

FLUTTUAZIONI MOTORIE E PERIODI "OFF" NELLA MALATTIA DI PARKINSON

**Fresco[®]
Parkinson
Institute**

Molte persone con malattia di Parkinson (PD) vanno incontro a fluttuazioni motorie come parte della progressione di malattia. Quando si parla di fluttuazioni motorie si fa riferimento a cambiamenti della capacità motoria, anche definiti periodi "on-off". Quando le terapie farmacologiche (levodopa e dopaminoagonisti) iniziano ad agire nell'organismo, le persone con PD si trovano in una condizione di buon controllo di sintomi, il cosiddetto periodo "on", nel quale i movimenti e le normali attività di vita possono essere svolte agevolmente. Quando l'effetto della levodopa inizia a ridursi, fenomeno noto anche come "wearing-off", i pazienti possono avere periodi in cui i sintomi diventano improvvisamente più evidenti e in cui diventa più difficile muoversi, il cosiddetto periodo "off". Inoltre, quando i livelli di concentrazione del farmaco nell'organismo raggiungono un picco, le persone con PD possono sperimentare movimenti involontari (discinesie). L'insieme di queste variazioni nel corso della giornata sono note come fluttuazioni motorie.

Perché si verificano le fluttuazioni motorie?

Con il progredire del PD, un numero sempre più significativo di neuroni che producono dopamina viene perso, fenomeno che riduce in durata l'efficacia della terapia. Il sistema nervoso, alla fine, non riesce più a produrre quantità di dopamina sufficienti rispetto al normale e diventa necessaria un'integrazione farmacologica. I ricercatori sostengono che questo si verifichi per due ragioni:

- con il progredire del PD, i neuroni diventano meno capaci di accumulare dopamina. Quando ciò si verifica, le cellule non riescono a rilasciare dopamina senza farmaci, come la levodopa. Quando il quantitativo di farmaco viene esaurito dal cervello, 60-90 minuti circa dopo la sua assunzione, i neuroni non hanno più levodopa da utilizzare e questo provoca un abbassamento dei livelli di dopamina ed un peggioramento dei sintomi (periodi "off")
- i neuroni diventano più sensibili sia alle alte che alle basse concentrazioni di levodopa.

Quando i livelli di levodopa sono troppo bassi è più probabile avere periodi "off", mentre livelli troppo elevati si associano con maggiore probabilità a discinesie (movimenti involontari).

Come risultato, il neurologo può consigliare di aumentare le dosi di farmaco per raggiungere un controllo ottimale dei sintomi motori, come tremore, lentezza e rigidità. L'obiettivo è ottimizzare il controllo dei sintomi senza incrementare la probabilità di effetti avversi.

Fluttuazioni non-motorie

Molti sintomi non-motori possono presentarsi durante i periodi "off". I sintomi non-motori sono sintomi che fanno parte del PD ma che non riguardano i movimenti, come disturbi dell'umore, la stanchezza e le problematiche cognitive. Le oscillazioni dell'umore sono particolarmente comuni e descritte come uno stato di generica insoddisfazione, irritabilità, depressione o ansia. Se si nota una correlazione tra cambiamenti dell'umore e l'assunzione della terapia per il PD, è raccomandato farlo presente al proprio neurologo.

Il neurologo potrà, infatti, ottimizzare la terapia al fine di ridurre i periodi "off" e migliorare anche i disturbi dell'umore.

In molte persone, poco prima della fine dell'effetto di una dose della terapia dopaminergica, si può presentare sintomatologia ansiosa. Se si nota una tendenza dell'ansia ad associarsi con fluttuazioni "on-off", è consigliato parlare con il proprio neurologo per ottimizzare la terapia farmacologica. La psicoterapia può essere inoltre di aiuto in queste situazioni. Se si riscontra che l'ansia si presenta solitamente in periodi "off", il terapeuta potrà implementare la capacità di prevedere le manifestazioni ansiose e di gestirle attraverso tecniche di rilassamento e migliori strategie comportamentali.

Trattare le fluttuazioni "on-off"

L'obiettivo della gestione delle fluttuazioni motorie e delle discinesie è di consentire ai pazienti di essere quanto più possibile attivi e indipendenti. In base alla terapia farmacologica che si sta assumendo, ci sono diversi approcci che il neurologo può seguire per aiutare a migliorare la risposta al farmaco e ridurre al minimo, o addirittura evitare, le fluttuazioni:

- correggere il dosaggio di levodopa, aumentandolo o modificando la frequenza di assunzione.
- mantenere i livelli di dopamina più stabili, in modo da evitare i periodi "off", aggiungendo un nuovo farmaco. Tra questi ci sono gli inibitori delle COMT, i dopaminoagonisti o gli inibitori delle MAO-B.
- utilizzare levodopa-carbidopa in formulazioni a rilascio controllato o prolungato, che hanno lo scopo di prolungare i benefici di una singola dose di levodopa-carbidopa e, possibilmente, di ridurre il numero di compresse assunte al giorno.
- valutare terapie di II livello come la stimolazione cerebrale profonda o le terapie infusionali.

Altri problemi comuni

Oltre alla ricomparsa dei sintomi del PD e al manifestarsi delle discinesie, alcune persone vanno incontro a distonia e/o "freezing" della marcia durante le fluttuazioni motorie.

La distonia consiste in una contrazione prolungata di muscoli, che causa rotazioni o torsioni di alcune parti del corpo. Si può verificare quando la levodopa raggiunge un picco di concentrazione nel sangue ma, più frequentemente, la distonia si manifesta quando i livelli di dopamina sono al minimo (periodi "off") ovvero quando il farmaco sta iniziando a fare effetto.

Con "freezing" della marcia si intende la momentanea e involontaria incapacità di muoversi. Se il freezing si verifica quando è il momento di assumere una dose di farmaco, viene chiamato freezing in "off".

Gestione farmacologica delle fluttuazioni motorie

Solitamente, gli episodi di "freezing" si riducono dopo l'assunzione di terapia. Sono disponibili diversi farmaci per trattare gli episodi di "off", tra i quali:

Levodopa: cambiare le modalità di assunzione di levodopa può incidere sugli episodi di "off".

Dopaminoagonisti (pramipexolo, rotigotina, ropinirolo, apomorfina): stimolando le strutture cerebrali che rispondono alla dopamina, il cervello è indotto a credere che riceve sufficienti quantità di dopamina.

Amantadina: utilizzata in fase precoce e avanzata del PD per ridurre il tremore. Può anche essere utile nel ridurre le discinesie che si verificano con i farmaci dopaminergici.

Antagonisti del recettore A2α dell'adenosina (istradefillina): può ridurre la durata dei periodi "off" di circa 30-60 minuti al giorno senza peggiorare le discinesie. Tuttavia queste possono comunque essere un effetto avverso.

Inibitori delle COMT

(entacapone, tolcapone, opicapone, carbidopa/levodopa/entacapone):

questa classe di farmaci per il PD non ha un effetto diretto sui sintomi del PD, ma prolunga l'effetto della levodopa, bloccandone il catabolismo.

Inibitori delle MAO-B

(selegiline, rasagiline, safinamide):

bloccando l'enzima MAO-B, che degrada la dopamina, si riesce ad ottenere più dopamina disponibile per il cervello: