

DISTURBO DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI DA AGONISTI DOPAMINERGICI PER IL TRATTAMENTO DEL MORBO DI PARKINSON

A cura della Dott.ssa Roberta Roberti

INTRODUZIONE

Il morbo di Parkinson (PD) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da sintomi motori, cognitivi e psichiatrici. I sintomi psichici possono essere direttamente correlati alla malattia o manifestarsi come complicanza della terapia dopaminergica¹. Oltre ai disturbi psichici più frequentemente associati alla malattia, tra cui depressione, demenza e psicosi, nel PD sono comuni i disturbi del controllo degli impulsi (ICD)². Gli ICD, di cui fanno parte il gioco d'azzardo patologico, lo shopping compulsivo, i comportamenti compulsivi alimentari e l'ipersessualità, sono definiti come comportamenti che vengono eseguiti ripetutamente, eccessivamente e compulsivamente in misura tale da interferire con le normali attività quotidiane³. Sono stati descritti anche altri comportamenti compulsivi associati al PD:

- l'hobbismo, un comportamento impulsivo-compulsivo che comprende continue azioni ripetitive, come esercizio eccessivo, navigazione in Internet, lettura, giardinaggio, pittura e/o cucito³;
- l'ipercreatività^{4,5,6};
- il punding, un comportamento compulsivo caratterizzato da una forte attrazione per compiti ripetitivi, meccanici e afinalistici come montare e smontare elettrodomestici o altri apparecchi^{7,8};
- la sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS), che consiste nell'abuso della terapia dopaminergica, in particolare della L-dopa e dei dopamino agonisti (DA) ad elevata potenza e breve durata d'azione³.

Il meccanismo alla base degli ICD è il risultato di complesse interazioni tra la predisposizione individuale, la stimolazione dopaminergica non fisiologica e lo stesso PD¹. Il substrato neurobiologico principale alla base di questi disturbi è rappresentato dalla disregolazione del sistema mesocorticolimbico, pathway dopaminergico fondamentale nell'apprendimento basato sulla ricompensa e nella motivazione⁹.

Il trattamento con i DA sembra essere il principale fattore di rischio per gli ICD^{4,5,10-14}, in particolare viene attribuito un ruolo cruciale alla stimolazione selettiva del recettore D3 nel sistema mesocorticolimbico^{15,16}. Altri interessanti fattori di rischio per gli ICD sono la presenza di apatia, ansia e anedonia che compaiono nei pazienti con PD di nuova insorgenza e che suggeriscono una causalità nell'ambito di un continuum di comportamenti da ipo a iperdopaminergici^{16,17}.

La frequenza di ICD nei pazienti con PD di nuova diagnosi non trattati è simile a quella della popolazione generale, ma aumenta dopo l'impiego di DA¹⁸. Non è chiaro se esista una relazione dose-effetto, poiché alcuni studi hanno trovato un'associazione tra la dose di DA e gli ICD^{12,19-21} mentre altri non l'hanno trovata^{10,17}.

