

Direttive per il trattamento della Malattia di Parkinson

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

Quattro anni fa il nostro gruppo di lavoro ha pubblicato la prima revisione³ delle linee guida per il trattamento dei pazienti parkinsoniani, redatte originariamente nel 1998⁴. Alla luce delle nuove conoscenze ci è sembrato necessario operare questa seconda revisione. Il trattamento della sindrome parkinsoniana idiopatica (M. di Parkinson) è diventato negli ultimi anni sempre più complesso. Da una parte si sono resi disponibili numerosi nuovi approcci terapeutici, sia farmacologici che chirurgici, dall'altra abbiamo accumulato più di 30 anni di esperienza con il trattamento con levodopa. È stato dimostrato che le complicazioni della terapia cronica possono essere ridotte da un'oculata scelta iniziale dei farmaci. Nelle fasi avanzate della malattia veniamo confrontati sempre più spesso – in relazione all'aumentata aspettativa di vita dei pazienti, ma anche alla disponibilità di misure efficienti per controllare i sintomi motori – con sintomi non riconducibili al deficit striatale di dopamina. Un trattamento competente dei pazienti parkinsoniani non può non prendere in considerazione questi problemi, di solito definiti come «sintomi non motori della malattia parkinsoniana».

Poiché il momento d'inizio o attuazione dei singoli provvedimenti e la posologia dei diversi farmaci variano considerevolmente da un paziente all'altro, sarà 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 delle misure neuroprotettive nel rallentare la progressione della malattia non sono accertati. Si può dunque dilazionare l'inizio del trattamento farmacologico finché l'invalidità del paziente non renda necessario un trattamento sintomatico. In questo stadio si dovrebbe evitare di prescrivere levodopa.

L'ipotesi che amantadina, agonisti dopaminergici, rasagilina, selegilina, coenzima Q10, vitamina E – ma anche la levodopa e numerose altre sostanze – esercitino un effetto neuroprotettivo non è stata finora convalidata. Qualora in futuro venisse dimostrato l'effetto neuroprotettivo di una o più sostanze, si dovrebbe consigliare nel paragrafo 1.2 di iniziare il trattamento al più presto.

1.2 Pazienti che necessitano un trattamento sintomatico

Il *momento d'inizio* di un trattamento sintomatico viene determinato in primo luogo dal grado di sofferenza del paziente. D'altra parte, non è consigliabile dilazionare troppo l'inizio della terapia nella speranza di prevenire le complicazioni del trattamento cronico. L'attesa eccessiva può depri-

Corrispondenza:
Prof. Dr. med. H. P. Ludin
Neurologie FMH
Kräyigenweg 85
CH-3074 Muri b. Bern
e-mail: hans.p.ludin@hin.ch

- 1 H. P. Ludin, Muri (Berna); F. Baronti, Tschugg; P. Burkhard, Ginevra; P. Fuhr, Basilea; J. Ghika, Sion; C. Staedler, Lugano; M. Sturzenegger, Berna; F. Vingerhoets e H. Russmann, Losanna; D. Waldvogel, Lucerna/Zurigo.
- 2 Il gruppo di lavoro ringrazia le ditte Lundbeck (Schweiz) AG, Glattbrugg, e UCB-Pharma AG, Bulle, per il sostegno.
- 3 Gruppo di lavoro della Commissione Terapeutica della Società Svizzera di Neurologia (SSN). Direttive per il trattamento della Malattia di Parkinson. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2004;155:79–83.
- 4 Groupe de travail de la Commission de thérapie de la Société Suisse de Neurologie (SSN). *Recommandations pour le traitement de la maladie de Parkinson.* *Bull Méd Suisses.* 1998;79:425–7.

vare i pazienti della cosiddetta «luna di miele» quando, nelle fasi precoci della malattia, si ottengono i risultati migliori. Inoltre le complicazioni a lungo termine dipendono anche dallo stadio della malattia e possono quindi svilupparsi più precocemente qualora si attenda a lungo prima di iniziare il trattamento. Anche alcuni studi suggeriscono che i pazienti in cui la terapia venga iniziata precocemente possano essere avvantaggiati rispetto a quelli in cui l'inizio del trattamento sia dilazionato.

