

MALATTIA di PARKINSON e TERAPIA con LEVODOPA

Cosa fare quando finisce la luna di miele?

A cura di **Prof. Alessandro Tessitore**

Dipartimento di Scienze mediche
e Chirurgiche avanzate,
Università degli Studi della Campania
Luigi Vanvitelli, Napoli



INQUADRAMENTO CLINICO DEL PAZIENTE CON FLUTTUAZIONI DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA CON LEVODOPA

La malattia di Parkinson è una condizione neurodegenerativa per la quale non esistono ancora trattamenti in grado di modificare il decorso di malattia, per cui l'attuale gestione clinica si basa principalmente sul controllo della sintomatologia mediante l'uso di farmaci. Il cardine del trattamento farmacologico è tuttora rappresentato dalla levodopa. Tuttavia, con il progredire della malattia gli effetti della levodopa diventano meno costanti durante la giornata: i periodi

di beneficio clinico si riducono, mentre la latenza nella comparsa dell'effetto può allungarsi, finché diventa clinicamente evidente l'alternanza di periodi di benessere ad altri in cui ricompare la sintomatologia, arrivando alla fine della cosiddetta fase della "luna di miele". Le cause della comparsa delle fluttuazioni sono molteplici e non ancora completamente chiarite, ma sicuramente sono legate alla farmacocinetica della levodopa e al progressivo depauperamento neuronale che riduce la capacità di immagazzinamento della dopamina nel sistema nervoso centrale, determinando una dipendenza dello stimolo dopaminergico dalla levodopa esogena, che di per sé, in realtà, è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica solo in una piccola percentuale pur se associata a inibitori delle decarbossilasi (DDC) periferiche (1, 2). Si stima che circa il 50% dei pazienti possa sviluppare fluttuazioni motorie e non motorie entro 3 anni dall'inizio del trattamento con levodopa (3), anche se i primi sintomi possono comparire molto prima, anche dopo pochi mesi dall'inizio del trattamento farmacologico (2), ed è compito del neurologo identificarli precocemente per poter rimodulare la terapia. Va ricordato che spesso il paziente non correla i sintomi iniziali di fluttuazione con l'attenuarsi dell'efficacia della terapia, e che quindi il neurologo deve ricercare attivamente questi sintomi tramite domande specifiche al paziente e/o al caregiver. Va inoltre ricordato che nei pazienti trattati

in maniera subottimale il passaggio fra il periodo di benessere e la ricomparsa dei sintomi potrebbe essere meno evidente.

PRINCIPALI SINTOMI MOTORI E NON-MOTORI IN FASE INIZIALE DI FLUTTUAZIONE

È importante evidenziare come le fluttuazioni motorie si possano presentare con modalità differenti da paziente a paziente, o anche nello stesso paziente nell'arco della giornata. Da un punto di vista temporale, la ricomparsa dei sintomi parkinsoniani si può presentare (2, 3):

- al risveglio (acinesia mattutina) o di notte (acinesia notturna), in quanto nel periodo notturno il paziente non ha assunto levodopa
- durante le ore di veglia, prima della somministrazione della dose successiva di levodopa (effetto di fine dose o "wearing-off"). Generalmente in fase iniziale di fluttuazione è abbastanza prevedibile, ma può anche presentarsi in maniera improvvisa (off improvviso).
- dopo i pasti principali, a causa di un rallentamento nello svuotamento gastrico, che ritarda l'assorbimento e quindi l'effetto della dose di levodopa (on ritardato).

Dal punto di vista della sintomatologia, i principali sintomi motori e non-motori da considerare per fare diagnosi di fluttuazioni sono riassunti in **TABELLA 1** (4). Fra questi, in generale, i più frequenti sono: rigidità mattutina, stanchezza, ansia o depressione, disturbi addominali e disturbi del sonno. Dal punto di vista pratico, se il clinico, come spesso accade, non ha a disposizione abbastanza tempo durante le visite ambulatoriali per utilizzare i questionari per fare diagnosi di fluttuazione, come il WOQ-19, può avviare a questa difficoltà

utilizzando alcune semplici domande, per esempio (5):

- "Si sente uguale nell'arco di tutta la giornata, oppure le sue capacità di movimento cambiano?"
- "Si sente un po' diverso poco prima o poco dopo l'assunzione della levodopa?"
- "Di notte, riesce a spostare le lenzuola e a muoversi nel letto?"
- "Avverte delle contrazioni dolorose, in particolare al mattino?"
- "Si sente, durante la giornata, un po' ansioso o affaticato?"