STUDIO DIGPD - DRUG INTERACTION WITH GENES IN PARKINSON'S DISEASE

Lo studio DIGPD (Drug Interaction with Genes in Parkinson's Disease), uno studio longitudinale di coorte multicentrico, il cui obiettivo è stato quello di valutare la relazione dose-effetto tra la terapia sostitutiva della dopamina e gli ICD²², in pazienti con diagnosi di PD da non più di 5 anni al momento del reclutamento. È stata condotta una valutazione basale per la raccolta delle informazioni relative all'età dei pazienti, età di esordio e severità della malattia, sesso, stato civile, BMI, abitudine al fumo, consumo di alcol e caffè, ed inoltre tutti i farmaci utilizzati per il trattamento del PD a partire dall'insorgenza della malattia, esprimendo le dosi di DA e L-dopa (LD) in dosi equivalenti di LD (LED)²³. Dopo la valutazione basale sono state eseguite valutazioni cliniche annuali per 5 anni da specialisti dei disturbi del movimento. In ogni visita è stata valutata la gravità del PD con la MDS-UPDRS (Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale) e sono state condotte interviste semistrutturate per la diagnosi di gioco d'azzardo patologico²⁴, shopping compulsivo²⁵, comportamenti compulsivi alimentari²⁴, ipersessualità⁵, hobbismo⁴, e ipercreatività⁶. La valutazione ha escluso DDS e punding perché potevano avere fattori di rischio e substrati neurali diversi rispetto agli ICD tipici³. A ogni visita è stata calcolata l'incidenza cumulativa di ICD complessiva, in pazienti senza ICD al basale e in base all'utilizzo di DA. È stata studiata l'associazione tra l'uso di DA e la prevalenza di ICD tenendo conto della dose e della durata del trattamento. Nelle analisi sono stati presentati i rapporti tra la prevalenza di ICD in pazienti esposti e non esposti ai DA, espressi come rapporti di prevalenza (PR). Le analisi sono state condotte sia globalmente, su tutta la popolazione reclutata, sia limitatamente agli utilizzatori di DA. Sono state esaminate anche le associazioni tra altri farmaci utilizzati per il trattamento del PD e gli ICD.

Nelle analisi di sensibilità è stata valutata l'associazione di ICD a specifici DA, e se ci fosse una differenza tra formulazioni di DA standard e a rilascio prolungato (ER), inoltre è stata esaminata l'associazione dei DA con gli ICD sulla base della gravità valutata con la MDS-UPDRS. Nelle analisi principali, dopo la sospensione dei DA i pazienti sono stati considerati comunque esposti, mentre nelle analisi di sensibilità è stata utilizzata una definizione alternativa in base alla quale sono stati considerati non più esposti. Le analisi di sensibilità hanno inoltre incluso nella definizione di ICD hobbismo e ipercreatività, esclusi nell'analisi principale.

RISULTATI

Sono stati valutati 411 pazienti (40,6% donne, età media 62,3 anni, deviazione standard (SD) 9,8 anni). Il 63,8% dei pazienti ha partecipato a più di 4 valutazioni e il follow up medio è stato di 3,3 anni (SD 1,7 anni). Nei 12 mesi precedenti il reclutamento il 93,7% dei pazienti ha assunto LD o DA, il 20,2% ha assunto solo LD, il 29,4% solo DA, mentre il 44,0% ha assunto entrambi. L'86,6% ha assunto DA almeno una volta dall'esordio della malattia. La maggior parte dei pazienti in terapia con DA nei 12 mesi precedenti, era di sesso maschile e con una durata della malattia più lunga rispetto ai pazienti non trattati con DA. Alla valutazione basale 81 pazienti presentava ICD: il 10,5% comportamenti compulsivi alimentari, l'8,5% ipersessualità, il 4,6% shopping compulsivo e il 3,9% gioco d'azzardo patologico. Nel 6,3% dei pazienti erano presenti ICD multipli. Rispetto ai pazienti senza ICD, quelli con ICD erano più giovani, più frequentemente obesi, single e consumatori regolari di caffè. Avevano inoltre forme più severe di PD (in base alla MDS-UPDRS), una maggiore durata della malattia e avevano impiegato DA più frequentemente e a dosi più elevate, mentre la frequenza d'uso e la dose di LD erano simili nei 2 gruppi. *La prevalenza di ICD è aumentata dal 19,7% al basale al 32,8% dopo 5 anni.* In 306 pazienti senza ICD al basale (260 utilizzatori e 46 non utilizzatori di DA) 94 hanno sviluppato ICD (90 utilizzatori e 4 non utilizzatori di DA) corrispondenti a un'incidenza cumulativa a 5 anni del 46.1 % (IC 95% 37.4-55.7; 12.4% non utilizzatori, IC 95% 4.8-30.0; 51.5% utilizzatori, IC 95% 41.8-62.1). L'incidenza annuale media è stata di 103,3/1.000 pazienti/anno (non utilizzatori 26,4/1.000, utilizzatori 118,6/1.000).

