

Titolo divulgativo: Disturbi del controllo degli impulsi nei pazienti con malattia di Parkinson: studio dei fattori di rischio farmacocinetici e psicologici

Titolo scientifico: Screening dei disturbi del controllo degli impulsi nei pazienti con malattia di Parkinson in terapia con agonisti dopaminergici: fattori di rischio farmacocinetici e psicologici

Responsabile dello studio: Manuela Contin^{1,2}

Gruppo di Studio: Giovanna Lopane¹, Luca Marini¹, Susan Mohamed¹, Luisa Sambati¹, Patrizia De Massis³, Maria Guarino¹, Simonetta Sermi⁴, Chiara Persichella⁴, Pietro Cortelli^{1,2}, Giovanna Calandra Buonauro^{1,2}

1 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

2 Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

3 Unità di Neurologia, Ospedale "S. Maria della Scaletta", Imola

4 DSMDP- Programma Integrato Dipendenze Patologiche ed assistenza alle popolazioni vulnerabili, AUSLBO, Bologna

Relazione scientifica

Background e razionale

La Malattia di Parkinson (MP) è la seconda malattia neurodegenerativa dopo la malattia di Alzheimer. La prevalenza è di 180-200 casi/100.000 abitanti. In Italia ci sono circa 200.000 parkinsoniani e ogni anno vengono segnalati mediamente 10.000 nuovi casi. (1).

La terapia farmacologica a tutt'oggi disponibile è esclusivamente sintomatica, basata principalmente sul ripristino della trasmissione dopaminergica nigrostriatale. Accanto alla levodopa (LD), precursore della dopamina, che rimane il "gold standard" nel trattamento della MP, gli agonisti dopaminergici (DA) non ergolinici occupano un ruolo importante nell'armamentario terapeutico. Attualmente sono disponibili sul mercato due farmaci per uso orale, il pramipexolo (PRA) ed il ropinirolo (ROP), in formulazione a rilascio standard e a rilascio prolungato, ed uno per via transdermica (formulazione in cerotto), la rotigotina (ROT) (2). Si tratta di farmaci la cui caratterizzazione dal punto di vista farmacocinetico clinico è molto carente (3,4). Ne consegue un utilizzo clinico basato su di un approccio empirico, per "prove ed errori", di dosi sostanzialmente fisse, non individualizzate. Tale approccio si traduce, a parità di dose, in un'ampia variabilità sia nella risposta clinica, sia nella comparsa degli effetti indesiderati nei pazienti trattati.

L'esperienza clinica ha evidenziato una serie di effetti indesiderati potenzialmente gravi associati alla terapia con DA, fra i quali hanno destato particolare allarme i disturbi del controllo degli impulsi (DCI), definiti come "*comportamenti che vengono eseguiti ripetutamente, eccessivamente e compulsivamente in misura tale da interferire con le normali attività quotidiane*" (5). I DCI includono il disturbo da gioco d'azzardo (DGA), lo shopping compulsivo, i comportamenti compulsivi alimentari e l'ipersessualità (5). Altri comportamenti impulsivi-compulsivi che sono stati associati alla terapia dopaminergica in generale ed in particolare ai

DA includono l'hobbismo (uso eccessivo di Internet, intenso esercizio fisico, ipercreatività); il punding (attrazione per compiti ripetitivi, meccanici e afinalistici come montare e smontare elettrodomestici o altri apparecchi); la sindrome da disregolazione dopaminergica (SDD), che consiste nell'abuso della terapia dopaminergica (6). Nel complesso la prevalenza dei DCI nei pazienti con MP trattati con DA varia a seconda delle casistiche, in un range ricompreso fra il 15-40% (7,8). Si tratta di effetti spesso non riferiti dai pazienti, sottovalutati e/o non riconosciuti dai famigliari, dalle ricadute molto gravi dal punto di vista personale, relazionale, familiare e talvolta finanziario.

Il meccanismo alla base dei DCI è il risultato di complesse interazioni tra diverse variabili, neurofunzionali, genetiche, demografiche, cliniche, terapeutiche e comportamentali (9,10). Il trattamento con i DA sembra essere comunque il principale fattore di rischio per i DCI (11).