COMT INIBITORI E OPICAPONE

Le strategie più utilizzate per controllare le fluttuazioni, prima di ricorrere alle terapie invasive, sono l'incremento della frequenza e/o delle dosi di levodopa e l'aggiunta di altri farmaci orali come i dopamino-agonisti (DA), gli inibitori delle monoamino-ossidasi (iMAO) e gli inibitori della catecol-O-metil transferasi (iCOMT) (1, 2). L'obiettivo di tutte queste strategie è cercare di stabilizzare lo stimolo dopaminergico, ma mentre gli iMAO e i DA agiscono a livello centrale, rispettivamente riducendo il catabolismo della dopamina e stimolando direttamente i recettori dopaminergici post-sinaptici, gli iCOMT agiscono "a monte" del problema riducendo il metabolismo periferico della levodopa ed aumentandone l'emivita (1). È infatti opportuno ricordare che l'associazione della levodopa ad un inibitore delle DDC blocca una via enzimatica, ma lascia scoperta quella della COMT, che quindi converte la maggior parte della levodopa a 3-O-metildopa. L'aggiunta di un iCOMT alle associazioni di levodopa/DDC aiuta a mantenere più costante il flusso di levodopa in grado di superare la barriera emato-encefalica (2). Fra gli iCOMT, opicapone è un inibitore di terza generazione ed ha mostrato un'inibizione COMT più duratura rispetto ai suoi predecessori (6). La lunga attività inibitoria di opicapone permette di ridurre l'oscillazione dei livelli plasmatici di levodopa, grazie alla riduzione delle concentrazioni minime senza aumentare significativamente la concentrazione massima (7). Da un punto di vista clinico, il prolungato effetto inibitorio sulle COMT si traduce in una riduzione delle fluttuazioni motorie e del tempo in OFF, senza un incremento significativo delle discinesie (7, 8) (**FIGURA 1**). Inoltre, l'efficacia di opicapone nel prolungare l'emivita della levodopa permette di mantenere dei livelli minimi di levodopa anche di notte e al mattino, migliorando il sonno e la rigidità mattutina: gli studi clinici hanno infatti dimostrato che i pazien-

FIGURA 1 Valutazione della riduzione del tempo in OFF nello studio ADOPTION

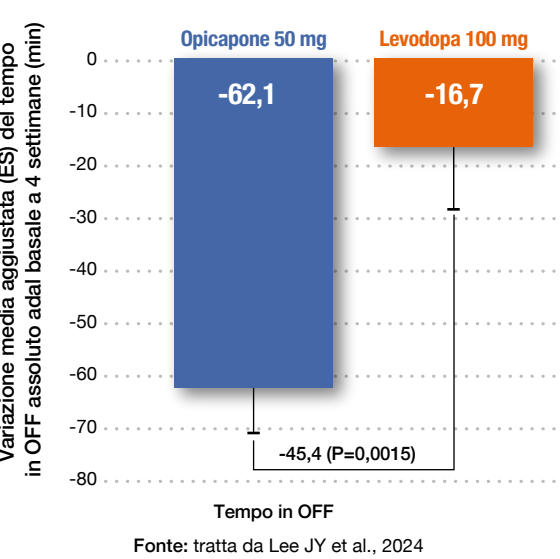
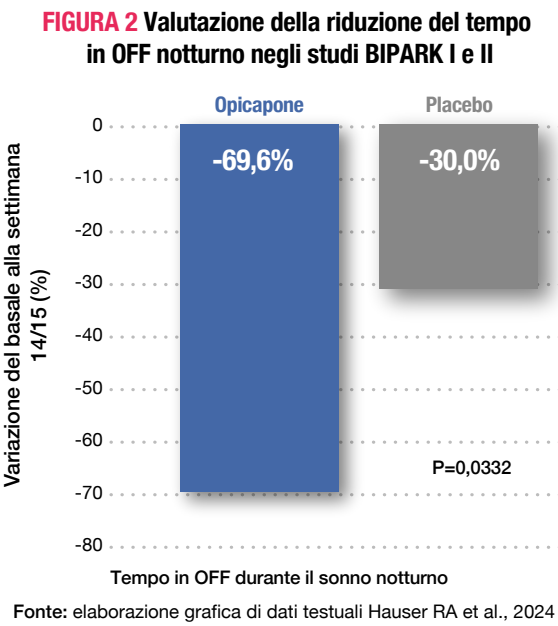