Prima di iniziare un trattamento con levodopa o agonisti dopaminergici possono essere prescritti l'amantadina o un inibitore delle MAO-B (rasagilina, selegilina), che possiedono un chiaro effetto sintomatico.

L'aumento del dosaggio della levodopa e degli agonisti dopaminergici deve essere sempre graduale. È necessario tenere presente che (soprattutto nel caso degli agonisti dopaminergici) un effetto clinicamente significativo compare a volte solo 1–2 mesi dopo l'inizio del trattamento. Non esistono dosaggi standard di levodopa o agonisti dopaminergici; il dosaggio ottimale deve essere determinato individualmente in base all'efficacia clinica e ad eventuali effetti collaterali. In caso di effetti collaterali gastrointestinali o ipotensione ortostatica si può somministrare contemporaneamente domperidone (vedi oltre) per un periodo di tempo limitato.

La levodopa viene sempre somministrata insieme ad un inibitore delle decarbossilasi periferiche (benzerazide o carbidopa). Non è (ancora) consentito aggiungere a questa combinazione – nel trattamento iniziale della malattia – un inibitore delle COMT (entacapone, tolcapone).

1.2.1 Pazienti anziani con sindrome psico-organica e/o multimorbilità

levodopa + inibitori delle decarbossilasi (ID)

La semplicità di questo schema di trattamento lo rende probabilmente più affidabile in questi pazienti rispetto a quello descritto nel paragrafo 1.2.2. Inoltre, esso tiene conto della maggiore incidenza di effetti collaterali psichici e sistemici nel trattamento con agonisti dopaminergici rispetto alla terapia con levodopa.

1.2.2 Pazienti più giovani

a) agonista dopaminergico

Diversi studi hanno mostrato una minore incidenza di problemi a lungo termine (discinesie) in pazienti in cui il trattamento era stato iniziato con agonisti dopaminergici; la possibilità di dilazionare la comparsa delle fluttuazioni motorie mediante un trattamento precoce con questi farmaci non è stata invece ancora comprovata.

I moderni agonisti dopaminergici permettono di raggiungere anche in monoterapia un buon controllo sintomatico durante

le fasi precoci della malattia (stadi I–III della scala di Hoehn e Yahr). Nella scelta dell'agonista va sempre tenuto conto dei possibili effetti collaterali: a causa del rischio a lungo termine di complicazioni fibrotiche la scelta cade di solito sui farmaci non ergolinici.

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

b) levodopa + inibitori delle decarbossilasi (ID)

L'opportunità di somministrare fin dall'inizio preparati a rilascio controllato è ancora controversa. Teoricamente si può in tal modo ridurre la pulsilità della terapia con levodopa, ritenuta in parte responsabile delle complicazioni del trattamento cronico. 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 levodopa.

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 fin dal suo inizio è estremamente rara nella M. di Parkinson. Si parla d'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 Levodopa + ID (a rilascio non controllato). In questo caso si deve riconsiderare la diagnosi.

3 Trattamento dei problemi a lungo termine

Nel corso del trattamento cronico possono manifestarsi problemi direttamente correlati al trattamento dopaminergico, ma compare anche un numero crescente di disturbi (di solito non motori) che non sono riconducibili al deficit di dopamina. Questi ultimi verranno descritti nel paragrafo 4.

Con la comparsa 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 levodopa + ID e, in misura ridotta, con agonisti dopaminergici, la maggior parte dei pazienti affetti da

M. di Parkinson manifesta discinesie e/o distonie di entità assai variabile.

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

Una terapia addizionale con amantadina o clozapina può contribuire ad arginare le discinesie e le distonie. In casi molto gravi si può prendere in considerazione un intervento neurochirurgico in stereotassia.

Distonie dolorose possono essere contrastate con preparazioni di levodopa ad azione rapida o, ancor meglio, con boli di apomorfina. In caso di distonie farmaco-resistenti – soprattutto se 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 in seguito fortemente accentuate dalla terapia cronica.

Non si conoscono trattamenti farmacologici efficaci degli episodi di «freezing» (blocchi motori ripetuti della durata di pochi secondi). Per il loro superamento possono essere utili semplici strategie (ad es. contare ritmicamente o sollevare i piedi come nel salire le scale).