Nessuno studio ha finora esaminato la possibile relazione fra concentrazioni plasmatiche di DA e DCI.

Obiettivi del progetto

Obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare le possibili differenze delle concentrazioni plasmatiche dei DA in pazienti parkinsoniani con e senza evidenze di DCI, in base ad uno screening effettuato mediante un questionario validato per la valutazione dei disturbi impulsivi-compulsivi (QUIP) (12).

Obiettivo secondario, confrontare il profilo psicologico dei pazienti risultati positivi allo screening per DCI con quello di un gruppo di pazienti negativi allo screening, paragonabili sulla base delle caratteristiche demografiche e cliniche.

Pazienti e Metodi

Lo studio è stato disegnato come prospettico, monocentrico, di natura esplorativa. I pazienti sono stati reclutati secondo criteri d'inclusione e esclusione predefiniti.

Il protocollo prevedeva:

- visita neurologica, con valutazione dei sintomi (fase "on"), mediante le scale Hoehn & Yahr e MDS-UPDRS;
- compilazione della scheda raccolta dati anagrafici e clinici predisposta per lo studio;
- somministrazione ai pazienti del questionario QUIP (12).
- prelievo ematico (6 mL) alle ore 9-10, prima dell'assunzione della dose del DA del mattino, per la misura della concentrazione plasmatica dei DA (13,14);
- somministrazione dei seguenti test psicometrici:
 1. Mini Mental State Examination (MMSE), per valutare la presenza di deterioramento cognitivo (15).
 2. Millon Clinical Multiaxial Inventory III (MCI-III) (2008, 2016), questionario standardizzato autosomministrato, in grado di misurare stili di personalità e sindromi cliniche (16).

3. Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), questionario autosomministrato per la valutazione del grado di impulsività (17).

4. Frontal Assessment Battery (FAB), per la valutazione del funzionamento esecutivo (18).

Risultati

Nel periodo dal 15 settembre 2020 al 6 ottobre 2021 sono stati reclutati 105 pazienti. Quarantuno soggetti (39%) sono risultati positivi a DCI secondo il questionario QUIP (Figura 1). La tipologia e distribuzione dei DCI è riportata in Figura 2.

Dei 41 pazienti trovati positivi a DCI, 16 mostravano un singolo disturbo (39%) e 25 due o più disturbi (61%). Tra i disturbi riportati: 24% alimentazione incontrollata; 17% shopping compulsivo; 14% ipersessualità; 12% DGA; 25% hobbismo, principalmente in ambito domestico (bricolage, riordino); 8% SDD. L'ipersessualità è risultata più frequente nella popolazione maschile rispetto a quella femminile (42% *vs* 6%, $p=0,01$), lo shopping compulsivo ha mostrato la tendenza ad una frequenza maggiore nelle donne (47% *vs* 20%).

