordiamo gli antagonisti dei recettori dell'adenosina A2A il cui blocco aumenta l'attività dopaminergica (istradefillina, preladenant, vipadenant, tozadenant, etc.).

Da ricordare anche la safinamide, un unibitore selettivo della MAO-B, e nuove formulazioni della L-DOPA associata alla carbidopa come la duodopa (che potrebbe migliorare anche i sintomi non motori del Parkinson) o formulazioni a rilascio prolungato o ancora formulazioni a rilascio duplice (immediato e prolungato).

E' stata sperimentata anche l'amantadina a rilascio prolungato che potrebbe essere efficace nel ridurre la discinesia L-DOPAindotta.

In fase sperimentale è anche il dipraglurant un antagonista selettivo dei recettori metabotropici del glutammato che giocano un ruolo importante nel controllo motorio. Il farmaco potrebbe essere utile nel ridurre la discinesia L-DOPA indotta.

Sono, infine, in fase di studio alcuni antagonisti dei recettori noradrenergici e il piglotazon, un antangonista della serotonina.

Oltre che sui farmaci la ricerca si sta concentrando sulla diagnosi precoce del morbo di Parkinson, nella speranza che il trattamento delle fasi ancora molto iniziali e paucisintomatiche possa in qualche modo rallentarne il decorso. Una strada promettente sembrerebbe l'individuazione di marker biologici della malattia (proteine - tau, beta-amiloide 1-42, neurofilamenti,etc.).

RenatoRossi

Bibliografia

1. PD MED Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. Lancet 2014 Sept 27; 384:1196-1205.