

La stimolazione dopaminergica continua con dopamino agonisti

Emilia Martignoni

*Dipartimento di Medicina Clinica , Università dell'Insubria, Varese
e Servizio di Neuroriabilitazione e Disordini del Movimento Istituto Scientifico
di Veruno (NO) IRCCS Fondazione "S. Maugeri"*

Introduzione

Uno dei temi più attuali a proposito di scelte terapeutiche nella malattia di Parkinson (MP) riguarda la stimolazione dopaminergica continua (SDC). L'interesse per questa strategia terapeutica scaturisce dalla nozione che, dopo alcuni anni di trattamento con levodopa – precursore della dopamina carente nella MP- la risposta al farmaco diviene meno prevedibile, discontinua e frequente causa di disabilità per i pazienti.

In effetti l'uso di levodopa, il "magico"(1) "gold standard" per i sintomi della MP, può compensare adeguatamente la sintomatologia per un periodo di tempo limitato, durante il quale il farmaco risolve completamente o quasi la sintomatologia e la risposta motoria dura più a lungo di quanto l'emivita ed il picco plasmatico di levodopa possono teoricamente far prevedere. Purtroppo questa risposta clinica così soddisfacente può durare solo pochi anni e circa il 50% dei parkinsoniani trattati con levodopa per più di 5 anni sviluppa le ben note complicazioni motorie (2), descrivibili come fluttuazioni delle prestazioni motorie relativamente prevedibili ma di durata variabile, con alternanza di fasi di mobilità soddisfacente od inadeguata, in relazione alla riduzione della durata dell'efficacia di ogni dose di levodopa. Le fluttuazioni possono anche indurre depressione, ansietà, tachicardia, sudorazione che, nella maggioranza dei casi si risolvono, insieme ai sintomi motori, con la fase positiva della fluttuazione (3). La spiegazione delle fluttuazioni risiede nel fatto che la preparazione standard della levodopa risolve solo parzialmente le modificazioni della stimolazione dopaminergica striatale indotta dalla malattia. Ovviamente la progressione della gravità della malattia (4), che è l'espressione clinica della perdita neuronale, influenza largamente la comparsa delle fluttuazioni motorie, anche se non bisogna trascurare il ruolo addizionale dell'età (5) e dei fattori periferici che interferiscono con la farmacocinetica della levodopa, tra cui lo svuotamento gastrico, che influenza l'assorbimento intestinale della levodopa orale (6)

Gangli della base e funzione dopaminergica

Nel cervello sano degli animali da esperimento i neuroni dopaminergici "scaricano" in maniera continua e la concentrazione di dopamina a livello striatale si mantiene costante (7,8). Gli stimoli ambientali, specialmente se nuovi o importanti in relazione alla motivazione, possono modificare il contenuto extracellulare di dopamina per minuti o ore (9), ma il cervello sano affronta le varie situazioni mantene-

do relativamente costanti le concentrazioni di dopamina striatale, grazie anche ai meccanismi di reuptake e di autoregolazione dei neuroni dopaminergici (10). Tutte queste caratteristiche fanno della dopamina uno dei principali protagonisti della stabilità funzionale dei gangli della base, essenziale per la selezione e l'esecuzione dell'attività neuronale associata al movimento. È allora facile immaginare che cosa comporti la perdita di dopamina nella MP. Dopo una iniziale fase di compenso, la denervazione dopaminergica dello striato provoca una cascata di eventi che sconvolgono l'organizzazione funzionale della circuitistica dei gangli della base, che perdono la capacità di selezionare e facilitare il movimento (11). Inoltre, il recupero della funzione dopaminergica diviene un problema in quanto la levodopa standard, che ha un'emivita intorno ai 90 minuti, è incapace di ripristinare la funzione fisiologica dei gangli della base. Questo fatto non è percepito clinicamente, almeno nelle fasi iniziali quando il paziente trattato con levodopa ha una buona risposta clinica, sovente paragonata alla "luna di miele". Ma con il trascorrere del tempo i gangli della base divengono sempre meno efficienti, poiché i recettori dopaminergici striatali, invece di essere continuamente stimolati dalla dopamina come avviene in condizioni fisiologiche, sono soggetti a cambiamenti delle concentrazioni di dopamina in relazione alle oscillazioni dei suoi livelli plasmatici. La stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici è stata studiata in modelli animali di MP. In primati non umani la somministrazione di farmaci dopaminergici con emivita breve induce complicanze motorie simili a quelle descritte nei pazienti parkinsoniani (12,13). Inoltre, la stimolazione dopaminergica pulsatile induce variazioni della plasticità striatale che coinvolgono geni e proteine e causano un rimodellamento dei contatti e dei circuiti neuronali, espressi dalle fluttuazioni motorie (14-16). Infine, con la progressione della malattia, la perdita di dopamina della pars compacta della substantia nigra rende le concentrazioni striatali di neurotrasmettitore sempre più dipendenti dai livelli plasmatici di levodopa e si riduce la capacità di tamponare le fluttuazioni dei livelli di dopamina plasmatica da parte dei terminali dopaminergici.