Figura 1. Percentuali di positività/negatività a DCI tra i pazienti reclutati

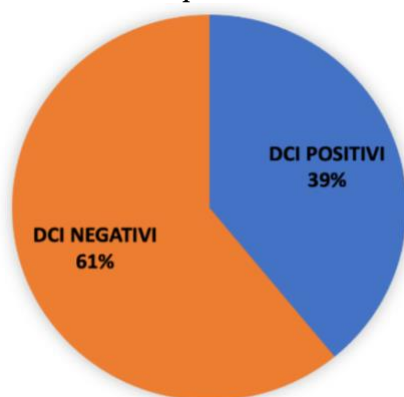
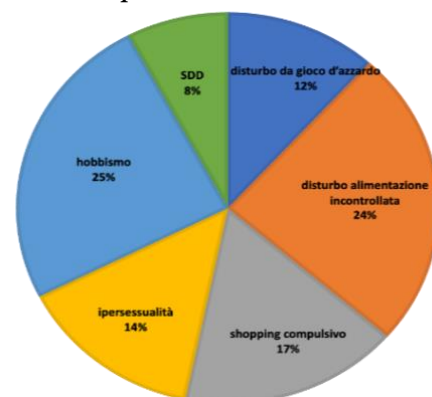
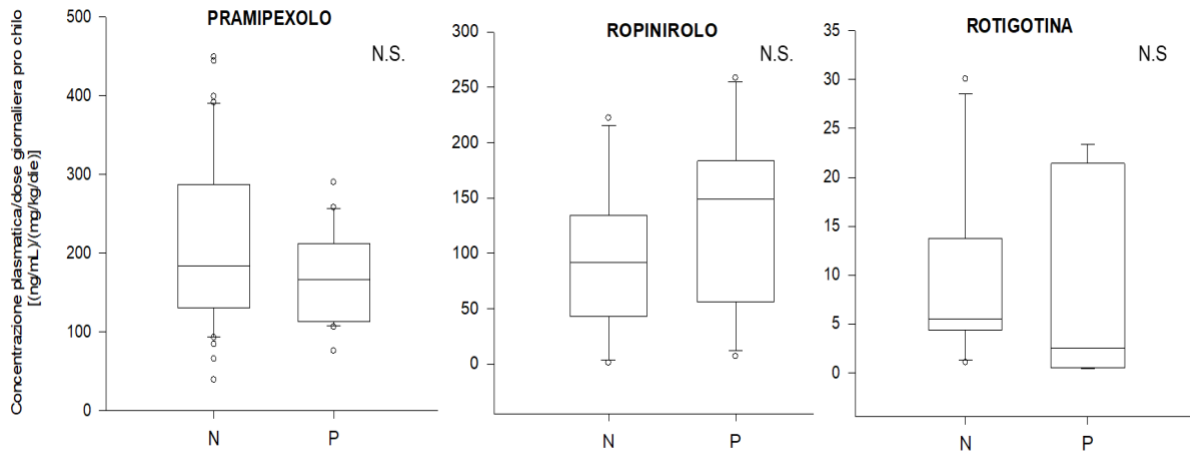


Figura 2. Tipologia di DCI rilevati nei pazienti



- Non è emersa nessuna differenza significativa nelle caratteristiche demografiche, cliniche, terapeutiche e negli stili di vita fra i due gruppi di pazienti.
- Per quanto riguarda in particolare l'utilizzo dei DA, il PRA è risultato complessivamente il più prescritto (66% dei casi), seguito da ROP (19%) e ROT (15%). Le formulazioni a rilascio prolungato erano in assoluto le più utilizzate, nel 76% dei pazienti trattati con PRA e nel 100% dei pazienti con ROP.
- I dosaggi giornalieri di ciascun DA sono risultati simili nei due gruppi, sia in mg, sia in mg/chilogrammo.
- Le concentrazioni plasmatiche dei tre DA, corrette per le corrispettive dosi pro chilo giornaliere, non hanno mostrato differenze significative fra i due gruppi (Figura 3).

Figura 3. Concentrazioni plasmatiche dei tre DA, corrette per le corrispettive dosi pro chilo giornaliere, nei due gruppi di pazienti, negativi (N) e positivi (P) ai DCI



Il profilo psicologico dei 41 pazienti risultati positivi allo screening dei DCI è stato confrontato con quello di 31 pazienti negativi allo screening, sovrapponibili per caratteristiche demografiche e cliniche. Dall'analisi sono emersi i seguenti risultati:

- Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nei punteggi medi relativi agli stili di personalità (MCI-III) fra i due gruppi di pazienti. E' stata osservata nella popolazione positiva allo screening dei DCI la tendenza ad un'incidenza di casi maggiore di soggetti con stile di personalità depressiva (5/41 vs 0/31) ($p=0,07$).
- I punteggi medi relativi all'impulsività motoria (BIS-11) sono risultati significativamente più alti nel gruppo di pazienti positivi allo screening dei DCI rispetto ai negativi ($p=0,04$). Anche l'impulsività totale ha mostrato punteggi tendenzialmente più alti nella popolazione con screening positivo ($p=0,05$).
- Per quanto riguarda infine la valutazione del funzionamento esecutivo, i punteggi medi totali corretti per età e scolarità della FAB non hanno mostrato differenze significative fra i due gruppi.

