



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatra

SIMPOSIO

PARKINSON-DEMENTIA: DALLA DIAGNOSI ALLA GESTIONE CLINICA

Il trattamento farmacologico della malattia di Parkinson con demenza: implicazioni nella pratica clinica dello studio "Express"

Treatment of Parkinson's disease with Dementia: clinical implications of "Express" study

U. BONUCCELLI, C. BERTI, D. CANEPARO

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa, U.O.C. Neurologia, Ospedale Versilia

Cognitive impairment is a prominent feature of idiopathic Parkinson's disease (PD) and the risk of dementia in PD is nearly five times higher than in the general population.

The observation that patients with PD and dementia have extensive cholinergic deficits led to the hypothesis that cholinesterase inhibitors may provide benefit for patients with this condition.

"Express" study, an international, multicentric, double blind, randomised and placebo controlled study, suggests that rivastigmina is effective in the treatment of PD and dementia, without worsening of Parkinsonism. 541 patients with PD and dementia were recruited and treated with rivastigmina or placebo with a relation of randomisation 2:1. The rivastigmina dose ranged between 3-12 mg/die; the duration of treatment was of 24 week. 72.2% of patients under rivastigmina treatment and the 82.1% of placebo treated patients completed the study. At the end of the study a significative improvement of cognitive test battery, without worsening of Parkinsonism.

This is the first large-scale study that demonstrates significant benefits of rivastigmina in dementia associated with PD.

Key words: Parkinson's disease • Dementia • Rivastigmine

Le moderne terapie hanno decisamente aumentato la vita media dei pazienti con malattia di Parkinson (MP), e ciò ha portato anche ad un aumento nella prevalenza di deterioramento cognitivo in questa popolazione.

Nella MP si possono osservare abbastanza frequentemente alterazioni cognitive subcliniche mentre una franca demenza è comunque cinque volte più frequente nella MP rispetto alla popolazione generale.

Studi di prevalenza riportano valori oscillanti dall'8%¹ al 93%² e studi più recenti indicano una prevalenza media del 20-40%^{3 4}: una così ampia discrepanza di risultati si giustifica con la mancanza di uniformità nei criteri impiegati per la diagnosi di demenza.

Demenza in corso di malattia di Parkinson

Alterazioni cognitive settoriali e limitate, in assenza di franca demenza, sono un reperto frequente in corso di MP. Il modesto e comunque circoscritto deficit cogni-



PACINeditore

■ Corrispondenza: prof. Ubaldo Bonuccelli, U.O. Neurologia, Ospedale Versilia, via Aurelia 335, Lido di Camaiore, Lucca, Italy - Tel. +39 0584 6059542 - E-mail: u.bonuccelli@med.unipi.it

tivo evidente in molti pazienti con MP, tuttavia, non progredisce a franca demenza se non in una parte dei casi. I domini cognitivi interessati nel caso di deficit circoscritto riguardano le funzioni attentive ed esecutive, le abilità visuo-spaziali, la memoria di rievocazione e la fluenza verbale. Questo quadro cognitivo è simile a quello che si osserva in caso di danno ai lobi frontali, in particolare della corteccia prefrontale^{5,6}.

La diagnosi di demenza prevede “lo sviluppo di deficit cognitivi multipli ... sufficientemente gravi da inabilitare il funzionamento sociale e lavorativo”⁷. Il deficit cognitivo deve includere deficit mnestico o di apprendimento in associazione con il coinvolgimento di altre funzioni superiori quali il linguaggio le gnosie e le prassie. Tale deficit deve rappresentare un declino da livelli di premorbidità e non può essere presente solo in corso di delirium.

È difficile e talora impossibile, sulla base dei soli dati clinici, stabilire quando la demenza in corso di MP possa dirsi dovuta alla MP stessa, cosiddetta “malattia di Parkinson con demenza” (MPD) in senso stretto, e cioè ne sia “la diretta conseguenza fisiopatologica”⁷ e quando la demenza non sia invece la conseguenza di una comorbidità tra MP e malattia di Alzheimer (MA) oppure, infine, sia espressione di una malattia con corpi di Lewy diffusi (MCLD).

I criteri utili al fine di stabilire il tipo di demenza associata alla MP comprendono l'intervallo temporale che lega le due manifestazioni cliniche e le caratteristiche neuropsicologiche del deficit cognitivo.

CRITERI CRONOLOGICI

Le linee guida per la diagnosi di MCLD⁸ prevedono un esordio dei sintomi cognitivi non più di 12 mesi dopo la comparsa del Parkinsonismo, pertanto la diagnosi di “malattia di Parkinson con demenza” deve essere posta quando la demenza esordisce almeno un anno dopo il Parkinsonismo.

CARATTERISTICHE NEUROPSICOLOGICHE

Nella MPD prevale un indebolimento delle funzioni esecutive (cioè pianificazione, avvio, sequenziamento, monitoraggio e avvicendamento di risposte), delle abilità visuomotorie e visuospatiali, della rievocazione di materiale mnestico verbale e non verbale e della fluenza verbale^{9,10}. Le funzioni fasiche, eccetto la fluenza verbale, sono relativamente preservate, al pari dell'orientamento, della capacità di utilizzare i suggerimenti per richiamare materiale mnestico e della memoria di riconoscimento.

Il deficit caratteristico della MA riflette la prevalente patologia a carico dell'ippocampo e della corteccia entorinale^{11,12}, mentre il deficit di recupero di nuove informazioni da parte dei pazienti parkinsoniani può essere secondario a disfunzione esecutiva (cioè incapacità ad iniziare una sistematica ricerca mnemonica) e riflette disfunzioni di circuiti frontali e sottocorticali^{5,6}.