Benefici della stimolazione dopaminergica continua con dopamino agonisti

Lo sviluppo delle complicanze motorie legate alla breve emivita della levodopa divenne palese dopo pochi anni dal miracolistico avvento della levodopa alla fine degli anni sessanta. Anche se hanno diversa espressione clinica, tutte le complicanze motorie sono dovute alla perdita di dopamina indotta dalla MP e non adeguatamente compensate dalle dosi e dalle modalità di somministrazione della levodopa. L'uso dei dopamino agonisti, che stimolano direttamente i recettori dopaminergici ed hanno emivite differenti, ha reso indispensabile il confronto dei loro effetti con quelli della levodopa, che mostra chiaramente come i dopamino agonisti inducano un ritardo significativo nell'esordio delle complicanze motorie, sia in termini di discinesie che di fluttuazioni motorie (17-19), seppure con una efficacia clinica minore rispetto alla levodopa. Il fatto che la differenza possa essere spiegata in termini di stimolazione prolungata può essere desunto anche dagli studi che mostrano che un agonista dopaminergico con breve emivita come l'apomorfina induce rapidamente discinesie se iniettata come bolo, ma non se somministrata in infusione continua (20,21). Nello stesso modo la somministrazione cronica di levodopa in ratti le-

sionati con 6-idrossidopamina in maniera pulsatile (22) o continua (23) induce o no fluttuazioni motorie. Tutto ciò ha portato al largo impiego dei dopamino agonisti come trattamento di prima scelta della MP iniziale (17-19). La stimolazione dopaminergica continua con dopamino agonisti comporta tradizionalmente assunzioni orali plurime nelle 24 ore, ma l'uso di vie di somministrazioni alternative ha mostrato buoni risultati. Apomorfina e lisuride somministrati sotto cute con una pompa durante le ore di veglia o per 24 ore hanno consentito buone prestazioni motorie, in assenza di fluttuazioni motorie, per svariati anni (24,25). Entrambi i dopamino agonisti hanno un'emivita assai breve e quindi la differenza non può che farla la somministrazione continua. Un dopamino agonista con lunga emivita e somministrabile per os una volta al giorno è la cabergolina, ma gli effetti collaterali profibrotici ne consigliano attualmente un impiego rigidamente "controllato" (26). Altre possibilità sono costituite da un nuovo agonista dopaminergico, la rotigotina, somministrabile come cerotto ogni 24 ore (27) e da un vecchio agonista dopaminergico, il ropinirolo, disponibile per un'unica assunzione orale ogni 24 ore grazie ad una tecnologia farmaceutica avanzata, che garantisce livelli plasmatici costanti e quindi una stimolazione dopaminergica continua (28). In conclusione, le differenti formulazioni di dopamino agonisti possono fornire una stimolazione dopaminergica continua, insieme ad una ridotta presenza o assenza di fluttuazioni motorie. La discussione sul loro uso deve comunque anche tenere in considerazione la loro efficacia clinica ed i loro effetti collaterali, principalmente di tipo psichiatrico (29). Ovviamente la stimolazione dopaminergica continua, attualmente considerata la migliore opzione terapeutica per la MP (30), può essere perseguita anche con strategie terapeutiche diverse dai dopamino agonisti, ma deve avere sempre l'obiettivo di fornire a ciascun paziente la migliore terapia possibile, ossia che tenga conto del disturbo motorio, ma non trascuri età, esigenze funzionali, comorbidità, concomitante uso di altri farmaci e tenga infine conto di come ciascun paziente e la sua famiglia vogliano o possano gestire la loro vita con la MP.

