Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2009)

Heft: 96: Brennpunkt : was tun in späten Stadien? = Point chaud : que faire aux stades avancés? = Tema scottante : cosa fare negli stadi tardivi?

Artikel: Cosa fare negli stadi tardivi?

Autor: Rothweiler, Jörg

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-815562

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 15.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Cosa fare negli stadi tardivi?

Se il Parkinson, giunto ormai a uno stadio avanzato, non può più essere controllato con il trattamento convenzionale, oggigiorno esistono tre opzioni terapeutiche: l'apomorfina, la Duodopa e la stimolazione cerebrale profonda. Jörg Rothweiler

Nell'ambito della terapia farmacologica del Parkinson, il rimedio più efficace è tuttora rappresentato dalla levodopa (L-Dopa) in combinazione con un inibitore della decarbossilasi (Benserazid, Carbidopa): in effetti, essa mitiga efficacemente i sintomi predominanti nelle fasi precoci, quali la bradicinesia, la rigidità e il tremore. Tuttavia, la pur apprezzata L-Dopa – che solitamente è somministrata assieme ad altri medicamenti come gli inibitori della COMT o della MAO-B, i dopaminoagonisti o gli anticolinergici – presenta anche degli svantaggi. A dipendenza della durata e della gravità della malattia, del dosaggio del farmaco e dell'esistenza di altre patologie, la L-Dopa somministrata per via orale può provocare complicazioni motorie quali ad esempio discinesie, freezing e fluttuazioni (fenomeni on/off). Di regola, questi effetti secondari indotti dai farmaci compaiono solo dopo diversi anni. In tal caso, sono sovente accompagnati da altre complicazioni dovute alla progressione della malattia (vedi tab. 1). Alcuni studi dimostrano però che gli effetti secondari, chiamati anche «sindrome da trattamento cronico con L-Dopa», possono manifestarsi già dopo soli due anni di terapia.

A cos'è dovuta la sindrome da trattamento cronico con L-Dopa?

Nelle persone sane, di norma la concentrazione di dopamina libera nello striato è piuttosto stabile. Poiché nel Parkinson il numero di sinapsi dopaminergiche diminuisce, i neuroni intensificano la loro attività al fine di mantenere una stimolazione continua dei recettori della dopamina. Se la quantità di sinapsi dopaminergiche degenerate è eccessiva, questo meccanismo endogeno di compensazione della carenza di dopamina viene meno: la dopamina deve allora essere fornita artificialmente sotto forma di L-Dopa, dalla quale nel cervello si produce dopamina.

Ma c'è un problema: la somministrazione orale di L-Dopa è una terapia discontinua, ragion per cui il livello plasmatico del farmaco, e quindi anche la concentrazione di dopamina libera nello striato, aumenta e diminuisce. L'intensità delle oscillazioni è influenzata soprattutto dalla breve emivita della L-Dopa, ma anche dalla ridotta motilità gastrointestinale (svuotamento irregolare dello stomaco) riscontrata nel Parkinson e dall'interazione tra la L-Dopa e il cibo, oppure con altri medicamenti. Il problema è ulteriormente rafforzato dalla minore capacità dei neuroni di assorbire la dopamina in eccesso. In seguito alle oscillazioni, i recettori della dopamina reagiscono con crescente sensibilità, mentre lo sviluppo di una tolleranza alla L-Dopa richiede un costante aumento delle dosi.

Risultato fatale: maggiore è la durata del trattamento, più la «finestra di efficacia terapeutica» della L-Dopa si restringe, e più aumentano gli effetti secondari cagionati dalla stimolazione discontinua dei terminali sinaptici dopaminergici.

Le terapie continue, come la pompa per Duodopa, consentono di curare molto meglio le complicazioni motorie in caso di Parkinson avanzato rispetto ai farmaci convenzionali (pastiglie).