Nel tentativo di compensare la riduzione della durata d'azione delle singole dosi di farmaco possono essere utilizzati preparati di levodopa + ID a rilascio controllato, inibitori delle COMT, agonisti dopaminergici a lunga emivita o la rasagilina. Ciononostante, un aumento graduale del numero delle somministrazioni giornaliere si rende spesso necessario. Inoltre va tenuto conto del fatto che l'assorbimento dei preparati a rilascio controllato può essere meno affidabile.

Una volta esaurite le possibilità di controllare le fluttuazioni tramite la terapia orale, si può considerare l'infusione sottocutanea continua di apomorfina mediante una pompa elettronica. Fluttuazioni a carattere invalidizzante e resistenti alla terapia possono essere trattate tramite la somministrazione intraduodenale di levodopa + ID o con interventi neurochirurgici in stereotassia.

Fasi «off» isolate possono essere trattate con un preparato a base di levodopa + ID ad azione

rapida da sciogliere in acqua oppure, in modo più affidabile, con boli di apomorfina.

3.3 Effetti collaterali neuropsichiatrici della terapia

Stati confusionali e allucinazioni (quasi esclusivamente visive) si manifestano abbastanza spesso, soprattutto nelle fasi 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 uno o due anni dall'esordio dei sintomi suggeriscono la diagnosi di «Lewy-Body Disease».

Dal momento che i disturbi insorgono prevalentemente la sera e di notte, si può tentare di ridurre la dose serale dei farmaci antiparkinsoniani. È in ogni caso necessario interrompere la somministrazione di anticolinergici, inibitori delle MAO-B e NMDA-antagonisti. Qualora sia necessario ridurre anche il dosaggio della terapia dopaminergica, questo provvedimento dovrebbe interessare soprattutto gli agonisti dopaminergici, che causano effetti collaterali psichici più spesso della levodopa. Sovente la somministrazione aggiuntiva di piccole dosi di clozapina o quetiapina rappresenta una soluzione soddisfacente (v. anche paragrafo 5.2).

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 nelle fasi avanzate di malattia. 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 Trattamento dei sintomi non motori

Si tratta di un gran numero di sintomi, la cui descrizione dettagliata esula dagli scopi di quest'articolo: solo i problemi più importanti ed il loro trattamento verranno qui schematicamente descritti. Va sottolineato che per molte delle misure citate

sono al momento disponibili solo dati a basso livello di evidenza. La scelta del trattamento va basata in ogni singolo caso sulla valutazione delle possibili interazioni ed effetti collaterali.

disturbi neuropsichiatrici e cognitivi

depressione	I pazienti parkinsoniani presentano spesso una depressione, il cui esordio può anche precedere i sintomi motori. A volte la depressione migliora con la terapia dopaminergica; nella maggior parte dei casi si rende tuttavia necessario un trattamento antidepressivo. La somministrazione contemporanea di inibitori delle MAO-A e delle MAO-B è controindicata.
disturbi d'ansia	Possono manifestarsi con ansia generalizzata, attacchi di panico (spesso in relazione a fasi di «off»), idee o comportamenti compulsivi. Viene consigliato un trattamento con benzodiazepine a basso dosaggio o con antidepressivi ad azione ansiolitica. I disturbi compulsivi sono per lo più riconducibili alla terapia dopaminergica; gli agonisti dopaminergici ne sono una causa più frequente rispetto alla levodopa. È necessario sospendere questi farmaci o ridurne il dosaggio.
psicosi	La clozapina e la quetiapina sono gli unici neurolettici che possono essere somministrati ai pazienti parkinsoniani. Prima di introdurre il trattamento si dovrebbe comunque tentare di semplificare la terapia antiparkinsoniana. Un eventuale trattamento con anticolinergici, inibitori delle MAO-B e NMDA-antagonisti va sempre interrotto; al bisogno (e se possibile) si dovrebbe anche sospendere o ridurre il dosaggio degli agonisti dopaminergici e degli inibitori delle COMT.
allucinazioni	In presenza di allucinazioni non accompagnate da sintomatologia paranoide si può effettuare, oltre alla riduzione dei farmaci antiparkinsoniani, un tentativo con inibitori delle colinesterasi ad azione centrale. Queste misure permettono spesso di evitare il ricorso ai neurolettici atipici.
demenza	Lo sviluppo di una demenza è nel Parkinson assai più frequente che nel resto della popolazione. Il maggior fattore di rischio è l'età. Non sono disponibili studi sul trattamento dei difetti cognitivi lievi (mild cognitive impairment) nel Parkinson. In presenza di una demenza gli inibitori delle colinesterasi ad azione centrale (rimborsato dalle Casse Malati: rivastigmina) si sono dimostrati efficaci; va tuttavia tenuta presente la possibilità di un peggioramento del tremore. Prima di iniziare un trattamento con questi farmaci è necessario sospendere gli anticolinergici e – se possibile – ridurre gli altri farmaci antiparkinsoniani. Per approfondimenti v. anche Bassetti et al. Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2007;158:155–65.
apatia	Può apparire come sintomo isolato, ma spesso anche nell'ambito di una depressione o di disturbi cognitivi. In assenza di deficit cognitivi viene consigliato l'uso di sostanze stimolanti, fra cui anche l'amantadina e la selegilina. Altrimenti si pone l'indicazione per un trattamento con inibitori delle colinesterasi ad azione centrale. Anche importante è una adeguata strutturazione delle attività quotidiane.
disturbi del sonno	Sono molto frequenti e disturbano spesso anche il partner. Riconoscono svariate cause (ad es. acinesia, tremore, discinesie e distonie, confusione, incubi, allucinazioni, disturbi urinari, farmaci). Una attenta analisi permette di solito un intervento specifico; in casi rari sono indicati accertamenti in un laboratorio del sonno. La Restless Legs Syndrome (RLS) e la sindrome PLMS (Periodic Limb Movements in Sleep) rispondono alla levodopa e agli agonisti dopaminergici, ma anche al clonazepam o alla codeina. I disturbi del sonno di fase REM (REM Behavioural Disorders, RBD) possono essere trattati con benzodiazepine, in prima linea con clonazepam. La Sindrome di Apnea nel Sonno (SAS) viene il più delle volte migliorata dalla ventilazione assistita mediante CPAP.