Bibliografia

- 1) Mercuri NB, Bernardi G. The “magic” of L-dopa: why is it the gold standard Parkinson’s disease therapy? *Trend Pharmacol Sci* (2005), 26:pp.341-344
- 2) Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* (2000), 47 suppl1:pp. 2-11
- 3) LIMPE Guidelines for the treatment of Parkinson’s Disease 2002. *Neurol Sci* (2003), 24(Suppl 3);S157-S164
- 4) Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW et al. Heterogeneity of Parkinson’s disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2005), 76:pp.343-348
- 5) Sossi V, de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Adams J, Stoessl J. Age-related differences in levodopa dynamics in Parkinson’s disease: implications for motor complications. *Brain* (2006), 129:pp. 1050-1058
- 6) Muller T, Erdmann C, Bremen D, Schmidt WE et al. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clin Neuropharmacol* (2006),29:pp.61-67
- 7) Abercrombie ED, Bonatz AE, Zigmond MJ: Effects of L-DOPA on extracellular dopamine in striatum of normal and 6-hydroxydopamine-treated rats. *Brain Res* (1990), 525:pp. 36-44
- 8) Venton BJ, Zhang H, Garris PA, Philips PE, Sulzer D, Wightman RM. Real-time decoding of dopamine concentration changes in the caudate-putamen during tonic and phasic firing. *J neurochem* (2004),89:pp.1284-1295
- 9) Inoue M, Katsumi Y, Hayashi T, Mukai T, Ishizu K, Hashikawa K, Saji H, Fukuyama H. Sensory stimulation accelerates dopamine release in the basal ganglia *Brain Res* 2004;1026:179-184
- 10) Rodriguez M, Ginzales J, Sabate M, Obeso J, Pereda E. Firing regulation in dopaminergic cells: effect of the partial degeneration of nigrostriatal system in surviving neurons. *Eur J Neurosci* (2003),18:pp.53-60
- 11) Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson’s disease. *Progress in Neurobiology* 2000; 62: 63-88.
- 12) Maratos EC, Jackson MJ, Pearce RK, Cannizzaro C, Jenner P. Both short- and long-acting D-1/D-2 dopamine agonists induce less dyskinesia than L-DOPA in the MPTP-lesioned common marmoset [*Callithrix jacchus*]. *Exp Neurol* (2003),179:pp.90-102
- 13) Pearce RK, Banerji T, Jenner P, Marsden CD. De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than levodopa in the MPTP treated marmoset. *Mov Disord* (1998),13:pp.234-241
- 14) Nielsen KM, Soghomonian JJ. Dual effects of intermittent or continuous L-DOPA administration on gene expression in the globus pallidus and subthalamic nucleus of adult rats with a unilateral 6-OHDA lesion. *Synapse* (2003),49:pp.246-260
- 15) Tel BC, Zeng BY, Cannizzaro C, Pearce RK, Rose S, Jenner P. Alterations in striatal neuropeptide mRNA produced by repeated administration of L-DOPA, ropinirole or bromocriptine correlate with dyskinesia induction in MPTP-treated common marmosets. *Neuroscience* (2002),115:pp.1047-1058

- 16) Picconi B, Centonze D, Hakansson K et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci.* 2003; 6:501-506
- 17) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn P, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* (2000), 342:pp. 1484-1491
- 18) Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, et al 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* (2004), 18: pp.733-746
- 19) The Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease. A 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* (2004), 61:pp. 1044-1053
- 20) Blanchet PJ, Calon F, Martel JC et al. Continuous administration decreases and pulsatile administration increases behavioral sensitivity to novel dopamine D2 agonist (U-91356A) in MPTP-exposed monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* (1995),272:pp.854-859
- 21) Bibbiani F, Costantini LC, Patel R, Chase TN. Continuous dopaminergic stimulation reduces risk of motor complications in parkinsonian primates. *Exp Neurol* (2005),192:pp.73-78
- 22) Juncos JL, Engber TM, Raisman R, et al. Continuous and intermittent levodopa differentially affect basal ganglia function. *Ann Neurol* (1989),25:pp. 473-478
- 23) Engber TM, Susel Z, Juncos JL, Chase TN. Continuous and intermittent levodopa differentially affect rotation induced by D-1 and D-2 dopamine agonists. *Eur J Pharmacol* (1989),168:pp. 291-298
- 24) Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging* (2004), 21:pp.687-709
- 25) Stocchi F, Ruggieri S, Vacca L, Olanow CW. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in PD patients. *Brain* (2002), 125:pp. 2058-2066
- 26) Rasmussen VG, Poulsen SH, Dupont E, et al. Heart valve disease associated with treatment with ergot-derived dopamine agonists: a clinical and echocardiographic study of patients with Parkinson's disease. *J Intern Med.* 2008;263:90-8.
- 27) Watts L, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:272-6
- 28) Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson disease: a randomized, double blind –non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2883-95
- 29) Richard IH, Frank S, McDermott MP, Wang H, et al. The ups and downs of Parkinson disease: a prospective study of mood and anxiety fluctuations. *Cogn Behav Neurol* (2004), 17:pp. 201-207
- 30) Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* (2006), 5:pp.677-687