



Giornata Parkinson 2024

Trattamenti disponibili e future possibilità

BRISSAGO, 23.03.2024

Dr. Med Vittorio Biglio

Neurologia FMH

Neuroriabilitazione



Ente Ospedaliero Cantonale



La malattia di Parkinson

Si tratta di una malattia neurodegenerativa delle tipo delle **sinucleinopatie**, ossia dovuta all'accumulo, all'interno dei neuroni e delle cellule gliali dei nuclei della base, di ammassi fibrillari di una proteina detta sinucleina, chiamati **corpi di Lewy**

La sinucleina è presente in molte altre regioni del sistema nervoso centrale (come per esempio il nucleo dorsale del vago ed il bulbo olfattorio), ma ampiamente diffusa anche nei gangli simpatici del plesso mioenterico del tratto gastrointestinale.

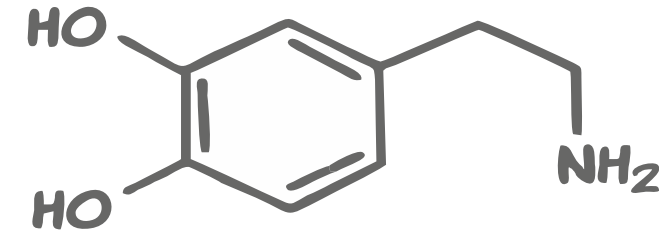
Si osserva degenerazione dei neuroni pigmentati della **substantia nigra**, del locus ceruleus e delle altre cellule dopaminergiche del tronco encefalico.

La perdita di neuroni (soprattutto nella *substantia nigra*) determina una diminuzione dei livelli di **dopamina**, ritenuta responsabile delle principali manifestazioni cliniche della malattia.

Molti esperti considerano la MdP come la manifestazione tardiva di una sinucleinopatia sistemica, probabilmente iniziata nell'intestino.



Dopamina



Catecolamina che agisce come neuro-trasmittitore e neuro-ormone

Molto diffusa nei nuclei della base e *substantia nigra*

La dopamina rilasciata nello [spazio sinaptico](#) viene rapidamente [ri-captata](#) da parte della [terminazione nervosa](#) da cui è stata liberata; una volta catturata, la dopamina viene [degradata](#) attraverso due diversi meccanismi:

- 1) [deamminata](#) dalla mono-ammino-ossidasi ([MAO](#)), quindi trasformata in *acido omovanillico* (al di fuori del [neurone](#)) dalle [catecol-O-metiltrasferasi](#) (COMT), e poi ancora dalle MAO
- 2) metilata dalle COMT e poi deamminata dalle MAO

La malattia di Parkinson

La progressione clinica è lenta, ed è caratterizzata soprattutto da sintomi motori quali:

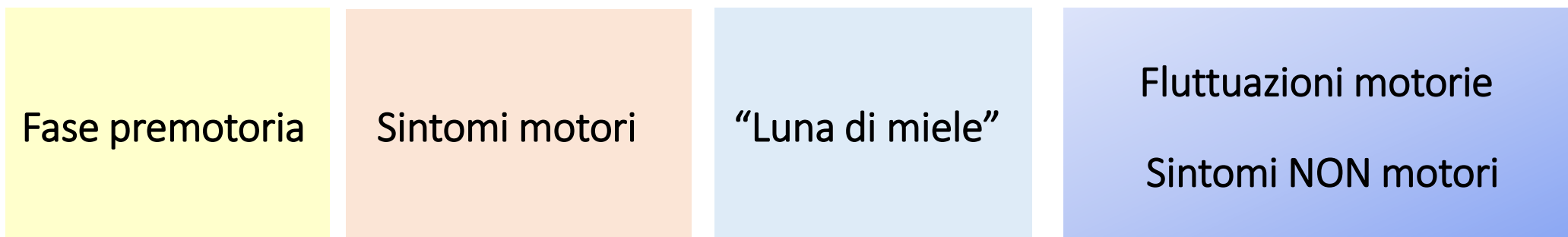
- tremore a riposo
- rigidità muscolare
- bradicinesia

ma aggravata da numerosi sintomi non motori:

- difficoltà di concentrazione e di attenzione
- demenza
- disturbi del sonno
- depressione, apatia, ansia
- allucinazioni
- costipazione
- scialorrea
- disfagia
- dermatite



Evoluzione



Disturbi del sonno
Stitichezza
Depressione
Iposmia

esordio

Rallentamento
Rigidità
Tremore

sintomi motori
controllati

Farmacoterapia: **passato**

Ioscina

Bromocriptina, Cabergolina, Pergolide

Andati in disuso, o ritirati dal commercio, per gli effetti collaterali cardiaci (fibrosi valvolare)

Tolcapone (per la epatotossicità è stato ritirato dal commercio)

Larodopa



Farmacoterapia: presente

Farmaci oggi disponibili per i sintomi motori della malattia di Parkinson

- Diverse formulazioni di levodopa
- Dopamino-agonisti (formulazione a rilascio immediato o ritardato, in forma di cerotto, o per iniezione s.c.)
- Inibitori delle catecol-O-metiltransferasi (COMT)
- Inibitori delle monoamino-ossidasi B (MAO-B)
- Anticolinergici
- Amantadina a rilascio immediato

farmacoterapia



Levodopa + **Benserazide**: inibitore delle decarbossilasi: inibisce la trasformazione della L-dopa in dopamina a livello periferico, lasciandola più disponibile a livello centrale



Levodopa + **Carbidopa**: inibitore delle decarbossilasi: inibisce la trasformazione della L-dopa in dopamina a livello periferico, lasciandola più disponibile a livello centrale



Biperidene: anticolinergico centrale affine ai recettori muscarinici M1

farmacoterapia



Levodopa + Carbidopa + **Entacapone**: inibitore delle COMT, ostacola la degradazione periferica della L-dopa; l'emivita è brevissima



Amantadina: è un antivirale che è risultato efficace nella MdP perché aumenta la sintesi e la liberazione di dopamina, ma con un meccanismo non del tutto chiaro

- libera glutammato, neurotrasmettitore eccitatorio

farmacoterapia



Pramipexolo: agonista non ergolinico della dopamina, molto affine ai recettori D, tranne il D1, si può usare in monoterapia, meglio lontano dai pasti

- indicato anche per la RLS



Ropinirolo: agonista non ergolinico della dopamina, molto affine ai recettori D, soprattutto il D3, si può usare in monoterapia, meglio lontano dai pasti

farmacoterapia



Rotigotina: agonista non ergolinico della dopamina, il meccanismo d'azione non è completamente noto

- indicato anche per la RLS
- costa meno degli altri dopamino-agonisti



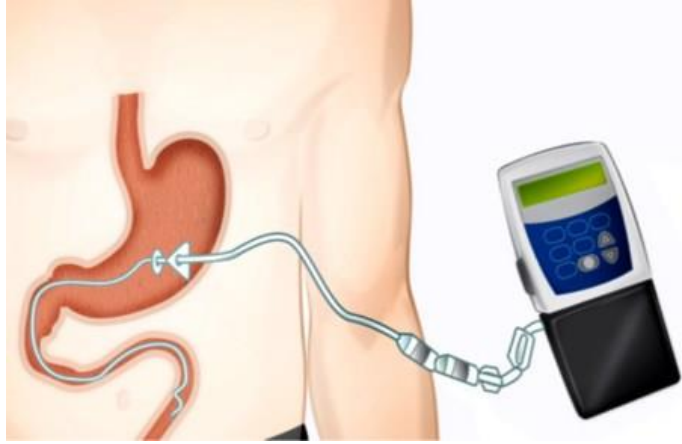
Rasagilina: inibitore irreversibile della MAO B



Selegilina: inibitore irreversibile della MAO B, derivato dalla metanfetamina

- utile come antidepressivo e nelle demenze

farmacoterapia



Duodopa (levodopa-carbidopa): gel intestinale che permette di concentrare i principi attivi e rendere più stabili i livelli di levodopa

- 100 ml = 2000 mg di levodopa



Lecigon (levodopa-carbidopa-entacapone): gel intestinale che permette di concentrare i principi attivi, somministrarli costantemente e rendere più stabile la biodisponibilità di levodopa

- 100 ml = 2000 mg di levodopa

farmacoterapia



Opicapone: è un inibitore delle COMT approvato per le fluttuazioni motorie in aggiunta alla levodopa.



Safinamide: è un inibitore delle MAO-B, ma anche del rilascio del glutammato. Approvato per le fluttuazioni motorie in aggiunta alla levodopa.


NOURIANZ
(istradefylline) tablets

Istradefylline: è un inibitore del recettore dell'adenosina A2A, sviluppato in Giappone e approvato unicamente negli USA nel 2019, in aggiunta alla terapia con levodopa

farmacoterapia



Levodopa inhalation powder (Inbrija®): L-dopa in polvere per inalazione, approvata dalla FDA nel 2018 e nel 2019 dall'EMA per gli OFF.

- viene assorbita dall'albero bronchiale saltando il tratto GI.
- contiene solo L-dopa senza un inibitore della decarbossilasi.



Apomorphine HCl sublingual film (Kynmobi®):

- già disponibile per iniezione sottocute, nel 2020 è stata approvata dalla FDA un film sublinguale per gli stati OFF.