disturbi del sistema nervoso autonomo

disturbi della regolazione pressoria	Il disturbo più frequente è l'ipotensione ortostatica. In primo luogo si deve porre l'accento su un'idratazione adeguata (2–3 l/die) e eventualmente su una dieta ricca di sodio (1,2 g, 3 x/die). Le calze di compressione, che però spesso vengono mal tollerate dai pazienti, possono essere utili. Si può inoltre somministrare etilefrina, midodrina, domperidone, indometacina, piridostigmina o fludrocortisone; va però tenuta presente la possibilità di una ipertensione arteriosa in clinostatismo.
costipazione	La costipazione, assai frequente, va trattata con un'idratazione adeguata, una dieta ricca di fibre, il massimo di attività fisica e – se necessario – lassativi emollienti. Una coprostasi severa, che può evolvere in un'occlusione intestinale, deve essere trattata con clistere evacuativo.
disturbi urinari	La frequente iperattività detrusoriale si può manifestare con urgenze minzionali fino all'incontinenza, pollachiuria e nicturia. Gli anticolinergici, comunemente usati nel trattamento di questi sintomi, vanno usati con prudenza nei parkinsoniani a causa del rischio di effetti collaterali centrali. Più rara è la diminuzione dell'attività detrusoriale, eventualmente con vescica paralitica: la possibilità che questa condizione

rappresenti un effetto indesiderato del trattamento anticolinergico non va dimenticata. Nella maggior parte dei casi l'impianto di un catetere uretrale o sovrapubico rimane l'unica possibilità terapeutica. In caso di nicturia aiuta a volte l'assunzione di desmopressina a tarda sera.

disturbi sessuali	<p>I disturbi sessuali interessano entrambi i sessi; più frequentemente vengono però lamentati impotenza e disturbi dell'erezione nell'uomo. Qualora non esistano controindicazioni, si può tentare un trattamento con sildenafil, tadalafil o vardenafil.</p> <p>Un aumento della libido, che può essere causato dalla levodopa e soprattutto dagli agonisti dopaminergici, può anche essere gravoso, soprattutto per il partner. Negli uomini, che ne soffrono più spesso delle donne, l'aumento della libido si associa non di rado a disturbi dell'erezione. Il dosaggio dei farmaci dopaminergici (e soprattutto degli agonisti della dopamina) deve essere ridotto. Come eventuale misura aggiuntiva si può somministrare quetiapina o clozapina.</p>
iperidrosi	Non si conoscono trattamenti efficaci. Approcci terapeutici con anticolinergici o β -bloccanti danno raramente risultati positivi.
perdita di saliva	La perdita di saliva non è riconducibile ad un'aumentata salivazione ma alla riduzione della deglutizione automatica. Oltre all'adattamento ottimale della terapia antiparkinsoniana si possono somministrare anticolinergici, con particolare attenzione ai loro possibili effetti negativi sulle attività cognitive. Iniezioni di tossina botulinica (non rimborsata dalle Casse Malati) nelle ghiandole sottomandibolari sono spesso efficaci. Anche un training attivo della deglutizione può essere di aiuto.