Foto: Solvay Pharma AG

Questo è un effetto della terapia orale con L-Dopa che non si manifesta necessariamente, però è assai frequente. Ma soprattutto è un effetto che comporta conseguenze gravi per i malati e i loro congiunti. I pazienti colpiti dalla sindrome da trattamento cronico con L-Dopa lamentano fasi sempre più brevi di buona mobilità, unite a problemi cognitivi, disturbi del sistema nervoso autonomo e frequenti sbalzi d'umore. La somma di questi problemi induce i malati a ritirarsi dalla vita sociale e sfocia in una diminuzione della qualità di vita e in tensioni nell'ambiente familiare che non di rado portano al ricovero in una casa di cura.

Le opzioni terapeutiche per la fase tardiva della malattia

La varietà delle complicazioni motorie, psichiche e autonome che possono insorgere nel Parkinson avanzato (tab. 1) restringe il ventaglio di opzioni terapeutiche e impone una terapia «su misura» per ciascun paziente. Per il 2% scarso di pazienti il cui Parkinson in fase avanzata non può più essere controllato adeguatamente con il trattamento abituale, esistono tre opzioni: l'apomorfina, la Duodopa (ambedue somministrate mediante una pompa) e la stimolazione cerebrale profonda. Ognuna di queste terapie presenta vantaggi e svantaggi (tab. 2). Esse sono accomunate dall'approccio di principio: a differenza della terapia orale discontinua, esse si fondano su un'efficacia continua e sulla massima costanza possibile del livello plasmatico dei farmaci.

Variante 1: stimolazione cerebrale profonda

Alla luce di quanto detto finora, si direbbe che la stimolazione cerebrale profonda (SCP o pacemaker cerebrale, ill. 1) rappresenti la scelta migliore, visto che non si tratta di una terapia medicamentosa. Ma ciò che sembra logico a prima vista, non appare più tale a un esame più attento: in effetti, di norma i pazienti non possono fare a meno di una terapia accompagnatoria (orale) nemmeno dopo l'impianto di un pacemaker cerebrale. Inoltre, possono sottoporsi all'intervento solo i pazienti che non hanno problemi psichici (demenza, depressione, ecc.) e sono in buone condizioni fisiche. Non sono idonei all'intervento neppure i malati con pronunciati sintomi assiali (disturbi del linguaggio, turbe dell'equilibrio con cadute).

La SCP è un'opzione nei casi in cui in primo piano vi sono il tremore, le fluttuazioni motorie e le discinesie. Vari studi clinici e l'analisi di dati selezionati riguardanti i circa 40 000 pazienti sottoposti a SCP a livello mondiale dimostrano che la SCP associata alla L-Dopa è in grado di mitigare questi tre sintomi. In uno studio condotto su 96 pazienti, i sintomi associati alle fasi off sono diminuiti del 51%, mentre le fasi on sono rimaste costanti.

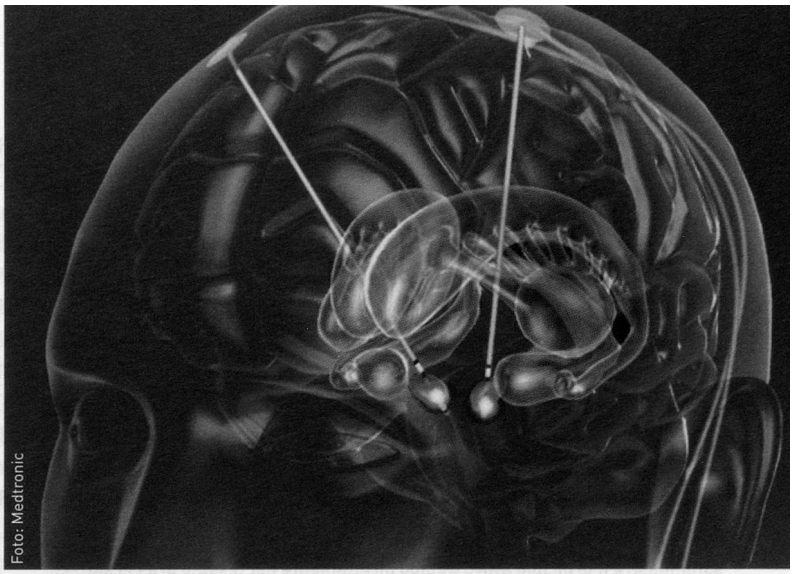

Illustrazione 1: nella stimolazione cerebrale profonda (SCP, DBS, pacemaker cerebrale) si impiantano nel nucleo subtalamico sottilissimi elettrodi di stimolazione.