Apomorfina: agonista dopaminergico somministrato per iniezione sottocute o infusione endovena, utilizzato in caso di grave off non responsivo in ambito ospedaliero

fitoterapia



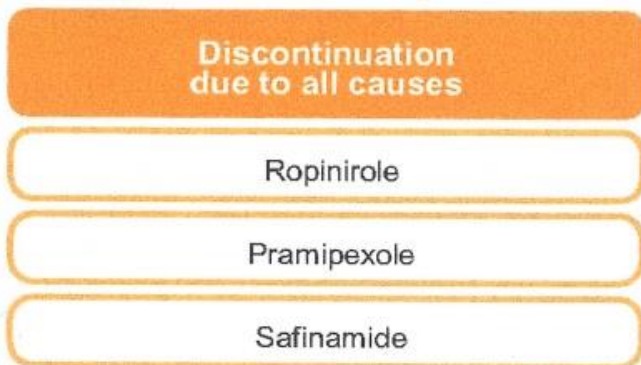
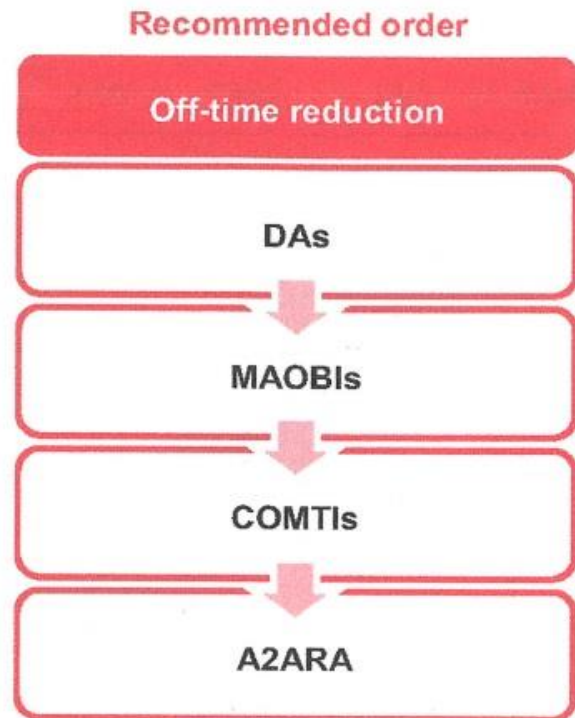
Macuna pruriens:

- legume africano che contiene dosi tossiche di levodopa.
- cotta in acqua abbondante per 48h e lasciata macerare e scolare, perde l'effetto tossico
- L'effetto terapeutico è molto dubbio

La FDA sconsiglia il consumo
ai non ruminanti



farmacoterapia



Top3 low-risk drugs

Discontinuation due to AEs	<ul style="list-style-type: none"> • Pramipexole • Safinamide • Ropinirole
AEs	<ul style="list-style-type: none"> • Safinamide • Pramipexole ER • Selegiline
Specific AEs	
Dyskinesia	<ul style="list-style-type: none"> • Selegiline • Rasagiline • Istradefylline
Orthostatic hypotension	<ul style="list-style-type: none"> • Rotigotine patch • Safinamide • Pramipexole
Hallucination	<ul style="list-style-type: none"> • Entacapone • Safinamide • Rasagiline

Approccio farmacologico alla malattia di Parkinson

Oggi maggiore possibilità di ottimizzare la terapia sul singolo soggetto, controllando i sintomi nel lungo periodo, riducendo la posologia ed gli effetti avversi di L-dopa grazie anche all'impiego di DA/COMT/MAO

Nessuna scoperta *innovativa*, anche le nuove molecole hanno lo stesso meccanismo d'azione dei farmaci disponibili

Tuttavia

- In alcuni soggetti gli effetti possono essere minimi o funzionalmente trascurabili
- La levodopa rimane il farmaco più efficace nel controllo dei sintomi motori
- Alla fine del 2023 erano in corso almeno **130 trial**, 80% in fase 1 o 2, con oltre 17.000 persone (Pubmed 2023)

Farmacoterapia: *futuro*

Trattamento dei sintomi o cura della malattia?



Sono in corso diversi studi per capire se è possibile curare la malattia:

- **Butanetap**: inibitore della traduzione di DNA in RNA, potrebbe contrastare l'aggregazione anormale dell'alfa-sinucleina, ritardando la morte neuronale
- **BIIB122** e **KT-148009**: molecole che potrebbe contrastare l'attività di alcune proteine (come LRRK2 o c-Abl) che sembrano implicate nei meccanismi di neurodegenerazione
- **Sulfurafano**: antiossidante per ridurre l'infiammazione e lo stress ossidativo nel cervello
- **Bemdaneprocet**: trapianto di precursori dei neuroni dopaminergici nel cervello (uno studio di fase 2 è stato avviato i primi mesi del 2024)
- **KM819**: una molecola che potrebbe ritardare l'apoptosi dei neuroni, prolungandone l'attività

...e per i sintomi non motori?

Deterioramento cognitivo

- **SAGE-718** e **NYX-458**: sono molecole che potenziano l'azione del recettore NMDA, che favorisce l'attività sinaptica e contribuisce al consolidamento della memoria

Psicosi

- **SEP-363856**: stimola un recettore serotoninergico (i risultati dello studio sono in fase di pubblicazione)

Ipotensione

- **ampreloxetina**: aumenta la disponibilità della norepinefrina (è in corso uno studio di fase 3, randomizzato controllato)

Stipsi

- **ENT-01**: previene l'accumulo di sinucleina nei neuroni intestinali (attualmente in corso uno studio di fase 2)



Grazie per l'attenzione



Ente Ospedaliero Cantonale