disturbi sensoriali

dolori	I pazienti parkinsoniani lamentano spesso dolori a localizzazione variabile, di solito muscolari o articolari, a volte descritti come crampiformi. Se l'esordio o l'aumento d'intensità del dolore correla con le fluttuazioni della motricità (ad es. con le fasi «off»), l'adattamento dei farmaci antiparkinsoniani rappresenta la misura di prima scelta. Altrimenti si ricorre spesso ai comuni analgetici. I dolori vengono a volte alleviati dalla terapia fisica (applicazione di impacchi caldi o freddi, esercizi di rilassamento).
disestesie	Disestesie a carattere e localizzazione variabile non sono rare. Qualora si manifestino in concomitanza con le fluttuazioni motorie, un adattamento dei farmaci antiparkinsoniani può migliorare la situazione.
ipo-/anosmia	Pur potendo precedere di anni l'esordio dei sintomi motori, la diminuzione dell'olfatto passa spesso inosservata. Non si conoscono trattamenti efficaci.

5 Osservazioni su singoli provvedimenti terapeutici

5.1 Farmaci per il trattamento della M. di Parkinson

amantadina	<p>L'amantadina mostra un'azione sintomatica che, tuttavia, si riduce spesso dopo un periodo abbastanza breve di trattamento. Finora il suo presunto effetto neuroprotettivo non è stato dimostrato a livello clinico.</p> <p>In molti casi l'amantadina può migliorare le discinesie iatrogene. Alcuni indizi suggeriscono però che anche questo effetto possa essere limitato nel tempo.</p> <p>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 sull'addome.</p>
anticolinergici	Gli anticolinergici mostrano una buona efficacia nel trattamento del tremore. Soprattutto a causa dei loro effetti collaterali cognitivi devono essere prescritti con cautela ed evitati nei pazienti anziani.
apomorfina	V. oltre (agonisti dopaminergici).
inibitori delle COMT	<p>I due inibitori delle COMT attualmente disponibili (entacapone e tolcapone) sono in grado di prolungare e potenziare l'azione della levodopa. La loro azione periferica impedisce la trasformazione della levodopa in 3-OMD. Diversamente dell'entacapone, il tolcapone possiede anche un effetto centrale, la cui rilevanza clinica è tuttavia poco chiara.</p> <p>L'efficacia clinica del tolcapone è chiaramente superiore a quella dell'entacapone. Quest'ultimo ha un'emivita assai più breve e deve pertanto essere assunto con ciascuna dose di levodopa; con il tolcapone sono invece sufficienti 3 dosi al giorno. Gli inibitori delle COMT sono efficaci solo se somministrati contemporaneamente alla levodopa.</p> <p>Alcuni pazienti trattati con tolcapone sono deceduti per insufficienza epatica acuta. È pertanto indispensabile uno stretto controllo della funzionalità epatica, soprattutto all'inizio del trattamento. A causa di questi episodi (e della mancanza di studi su pazienti in fase precoce di malattia) l'uso degli inibitori delle COMT è finora consentito solo per il trattamento delle fluttuazioni motorie.</p>
agonisti dopaminergici	<p>Gli agonisti dopaminergici hanno un profilo d'azione simile a quello della levodopa. In casi avanzati sono però meno efficaci e causano un maggior numero di effetti collaterali sistemici e psichiatrici rispetto alla levodopa.</p> <p>La rotigotina è un agonista dopaminergico non ergolinico che, applicato tramite un cerotto transdermico, permette il mantenimento di livelli plasmatici relativamente costanti senza gli svantaggi propri dei prodotti a lunga emivita. Permette inoltre il trattamento in presenza di disturbi della deglutizione o in fase peri- o postoperatoria.</p> <p>Il trattamento con agonisti dopaminergici (e – in minor misura – con levodopa) può determinare episodi di sonnolenza diurna. Questo rischio, che appare un po' più rilevante durante il trattamento con pramipexolo o ropinirolo, va tenuto in particolare considerazione nei pazienti che conducono un veicolo.</p>

La sindrome da deregolazione dopaminergica (con ad es. ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, comportamenti compulsivi) non deve passare inosservata: in tali casi il trattamento con agonisti dopaminergici deve essere sospeso, o il dosaggio ridotto.

Diversi agonisti dopaminergici sono derivati dell'ergot (eccezioni: apomorfina, pramipexolo, ropinirolo, rotigotina). Durante il trattamento con ergot-derivati sono stati descritte da tempo complicazioni fibrotiche a carico di diversi organi. In pazienti trattati con cabergolina e pergolide è stata rilevata mediante esami ecocardiografici un'incidenza più elevata di valvulopatie fibrotiche; durante un trattamento con queste sostanze devono essere eseguiti controlli ecocardiografici con frequenza almeno annuale.

L'apomorfina è un agonista dopaminergico a breve emivita, che risulta nefrotossico per via orale e viene pertanto somministrato prevalentemente per via sottocutanea; altre possibili vie di somministrazione (nasale, sublinguale, rettale) non si sono dimostrate praticabili a causa della sua aggressività nei confronti delle mucose. Anche la via endovenosa va evitata per il rischio di complicazioni trombotiche.

Con l'apomorfina si possono contrastare efficacemente le distonie dolorose e le fasi «off». In caso di gravi fluttuazioni l'apomorfina può essere somministrata anche mediante una pompa infusionale programmabile.

Mediante il test con apomorfina si può predire (anche se in modo non troppo affidabile) la responsività dei pazienti al trattamento dopaminergico.

levodopa + ID	<p>La combinazione tra levodopa e ID rappresenta sicuramente il trattamento dopaminergico più efficace, universalmente riconosciuto come «gold standard». A causa della breve emivita del farmaco (1–2 h), la sua somministrazione esercita una stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici, che a sua volta sarebbe corresponsabile della comparsa di fluttuazioni motorie e discinesie; il trattamento iniziale della malattia con preparati a rilascio controllato non ha tuttavia mostrato alcun effetto preventivo su queste complicazioni. Questi preparati «retard» trovano indicazione elettiva nel trattamento sintomatico delle fluttuazioni motorie e dei disturbi notturni; sono invece da evitare in presenza di discinesie bifasiche.</p> <p>La combinazione levodopa + carbidopa sotto forma di gel può essere infusa continuamente per mezzo di una pompa elettronica (e di una duodenostomia) direttamente nel duodeno. Questo trattamento invasivo e impegnativo, che in Svizzera non è ancora rimborsato dalle Casse Malati, va preso in considerazione solo in casi complicati.</p> <p>Qualora si voglia accorciare la latenza dell'effetto clinico, si può tentare con la combinazione levodopa + benzerazide in forma idrosolubile.</p>
inibitori delle MAO-B	<p>Gli inibitori delle MAO-B (rasagilina, selegilina) possiedono un chiaro effetto sintomatico, che permane per lungo tempo. Possono essere utilizzati sia nelle fasi precoci di malattia che nel trattamento delle fluttuazioni motorie.</p> <p>Il loro presunto effetto neuroprotettivo non è stato finora dimostrato in maniera univoca.</p> <p>La combinazione con inibitori delle MAO-A (ad es. moclobemide) deve essere evitata. SSRI a lunga emivita (fluoxetina, fluvoxamina) sono controindicati; con gli altri va usata prudenza.</p> <p>Il trattamento dovrebbe essere sospeso almeno 14 giorni prima di un intervento chirurgico programmato. L'uso di adrenalina nell'ambito di anestesie locali va evitato. La combinazione con petidina va anche evitata.</p>

5.2 Terapia chirurgica

interventi in stereotassia	<p>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. L'indicazione si pone di solito negli stadi tardivi della malattia e deve essere discussa 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 marcati deficit cognitivi non dovrebbero essere operati.</p>
----------------------------	--

