

A. Antonini • I.U. Isaias • R. Cilia

Il trattamento della fase iniziale della malattia di Parkinson

Riassunto La scelta della terapia iniziale nella malattia di Parkinson dipende da molti fattori, in particolare dalle necessità motorie del paziente e dal suo stato cognitivo. Ancora oggi dibattito esiste sul quando iniziare il trattamento anche se recenti evidenze sono a favore di un inizio precoce della terapia. Considerazioni importanti, infine, riguardano la sicurezza del trattamento viste anche le recenti pubblicazioni che indicano un aumentato rischio di valvulopatie cardiache con pergolide.

Parole chiave Malattia di Parkinson • Levodopa • Dopaminoagonisti • Complicazioni motorie

Un ruolo potenziale dei dopamino-agonisti nel trattamento della malattia di Parkinson fu evidenziato da Cotzias e coll. nel 1970 quando venne pubblicato un primo lavoro che dimostrava simili effetti clinici tra levodopa ed apomorfina [1]. I dopamino-agonisti hanno potenziali vantaggi rispetto alla levodopa. Non richiedono trasformazione in una forma attiva e il loro assorbimento non è dipendente dallo svuotamento gastrico o dalla presenza di aminoacidi nella dieta. Inoltre, hanno un'emivita più lunga e, quindi, in teoria possono garantire una stimolazione dopaminergica continua. Ad oggi, sono quattro i dopamino-agonisti più comunemente usati nella pratica clinica in Italia: pergolide, ropinirolo, cabergolina e pramipexolo. Nonostante esistono differenze nell'emivita e nel profilo di attivazione recettoriale tra questi farmaci, essi hanno un'efficacia clinica piuttosto simile sebbene non siano disponibili ad oggi studi randomizzati doppio cieco di confronto.

Nuove informazioni e quesiti sono stati sollevati da recenti studi che hanno confrontato l'incidenza di complicanze motore a lungo termine in pazienti con malattia di Parkinson iniziale [2]. Questi studi hanno associato, oltre alle misure cliniche di efficacia, le neuroimmagini con traccianti specifici del sistema dopaminergico per misurare il grado di perdita di terminali striatali in relazione al trattamento assunto. Dal punto di vista clinico, il dato principale risulta essere costituito dalla ridotta incidenza di complicazioni motori a lungo termine e di discinesie nel gruppo di pazienti trattati inizialmente con dopamino-agonista. Alcune recenti revisioni pubblicate sulla rivista *Neurology*, sollevano tuttavia punti di discussione che possono offrire una più adeguata comprensione di questi risultati [3–5].

La maggioranza dei pazienti in trattamento con dopamino-agonista ha richiesto, nel corso di tutti gli studi, l'aggiunta di dosi importanti di levodopa per compensare il progressivo deterioramento delle condizioni motorie. Questo è stato necessario anche nello studio con ropiniro-

lo dove i dosaggi del farmaco potevano essere aumentati liberamente dallo sperimentatore, così come poteva essere decisa l'introduzione di levodopa in aperto qualora necessario. È interessante notare che proprio in questo studio il dosaggio medio del ropinirolo alla fine dello studio era di circa 16 mg/die notevolmente inferiore alla dose massima consentita di 24 mg/die. Questo suggerisce la possibilità che si verifichi un effetto "tetto" (*ceiling effect*) nel trattamento con dopamino-agonista. Le modificazioni dell'UPDRS motoria erano significativamente inferiori nei pazienti che iniziavano con dopamino-agonista rispetto a quelli con levodopa.

I dosaggi di levodopa alla fine dagli studi non erano equivalenti nei due bracci di trattamento per cui non può essere escluso che la maggiore incidenza di discinesie e fluttuazioni sia un effetto della dose di levodopa stessa piuttosto che del tipo di trattamento.

Anche il recente studio con pramipexolo [6] ha confermato l'efficacia del trattamento con dopamino-agonista in termini di riduzione di complicanze motorie a 4 anni e di un inferiore effetto sull'UPDRS motoria rispetto alla levodopa. Tuttavia, è interessante notare che non si sono evidenziate differenze nella qualità di vita tra il braccio levodopa e pramipexolo, suggerendo che modeste differenze nella scala UPDRS sono di modesto impatto sull'autonomia funzionale.