TABELLA 1 Sintomi da considerare per diagnosticare le fluttuazioni motorie e non-motorie

Sintomi motori associati al wearing-off	Sintomi non-motori associati al wearing-off
Tremori	Ansia
Rallentamento di prima mattina o di notte	Alterazioni dell'umore
Movimenti rallentati	Intorpidimento
Rigidità nel pomeriggio, di prima mattina o di notte	Mente offuscata/rallentata
Difficoltà nell'alzarsi dalla sedia	Fastidio addominale
Debolezza	Fastidio toracico
Problemi dell'equilibrio	Intolleranza al caldo/freddo
Ridotta manualità	Dolore
Difficoltà nella deglutizione	Attacchi di panico
Crampi muscolari di prima mattina ai piedi o alle gambe	Sudorazioni
Difficoltà nel parlare	Difficoltà vescicali
	Stanchezza

Fonte: elaborazione grafica da Stacy M et al., 2006

ti in terapia con opicapone presentavano una riduzione del tempo in OFF notturno e dell'acinesia al risveglio, rispetto ai pazienti di controllo che assumevano la terapia standard (7, 9) (FIGURA 2). Dal punto di vista del paziente, la riduzione delle fluttuazioni durante il giorno e la notte può portare ad un miglioramento complessivo della qualità di vita, come si evince nei trial clinici e negli studi di real-life dove i pazienti e i clinici hanno valutato generalmente migliorato lo stato globale clinico dopo l'introduzione di opicapone (8, 10). Infine, è da sottolineare che, sebbene gli studi clinici abbiano mostrato un'efficacia di opicapone sia nelle fluttuazioni di recente insorgenza che in quelle diagnostiche da molti anni, gli studi più recenti hanno suggerito che un uso nel paziente in fase meno tardiva di malattia ne possa migliorare l'efficacia,



ma soprattutto la tollerabilità (11, 12), fattore da non sottovalutare per migliorare la compliance e il mantenimento a lungo termine del trattamento. A tal riguardo, è interessante citare un recente studio di real-life condotto in Italia, nel quale le

due variabili maggiormente associate all'interruzione del trattamento con opicapone sono state la durata delle fluttuazioni e lo stadio di malattia alla scala Hoehn&Yahr (13).

CONCLUSIONI

Il neurologo ha a disposizione dei validi e semplici strumenti per identificare e trattare le fluttuazioni, ed è quindi ragionevole affrontare questa problematica fin dall'esordio, per migliorare la gestione terapeutica e la qualità di vita del paziente. I tempi e le modalità della nuova terapia vanno comunque valutati per ciascun paziente in base a diversi fattori, come ad esempio, la gravità dei sintomi motori e non-motori, la tollerabilità ai farmaci, lo stile di vita, la compliance al nuovo regime e l'impatto psicologico del cambio di terapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lees A et al. Expert Rev Neurother 2023; 23:15-24
- 2) Masood N et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2023; 19: 247-266
- 3) Chaudhuri KR et al. Mov Disord 2018; 33: 909-919
- 4) Stacy M et al. Clin Neuropharmacol 2006; 29:312-321
- 5) Stocchi F et al. EMJ Neurol 2021; 9: 24-33
- 6) Rocha JF et al. Br J Clin Pharmacol 2013; 76:763-775
- 7) Ferreira JJ et al. Mov Disord. 2022; 37: 2272-2283
- 8) Lee JY et al. Mov Disord Clin Pract 2024 ;11: 655-665
- 9) Hauser RA et al. Parkinsonism Relat Disord 2024 Jun;123: 106971
- 10) Reichmann H et al. Transl Neurodegener 2020; 9: 9
- 11) Rocha JF et al. Front Neurol 2021 Nov 5: 12: 754016
- 12) Rocha JF et al. Front Neurol 2022 Aug 23: 13: 994114
- 13) Bacchin R et al. Drugs Real World Outcomes 2024 Jul 2. Online ahead of print.