5.3 Terapia adiuvante

antidepressivi	<p>Molti pazienti parkinsoniani necessitano un trattamento farmacologico della depressione. Gli antidepressivi triciclici, gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e della noradrenalina (NARI) non pongono in genere problemi. Gli SSRI comportano in alcuni casi un aumento della sintomatologia parkinsoniana e devono pertanto essere usati sotto stretto controllo medico. La moclobemide (un inibitore delle MAO-A) non può essere usata contemporaneamente alla selegilina o alla rasagilina.</p>
neurolettici atipici	<p>La clozapina è il neurolettico più efficace che possa essere somministrato a 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; dimostra inoltre una certa efficacia contro tremore e discinesie. A causa del rischio di agranulocitosi devono essere effettuati controlli periodici del quadro ematologico (informazioni più dettagliate si trovano nel compendio farmacologico Svizzero).</p> <p>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.</p> <p>Clozapina e quetiapina devono essere dosate con estrema cautela nei parkinsoniani. All'inizio del trattamento si consiglia la somministrazione serale di 6,25 mg (un quarto di compressa da 25 mg) di clozapina</p>

o mezza compressa da 25 mg di quetiapina. Dato che le compresse non hanno linea di frattura, i pazienti necessitano spesso di aiuto per dimezzarle.

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

tossina botulinica	Iniezioni di tossina botulinica vengono utilizzate soprattutto nel trattamento di contratture distoniche dolorose e persistenti. Iniezioni nelle ghiandole sottomandibolari possono trattare con successo la perdita di saliva.
inibitori delle colinesterasi	Nella demenza associata al Parkinson e in presenza di allucinazioni possono essere utili gli inibitori delle colinesterasi ad azione centrale. In Svizzera solo l'uso della rivastigmina è consentito (e rimborsato dalle Casse Malati) per questa indicazione.
domperidone	L'indicazione principale del domperidone (un antagonista periferico della dopamina) è il trattamento a breve termine della nausea e del vomito all'inizio di un trattamento dopaminergico. Il farmaco può inoltre essere utilizzato per trattare un'ipotensione arteriosa indotta (o aggravata) dai farmaci dopaminergici.
drug holiday	Il «drug holiday», nel quale gli antiparkinsoniani vengono sospesi del tutto o in gran parte per ca. 2 settimane, 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	Una terapia riabilitativa mirata (ambulatoriale o stazionaria; per es. fisioterapia, ergoterapia o logopedia) può migliorare l'autonomia e la qualità di vita del paziente. Mezzi ausiliari (ad es. un deambulatore) possono migliorare la mobilità, protezioni del bacino possono ridurre il rischio di complicazioni in caso di cadute. Gli accertamenti domiciliari dell'ergoterapista possono rendere possibile un impiego razionale degli ausili.

6 Nome commerciale dei farmaci importanti*

amantadina	amantadina solfato	PK-Merz®
	amantadina cloridrato	Symmetrel®
anticolinergici	biperidene	Akineton®
	prociclidina	Kemadrin®
agonisti dopaminergici	apomorfin	Apomorphin HCl®
	bromocriptina	Parlodel®
	cabergolina	Cabaser®
	diidroergocriptina	Cripar®
	pergolide	Permax®
	pramipexolo	Sifrol®
	ropinirolo	Requip®
	rotigotina	Neupro®
antagonisti della dopamina	domperidone	Motilium®
inibitori delle COMT	entacapone	Comtan®
	tolcapone	Tasmar®
levodopa + ID	levodopa + benzerazide	Madopar® (preparato a rilascio controllato: Madopar DR®, preparato ad azione rapida: Madopar Liq®)
	levodopa + carbidopa	Sinemet® (preparati a rilascio controllato: Sinemet CR®, Carbidopa/Levodopa Sandoz CR®**)
	levodopa + carbidopa (gel)	Duodopa®
	levodopa + carbidopa + entacapone	Stalevo®
inibitori delle MAO-B	rasagilina	Azilect®
	selegilina	Jumexal® Selegilin-Helveharm®** Selegilin-Mepha®**
neurolettici	clozapina	Leponex® Clopin® eco**
	quetiapina	Seroquel®
inibitori delle colinesterasi ad azione centrale	rivastigmina	Exelon®

* La lista è limitata ai farmaci ammessi e ottenibili in Svizzera.

** Preparati generici.