È stata osservata una tendenza meno pronunciata all'aumento della frequenza degli ICD nei pazienti con maggiore durata della malattia, gli uomini hanno sviluppato ICD più frequentemente rispetto alle donne nel tempo (PR sesso maschile \times tempo 1,13, IC 95% 1,02-1,26) e i pazienti più giovani hanno avuto una più alta prevalenza di ICD in tutte le visite (PR per 1 anno di età 0,97, IC 95% 0,96-0,98).

L'uso di DA negli ultimi 12 mesi è stato associato a una prevalenza di ICD superiore di 2,23 volte ($p < 0,001$); un'associazione più forte è stata vista con l'impiego regolare di DA (PR 4.23, IC 95% 1.78-10.09). Il modello finale che includeva la durata cumulativa e la dose media giornaliera di equivalenti di LD (LED) ha mostrato associazioni lineari con le 2 variabili, più forti per la durata che per la dose, sia nella valutazione complessiva che in quella limitata agli utilizzatori di DA. Non c'è stata interazione tra dose e durata del trattamento ($p=0,29$ nell'analisi complessiva; $p = 0,20$ negli utilizzatori di DA).

Analisi simili per la LD non si sono dimostrate a favore di una forte associazione con gli ICD, sebbene nel modello che includeva sia la dose giornaliera media che la durata cumulativa, l'aumento della dose (ma non della durata) mostrasse un'associazione borderline (PR 1.10, IC 95% 1.01-1.20, $p = 0.03$), che non era presente nelle analisi limitate agli utilizzatori di DA. Non c'è stata interazione tra DA e LD e non è stata evidenziata alcuna associazione tra altri farmaci utilizzati per il trattamento della PD e gli ICD.

Gli ICD si sono progressivamente risolti dopo la sospensione dei DA e a distanza di un anno dall'interruzione del trattamento erano presenti nel 50% dei pazienti.

Le analisi di sensibilità hanno mostrato che l'associazione tra gli ICD e l'impiego in monoterapia di pramipexolo (PR 4.67, IC 95% 2.02-10.79) e ropinirolo (PR 4.86, IC 95% 2.03-11.63) non ha determinato differenze statisticamente significative ($p_{\text{ropinirolo vs pramipexolo}} = 0.82$). I pazienti che avevano usato entrambi i farmaci hanno avuto la stessa prevalenza di ICD (PR = 3.57, IC 95% = 1.37-9.26) dei pazienti che avevano usato uno o l'altro dei due ($p_{\text{pramipexolo+ropinirolo vs solo pramipexolo}} = 0,32$; $p_{\text{pramipexolo e ropinirolo vs solo ropinirolo}} = 0,28$). I pazienti che avevano usato in monoterapia altri DA (apomorfina, bromocriptina, rotigotina, piribedil) hanno avuto un aumentato rischio di ICD (PR 2,74, IC 95% 1,07-7,04), ma meno pronunciato rispetto ai pazienti che avevano usato in monoterapia pramipexolo ($p = 0,01$) o ropinirolo ($p = 0,02$). I pazienti che avevano usato altri DA insieme a pramipexolo e/o ropinirolo avevano una prevalenza di ICD simile a quella dei pazienti che avevano usato in monoterapia pramipexolo ($p = 0.85$) o ropinirolo ($p = 0.97$) ma superiore a quella di pazienti che avevano usato altri DA in monoterapia ($p = 0.01$). I pazienti che hanno usato sempre altri DA, ma non hanno mai usato pramipexolo e ropinirolo, hanno ricevuto una dose giornaliera media più bassa rispetto a tutti gli altri gruppi ($p < 0,001$). Non sono state riscontrate differenze di associazione tra gli ICD e le formulazioni di DA standard e ER ($p > 0,50$).