D'altro canto, va tenuto conto del fatto che la SCP richiede un intervento chirurgico i cui effetti psichici a lungo termine (paure, ipomanie, depressioni, accresciuto rischio di suicidio) sono difficili da valutare. Inoltre la SCP può essere all'origine di effetti secondari quali ridotta capacità di fonazione, alterazioni della marcia o una maggiore propensione alle cadute.

Stando a vari studi, questi svantaggi della SCP sono strettamente correlati all'età dei pazienti: per questa ragione, la SCP è un'opzione soprattutto per i malati di meno di 65 anni. Secondo uno studio con 156 pazienti, specialmente ai soggetti più giovani e soprattutto in presenza di gravi discinesie la SCP può donare più qualità di vita di quanto lo possa fare una terapia medicamentosa ottimamente calibrata. Ovviamente la ricerca compie continui progressi anche nel campo della SCP (vedi anche PARKINSON 94/2009). Ciò nonostante, per ora essa è indicata solo per una cerchia molto ristretta di pazienti parkinsoniani, ed è evidente che giova nettamente di più ai giovani che agli ultrasettantenni.

Variante 2: l'infusione sottocutanea di apomorfina

Fino a pochi anni fa, l'agonista della dopamina apomorfina rappresentava l'unica possibilità di offrire una terapia medicamentosa continua contro il Parkinson. Il principio attivo liquido viene somministrato per via sottocutanea mediante una piccola pompa. La gestione del sistema è semplice: la micropompa, che trova posto in una tasca, è collegata tramite un sottile catetere a un ago finissimo lungo 6 – 10 mm che viene inserito sottopelle e fissato con del nastro adesivo (ill. 2, pagina 40). Come dimostrano diversi studi, l'infusione continua di apomorfina consente di ridurre del 50 – 60% i periodi off durante il giorno. Con l'apomorfina si ottengono spesso buoni risultati anche in caso di discinesie. Di regola essa non peggiora le depressioni, però può cagionare problemi psichici e cognitivi. ➤➤

Tabella 1: complicazioni tardive nel Parkinson

Complicazioni motorie	▪ fluttuazioni ▪ discinesie ▪ sintomi resistenti alla L-Dopa
Complicazioni psichiche	▪ problemi cognitivi, demenza ▪ psicosi esogena ▪ (depressione)
Complicazioni autonome (non motorie)	▪ ipotensione ortostatica ▪ disturbi della termoregolazione ▪ disfunzione autonoma ▪ dolori ▪ disturbi del sonno

Fonte: Thieme Drug Report 4/2009

Tabella 2: criteri di selezione per la terapia

	SCP	Apomorfina	Duodopa
demenza lieve	no	evtl.	sì
demenza grave	no	no	no
psicosi grave	no	evtl.	evtl.
depressioni, paure	no	sì	sì
tremore farmaco-resistente	sì	no	no
mancanza di sostegno sociale	evtl.	no	no
paz. di età superiore ai 70 anni	no	sì	sì
paz. desidera essere indipendente	sì	evtl.	evtl.

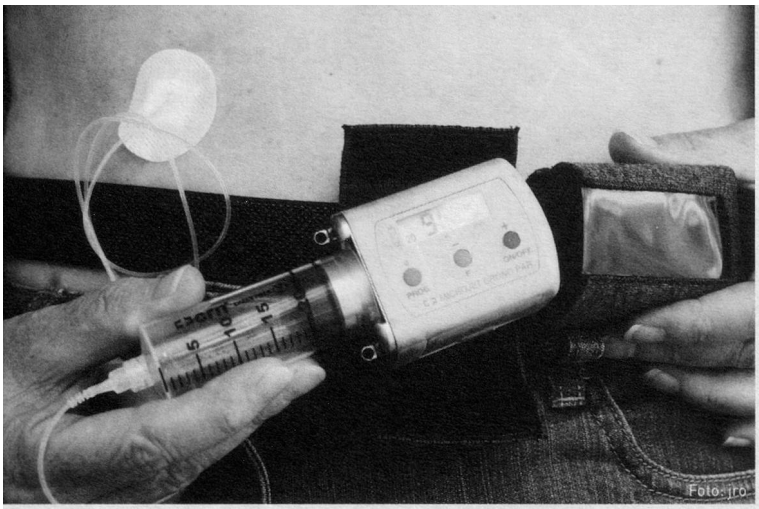

Illustrazione 2: nell'infusione sottocutanea di apomorfina, una micropompa somministra il principio attivo liquido direttamente nel tessuto grasso sottocutaneo attraverso un ago sottilissimo

Il principale svantaggio della terapia con apomorfina risiede nelle reazioni cutanee, che possono essere anche forti. Nei punti d'iniezione si possono formare dei noduli, mentre il tessuto grasso sottocutaneo si indurisce. Queste reazioni cutanee possono ripercuotersi sfavorevolmente sull'efficacia (assorbimento insufficiente del principio attivo). In molti casi, la terapia infusionale deve essere conclusa già dopo uno o due anni. Secondo svantaggio dell'infusione di apomorfina: come la SCP, essa deve comunque essere accompagnata da una medicazione (orale). Soprattutto in caso di Parkinson avanzato, quest'ultima è spesso molto complessa e costringe i pazienti a organizzare la loro vita scrupolosamente in funzione degli orari di assunzione dei farmaci. A ciò si aggiunge il fatto che la manipolazione piuttosto complicata della pompa può mettere in difficoltà i pazienti o i familiari che li curano.
Anche la regolamentazione dei costi della terapia con apomorfina risulta problematica per i pazienti: la pompa e tutto il materiale di consumo necessario sono rimborsati dalla cassa malati, ma il farmaco stesso non sottostà all'obbligo di prestazione. Tuttavia la maggior parte delle casse è disposta ad assumere i costi se le viene sottoposta la relativa domanda.

Variante 3: infusione duodenale di Duodopa

Da circa cinque anni, nel nostro Paese è offerta anche la possibilità di un'infusione continua di Duodopa. Il principio attivo sotto forma di gel (miscela di L-Dopa e di Carbidopa, inibitore della decarbossilasi) viene somministrato mediante un sondino direttamente nel duodeno, ossia esattamente nel punto nel quale esso viene assorbito dal corpo. Ciò consente di aggirare il problema della scarsa motilità gastrointestinale riscontrato nel Parkinson.
Per stabilire se la Duodopa rappresenta una terapia efficace per un determinato paziente, dapprima si posa un sondino naso-duodenale mediante il quale si somministra il medicamento. Se questo test – durante il quale la dose di Duodopa viene gradualmente aumentata fino a raggiungere il dosaggio ottimale dal profilo dell'efficacia – ha esito positivo, si effettua un piccolo intervento per posare la sonda definitiva (cosiddetta sonda PEG), spingendola nel duodeno attraverso la parete addominale e lo stomaco.
In Europa attualmente vive soltanto un migliaio di pazienti trattati con Duodopa, e appena 13 di essi abitano in Svizzera. Motivo: in Svizzera (contrariamente all'area UE!) la Duodopa non è rimborsata dalle casse, e la terapia è molto costosa (circa 75 000 franchi all'anno per paziente). Vi sono però casse che assumono questi costi – totalmente o in parte – per chi ne fa domanda.
L'ottima efficacia della terapia con Duodopa contro le oscillazioni della concentrazione plasmatica di L-Dopa è indiscussa. Uno studio ha dimostrato che durante la terapia con Duodopa le oscillazioni diminuiscono fino al 47% rispetto alla terapia orale con L-Dopa. L'effetto dell'infusione continua di Duodopa è altrettanto buono anche in caso di forti fluttuazioni motorie e di discinesie. Stando a uno studio, la Duodopa permette di ridurre fino all'80% le fasi off, il che influisce positivamente anche su sintomi non motori quali i disturbi del sonno, i problemi vescicali e digestivi, ecc. Ciò accade da un canto perché questi problemi compaiono prevalentemente durante le fasi off, e dall'altro canto perché i pazienti trattati con Duodopa sono più mobili e attivi.
Tra l'altro, la terapia con Duodopa – a differenza della SCP – è idonea anche ai pazienti più anziani. Vantaggi rispetto all'infusione di apomorfina: non si possono manifestare irritazioni cutanee e la Duodopa può quasi sempre essere utilizzata come monoterapia, ovvero senza medicazione accompagnatoria. La Duodopa ha altresì il vantaggio di non esplicare effetti negativi sulla psiche e sulle capacità cognitive dei malati. Secondo uno studio, con l'infusione continua di Duodopa i sintomi non motori hanno potuto essere migliorati fino al 55%.
Tuttavia, anche la terapia con Duodopa ha degli svantaggi. La pompa è relativamente grande e pesante (500 grammi), e la sonda inserita nel duodeno la rende impegnativa dal punto di vista tecnico e delle cure: essa può infatti ostruirsi o rompersi, oppure scivolare all'interno del corpo. Per questa ragione, tanto la pompa quanto la sonda devono essere controllate regolarmente, il che richiede personale specializzato appositamente formato. E va da sé che anche i care giver devono essere accuratamente istruiti.