Altro elemento di dibattito è fornito dall'interpretazione dei risultati degli studi di neuroimmagine eseguiti in una parte di questi pazienti. In particolare, sia nello studio con pramipexolo, sia in quello con ropinirolo, emergono differenze nella progressione di malattia che suggerirebbero un potenziale effetto neuroprotettivo dei dopamino-agonisti rispetto alla levodopa. Nello studio con pramipexolo [7] è stata usata la SPECT con il tracciante (123I)I-bCIT che si lega selettivamente al trasportatore striatale della dopamina (DAT), mentre nello studio con ropinirolo [8] è stata usata la (18F)fluorodopa/PET. Quest'ultima fornisce una misurazione dell'attività dell'enzima dopa-decarbossilasi e della capacità di stoccaggio della dopamina stessa. Sebbene sia comprovato ormai da molti anni che questi traccianti forniscono una misurazione accurata della densità dei terminali dopaminergici nell'uomo, non è stato ancora chiarito come il DAT o l'enzima dopa-decarbossilasi vengano modulati dal trattamento farmacologico. Nel caso del DAT uno studio suggerisce, ad esempio, che levodopa e dopamino-agonisti possano avere una differente azione regolante sull'attività del trasportatore [9]. Prudenza deve quindi essere utilizzata nell'interpretare i risultati di questi studi come espressione di neuroprotezione.

Un significativo contributo infine sull'azione della levodopa in pazienti *de novo* è stato fornito dalla pubblicazione dello studio Elldopa del *Parkinson Study Group* [10]. Questo studio si ripromette di confrontare in oltre 300 pazienti l'efficacia di tre diversi dosaggi di levodo-

pa (150–300–600 mg/die) *versus* placebo. Al termine dei nove mesi di trattamento faceva seguito un periodo di *wash-out* durante il quale venivano ripetute le valutazioni motorie. I risultati dello studio confermano sia l'efficacia della levodopa, sia la sua non tossicità (considerato che dopo il *wash-out* in nessun caso i valori dell'UPDRS nei pazienti trattati risultavano inferiori al braccio placebo). Peraltro, dopo 9 mesi di trattamento nel braccio che assumeva 600 mg di levodopa, erano già visibili discinesie seppure di grado moderato. Questo dato confermerebbe precedenti lavori che indicano come l'uso di alte dosi di levodopa sin dall'esordio faciliterebbe la comparsa di movimenti involontari. Per contro, l'uso di dosi moderate di levodopa non sembra associato ad una elevata incidenza di discinesie come per altro suggerito dallo studio di Block et al. [11] dove venivano confrontati Sinemet standard e CR in pazienti con Parkinson iniziale. In questo studio il rischio di sviluppare complicanze motorie dopo 5 anni è di fatto comparabile a quello evidenziato dagli studi con dopamino-agonista. Peraltro l'incidenza di fluttuazioni motorie non veniva significativamente influenzato dall'utilizzo di levodopa a rilascio modificato.

In conclusione nuovi studi sono probabilmente necessari per poter risolvere le controversie riguardanti il trattamento di prima scelta in pazienti parkinsoniani all'esordio [12–14].

Bibliografia

1. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Feeling C et al (1970) Similarities between neurologic effects of L-dopa and apomorphine. *N Engl J Med* 282:31–33
2. Parkinson Study Group (2000) Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 284:1931–1938
3. Wooten GF (2003) Agonist vs levodopa in PD: the trilla of whitha. *Neurology* 60:360–362
4. Albin RL, Frey KA (2003) Initial agonist treatment of Parkinson disease: a critique. *Neurology* 11 60:390–394
5. Ahlskog JE (2003) Slowing Parkinson's disease progression: recent dopamine agonist trials. *Neurology* 60:381–389
6. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S et al (2004) Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 61:1044–53
7. Parkinson Study Group (2002) Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 287:1653–1661
8. Whore AL, Renny P, Davis MR, Brooks DJ (2002) The REAL-PET study: slower progression in early Parkinson's disease treated with ropinirole compared with L-dopa. *Neurology* 58[Suppl 3]:A82–A83
9. Guttman M, Stewart D, Hussey D et al (2001) Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology* 56:1559–1564

10. Parkinson Study Group (2004) Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351:2498–508
11. The CR First Study Group (1997) Comparison of immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 37:23–27
12. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM (1999) Treatment of Parkinson's disease should become with a dopamine agonist. *Mov Disord* 14:725–730
13. Weiner WJ (1999) The initial treatment of Parkinson's disease should begin with levodopa. *Mov Disord* 14:716–724
14. Clarke CE, Guttman M (2002) Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet* 360:1767–1769
15. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD (2000) A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 342:1484–1491
16. Bracco F, Battaglia A, Chouza C et al (2004) The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 18:733–46
17. Agid Y (1998) Levodopa: is toxicity a myth? *Neurology* 50:858–863
18. – (2002) LIMPE Linee Guida per il Trattamento della Malattia di Parkinson 2002. *Neurol Sciences* 23[Suppl]