Le valutazioni sulla base del punteggio della MDS-UPDRS hanno mostrato che, indipendentemente dalla gravità, l'uso di DA, la dose giornaliera media, la durata e la dose cumulative erano tutte associate agli ICD. Gli odds ratio tendevano a essere più alti per gli ICD più severi, ma non è stata evidenziata nessuna differenza significativa tra i 2 gruppi. L'impiego di definizioni alternative di uso di DA ha condotto a conclusioni simili, tranne per il fatto che le dimensioni dell'effetto erano generalmente inferiori. Includendo nella definizione di ICD hobbismo e ipercreatività, la frequenza di ICD al basale è stata del 22,9% ed è aumentata al 37,3% dopo 5 anni. L'associazione tra questa definizione di ICD e l'impiego di DA ha dato risultati simili a quelli ottenuti con la definizione principale. Se fossero stati inclusi nella definizione di ICD anche DDS e punding i risultati non avrebbero subito modifiche, poiché i pazienti con questi disturbi erano pochi e presentavano nella maggior parte dei casi altri ICD.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo studio longitudinale DIGPD, condotto su pazienti con PD con alta prevalenza di impiego di DA, ha mostrato un aumento di prevalenza di ICD dal 19,7% al basale al 32,8% dopo 5 anni. L'incidenza cumulativa a 5 anni degli ICD è stata circa del 46% (51,5% utilizzatori di DA), con una incidenza annuale media del 103,3/1000 (utilizzatori di DA 118,6/1.000). ***L'uso di DA ha mostrato una forte associazione con gli ICD, con una relazione***

dose-effetto sia per l'aumento della durata che della dose. Non è stata evidenziata una forte associazione tra l'uso di LD o di altri farmaci utilizzati per il trattamento del PD e gli ICD. Gli ICD si sono progressivamente risolti dopo la sospensione di DA.

Questi risultati sono in linea con uno studio che riportava un'incidenza cumulativa a 5 anni del 47% e una incidenza annuale di 120/1.000 in 46 pazienti con PD dopo 21 mesi di terapia con DA¹². Nello studio ICARUS (Impulse Control Disorders and the Association of Neuropsychiatric Symptoms, Cognition and Quality of Life in Parkinson Disease)²⁶ la prevalenza di ICD era stabile nel corso di un follow up di 2 anni, ma la durata media della malattia al baseline era maggiore rispetto allo studio DIGPD; suggerendo che gli ICD tendono a verificarsi nei primi anni della malattia, mentre la loro frequenza è più stabile dopo alcuni anni.

Gli ICD sono aumentati nel tempo in modo più marcato negli uomini ed è stata evidenziata una associazione con l'obesità, probabilmente a causa dei comportamenti alimentari compulsivi. Le caratteristiche dei pazienti associate agli ICD, quali più giovane età, essere single e consumatori di caffè, sono state riscontrate anche in precedenti lavori^{10,12}. Anche se non è possibile escludere che i pazienti che utilizzano DA condividano caratteristiche che li rendono più propensi a sviluppare ICD, l'associazione tra DA e ICD si è dimostrata forte, con ICD 2,23 volte più frequenti nei pazienti che hanno utilizzato DA nei 12 mesi precedenti e 4,23 volte più frequenti nei pazienti che utilizzano regolarmente DA rispetto ai pazienti che non li utilizzano. La relazione dose-effetto non è stata evidenziata in alcuni studi precedenti^{10,17} probabilmente a causa della loro natura trasversale che non ha permesso di ottenere dati sulla storia completa dell'uso di DA. Un limite dello studio DIGPD è l'età relativamente giovane dei pazienti, risultante dal loro reclutamento in centri di riferimento. Poiché l'età più giovane è associata a ICD e i DA sono impiegati più frequentemente nei pazienti più giovani, ciò potrebbe contribuire a sovrastimare la loro frequenza. Il principale punto di forza è che il disegno longitudinale ha permesso di prendere in considerazione l'intera storia dell'uso di DA, l'insorgenza tempo-dipendente degli ICD e di esaminare le relazioni dose-effetto. Gli ICD nei pazienti con PD hanno un'elevata incidenza cumulativa e pertanto questi effetti avversi devono essere attentamente monitorati in pazienti trattati con DA. È necessario sviluppare strumenti per lo screening di questi disturbi e identificare i pazienti ad alto rischio²⁷. Serviranno ulteriori studi per comprendere i meccanismi coinvolti nella relazione tra DA e ICD, in particolare il ruolo dell'apatia, dell'ansia e della depressione.