Discussione e conclusioni

Numerosi sono gli studi che hanno indagato la relazione tra DA e DCI nei pazienti parkinsoniani. A nostra conoscenza questo è il primo studio che ha valutato la relazione tra le concentrazioni plasmatiche dei DA e rischio di DCI. Lo studio non ha evidenziato né una dose, né un livello plasmatico «soglia» di DA associati ad un maggior rischio di sviluppare DCI. Tali disturbi sono stati rintracciati a dosi di DA considerate medio-basse, utilizzando in gran parte formulazioni a rilascio prolungato. Nonostante questo approccio terapeutico cautelativo la percentuale di pazienti positivi allo screening dei DCI è risultata piuttosto elevata (39%) nella nostra popolazione di studio, in linea comunque con quanto riportato da altri studi sull'argomento. Gran parte dei DCI rilevati nei nostri pazienti riguardava disturbi subsindromici ritenuti "socialmente accettabili", quali l'alimentazione compulsiva e l'hobbismo. L'approfondimento

anamnestico che ne è conseguito ha comunque messo in evidenza il disagio che anche questo tipo di DCI determina nel contesto di vita dei pazienti e dei *caregiver*.

Dai risultati delle indagini psicologiche è emerso che la BIS-11 potrebbe rappresentare un utile strumento di screening in pazienti con MP candidati alla terapia con DA, in quanto una sua positività, specie nella sottoscala relativa all'Impulsività Motoria, potrebbe essere un fattore di rischio per lo sviluppo di DCI. La tendenza ad una maggiore incidenza, fra i pazienti positivi a DCI, di punteggi sopra soglia nella Scala di personalità Depressiva, risulta in linea con gli studi che pongono la depressione come uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di DCI nei pazienti con MP (5,7).

Infine, uno screening cognitivo delle funzioni esecutive, condotto con test più specifici e approfonditi della FAB, potrebbe essere utile nel valutare il funzionamento esecutivo mediato dai lobi frontali, specie in compiti di inibizione della risposta comportamentale e di risposta a feedback ambientali negativi, mettendo in relazione questi disturbi con il fenomeno dei DCI.

Bibliografia

1. <http://www.aosp.bo.it/content/insieme-curare-il-percorso-assistenziale-la-malattiadiparkinson-e-uno-sportello-informativ>
2. Blandini F, Armentero M-T. Dopamine receptor agonists for Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23:387-410.
3. Contin M, Riva R, Albani F, Baruzzi A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's Disease. *Clin Pharmacokinet* 1996;6:463-481.
4. Nyholm D. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease: an update. *Clin Pharmacokinet* 2006;2:109-136.
5. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2015;30:121-127.
6. Voon V, Fox S. H. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:1089-1096.
7. Gatto EM, Aldinio V. Impulse control disorders in Parkinson's disease. A brief and comprehensive review. *Front Neurol* 10:351. doi:10.3389/fneur.2019.00351.
8. Rektorova I. Current treatment of behavioral and cognitive symptoms of Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;59:65-73.
9. Probst CC, van Eimeren T. The functional anatomy of impulse control disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:386. doi: 10.1007/s11910-013-0386-8.
10. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010;67:589-595.
11. Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* 2015; 69:183-189.
12. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;30:1461-1467.

13. Mohamed S, Riva R, Contin M. Validated UHPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of pramipexole and ropinirole in plasma of patients with Parkinson's disease, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016;1017-1018:114-119.
14. Mohamed S, Riva R, Contin M. Novel UHPLC-MS/MS method for the determination of rotigotine in the plasma of patients with Parkinson's disease. *Biomed Chromatogr* 2017 Sep; 3:1 e3944. <https://doi:10.1002/bmc.3944>.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: *J Psychiatr Res*, vol. 12, n. 3, 1975, pp. 189–198.
16. Millon T. MCMI-III Millon clinical multi-axial inventory-III. Adattamento italiano a cura di A. Zennaro, S. Ferracuti, M.Lang, E. Sanavio (2008)- Ed: Giunti OS FI Organizzazioni Speciali.
17. Patton JH, Stanford MS, Barratt E. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 1995;51;768-774.
18. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;12;55:1621-1626.