Conclusione: la terapia deve essere scelta caso per caso

Per una parte dei pazienti con Parkinson avanzato affetti da gravi complicazioni motorie che rispondono ancora alla L-Dopa, attualmente l'apomorfina, la Duodopa e la stimolazione cerebrale profonda offrono tre valide opzioni. La scelta di quella migliore per ogni singolo caso deve essere soppesata scrupolosamente in stretta collaborazione con gli specialisti. La terapia con cellule staminali e altri approcci trapiantistici nei quali molti ripongono grandi speranze si trovano purtroppo ancora nella fase sperimentale dello sviluppo, e stando allo stato attuale delle conoscenze non possono essere impiegati al di fuori della ricerca clinica. ■

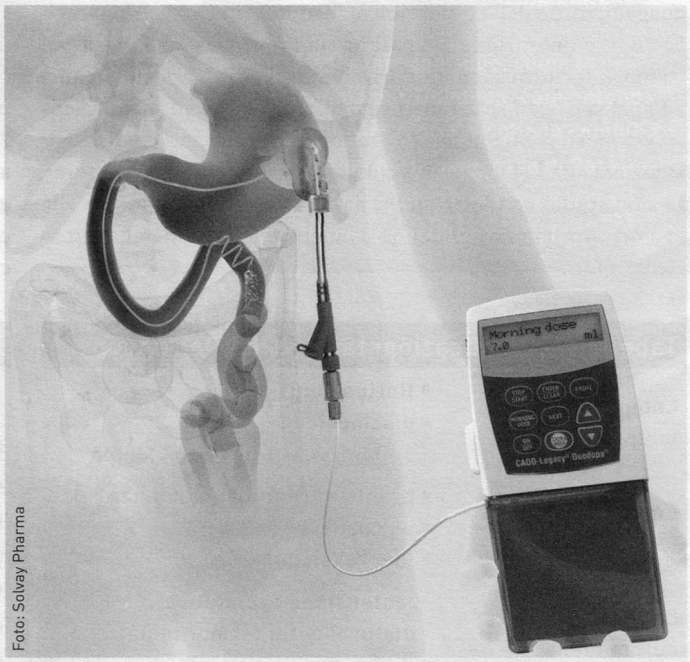

Illustrazione 3: nell'infusione duodenale di Duodopa, il principio attivo viene somministrato direttamente nel duodeno tramite un sondino.