TAKE-HOME MESSAGE

- *Nel morbo di Parkinson (PD) sono comuni i disturbi del controllo degli impulsi (ICD), di cui fanno parte il gioco d'azzardo patologico, lo shopping compulsivo, i comportamenti compulsivi alimentari e l'ipersessualità.*
- *Il meccanismo alla base degli ICD è complesso ed il trattamento con i DA potrebbe rappresentare un fattore di rischio.*
- *Lo studio DIGPD (Drug Interaction With Genes in Parkinson's Disease) è uno studio longitudinale di coorte multicentrico il cui obiettivo è stato quello di valutare la relazione dose-effetto tra la terapia sostitutiva della dopamina e gli ICD nel PD.*
- *L'uso di DA ha mostrato una forte associazione con gli ICD, con una relazione dose-effetto sia per l'aumento della durata che della dose. Gli ICD si sono progressivamente risolti dopo la sospensione di DA.*
- *Gli ICD nei pazienti con PD hanno un'elevata incidenza cumulativa, pertanto questi effetti avversi devono essere attentamente monitorati in pazienti trattati con DA.*

BIBLIOGRAFIA

1. Béreau, M. *et al.* Hyperdopaminergic behavioral spectrum in Parkinson's disease: A review. *Revue Neurologique* (2018).
2. Weintraub, D. & Burn, D. J. Parkinson's disease: The quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov. Disord.* **26**, 1022–1031 (2011).
3. Weintraub, D., David, A. S., Evans, A. H., Grant, J. E. & Stacy, M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1. Weintraub, D., David, A. S., Evans, A. H., Gran (2015).
4. Voon, V. & Fox, S. H. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Archives of Neurology* (2007).
5. Voon, V. *et al.* Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* (2006).
6. Lhommée, E. *et al.* Dopamine and the biology of creativity: Lessons from Parkinson's disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. (2014).
7. Evans, A. H. *et al.* Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord.* (2004). d
8. Spencer, A. H., Rickards, H., Fasano, A. & Cavanna, A. E. The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. *Movement Disorders* (2011).
9. Probst, C. C. & van Eimeren, T. The functional anatomy of impulse control disorders. *Current neurology and neuroscience reports* (2013).
10. Weintraub, D. *et al.* Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* (2010).
11. Avanzi, M. *et al.* Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* (2006).
12. Bastiaens, J., Dorfman, B. J., Christos, P. J. & Nirenberg, M. J. Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* (2013).
13. Pontone, G., Williams, J. R., Bassett, S. S. & Marsh, L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* (2006).
14. Singh, A., Kandimala, G., Dewey, R. B. & O'Suilleabhain, P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J. Clin. Neurosci.* (2007).
15. Grall-Bronnec, M. *et al.* Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Safety* (2018).
16. Sierra, M. *et al.* Apathy and impulse control disorders: Yin & yang of dopamine dependent behaviors. *Journal of Parkinson's Disease* (2015).
17. Voon, V. *et al.* Impulse control disorders in parkinson disease: A multicenter case-control study. *Ann. Neurol.* (2011).
18. Smith, K. M., Xie, S. X. & Weintraub, D. Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (2016).
19. Callesen, M. B., Weintraub, D., Damholdt, M. F. & Møller, A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: Prevalence, depression, and personality. *Park. Relat. Disord.* (2014).
20. Perez-Lloret, S. *et al.* Prevalence and pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* (2012).

21. Rodríguez-Violante, M., González-Latapi, P., Cervantes-Arriaga, A., Camacho-Ordoñez, A. & Weintraub, D. Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients. *Park. Relat. Disord.* (2014).
22. Corvol, J.-C. *et al.* Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* (2018).
23. Tomlinson, C. L. *et al.* Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* (2010).
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Ed. text revised). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition TR.* (2000).
25. Lejoyeux, M., Tassain, V., Solomon, J. & Adès, J. Study of compulsive buying in depressed patients. *J. Clin. Psychiatry* (1997).
26. Antonini, A. *et al.* ICARUS study: Prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (2017).
27. Kraemmer, J. *et al.* Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (2016).