Trattamento della MP con demenza

TERAPIE CONCOMITANTI

La strategia più efficace nel trattamento della demenza in corso di MP consiste nel ridurre ed eliminare farmaci che da un lato possono causare od esacerbare i deficit cognitivi e dall'altro sono relativamente meno efficaci nel controllare la sintomatologia motoria¹³.

Sedativi ed ansiolitici dovrebbero essere gradualmente ridotti e, se possibile, sospesi. Farmaci con attività anticolinergica, quali il triesifenidile e gli antidepressivi triciclici, possono causare od esacerbare il deficit cognitivo ed anche l'ideazione psicotica nell'anziano e dovrebbero essere gradualmente eliminati nei pazienti con disfunzioni cognitive.

Fra i farmaci antiparkinsoniani, la selegilina e l'amantadina dovrebbero essere sospesi per la loro propensione a provocare psicosi. Se ciò non dovesse risultare sufficiente si dovrebbe prendere in considerazione l'eventualità di ridurre i dopaminoagonisti e la levodopa. Deve anche essere sottolineato comunque il fatto che gli agenti dopaminergici possono migliorare alcuni aspetti cognitivi come dimostrato dai migliori tempi di reazione dei pazienti in fase “on” alla stimolazione sensoriale, uditiva e visiva, simultanea, rispetto ai tempi deficitari dei pazienti in fase “off”¹⁴.

INIBITORI COLINESTERASI

Alcuni studi in aperto hanno valutato l'effetto degli inibitori dell'acetilcolinesterasi sia sui deficit cognitivi che sui disturbi motori nella demenza in corso di MP. Sono stati eseguiti 6 studi in aperto per la valutazione dell'efficacia di donepezil¹⁵⁻²⁰ in cui è stata dimostrata l'efficacia del farmaco sul quadro cognitivo senza aggravamento dei sintomi parkinsoniani. Uno studio in aperto con galantamina del 2003²¹, eseguito su 16 pazienti, ha mostrato gli stessi benefici, così come i tre studi in aperto con rivastigmina²²⁻²⁴.

Tab. I. Caratteristiche della popolazione dello studio Express al baseline.

	Rivastigmina (n = 362)	Placebo (n = 179)
Età media, anni (SD)	72,8 (6,7)	72,4 (6,4)
% maschi:femmine	64,6:35,4	65,4:34,6
Durata media di demenza, anni (SD)	1,1 (1,4)	1,3 (1,9)
Durata media di MP, anni (SD)	8,7 (5,7)	9,5 (5,9)
MMSE (SD)	19,4 (3,8)	19,2 (4,1)
ADCS-ADL (SD)	41,6 (18,6)	41,2 (17,7)
NPI (SD)	12,7 (11,7)	13,2 (13,0)
UPDRS part III (SD)	34,0 (14,6)	32,2 (13,2)

STUDIO "EXPRESS"

Questi favorevoli risultati sull'uso degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nella MPD hanno ottenuto conferma da uno studio controllato su larga scala, lo studio Express, studio internazionale, multicentrico, doppio cieco controllato *vs.* placebo. Sono stati reclutati 541 pazienti affetti da MPD sottoposti a terapia con rivastigmina o placebo (rapporto di randomizzazione 2:1) (Tab. I). La dose di rivastigmina somministrata variava da 3 a 12 mg/die, la durata del trattamento era di 24 settimane. I criteri di inclusione prevedevano la diagnosi di MP secondo UK brain bank criteria, la diagnosi di demenza attraverso i criteri del DSM IV con esordio almeno due anni dopo la diagnosi di MP, un punteggio al MMSE compreso tra 10 e 24. Per la valutazione dell'andamento del quadro cognitivo sono stati utilizzati come scale cliniche principali l'Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive sub-scale (ADAS-cog) e la Clinical Global Impression of Change (CGIC); come misure secondarie il test di fluenza verbale, il test dell'orologio, una batteria dell'attenzione, il Neuropsychiatric Inventory (NPI) e l'ADL.

Ha completato lo studio il 72,7% dei pazienti in trattamento con rivastigmina e l'82,1% di quelli in terapia con placebo.

Nella malattia di Parkinson (MP) si possono osservare frequentemente alterazioni cognitive subcliniche, mentre una franca demenza è cinque volte più frequente rispetto alla popolazione generale.

L'evidenza che i pazienti con MP e demenza presentano un deficit colinergico esteso, giustifica l'utilizzo degli inibitori delle colinesterasi nel trattamento del deficit cognitivo.

Al termine dello studio, l'analisi dei dati ha mostrato un miglioramento significativo, rispetto al placebo, dei punteggi ottenuti all'ADAS-cog alla 16[°] settimana ($p = 0,002$) e alla 24[°] settimana ($p < 0,001$) di trattamento. Risultati significativamente positivi si sono ottenuti anche nelle valutazioni secondarie quali ADL ($p = 0,023$), NPI ($p = 0,015$), CDR attention ($p = 0,009$), MMSE ($p = 0,028$), test di fluenza verbale ($p < 0,001$), test dell'orologio ($p = 0,019$). Un dato altrettanto importante emerso dallo studio è che non c'è stato un peggioramento dei sintomi parkinsoniani, in quanto non ci sono state differenze significative tra i 2 gruppi di trattamento all'UPDRS parte III.

I più frequenti eventi avversi segnalati erano nausea e vomito ed il tremore, riscontrato nel 9,9% dei pazienti in terapia con rivastigmina e solo nel 3,9% dei pazienti appartenenti al gruppo di trattamento con placebo.

In conclusione questo studio internazionale su larga scala, ha dimostrato un beneficio significativo della rivastigmina nella demenza associata a MP su numerosi sintomi. Inoltre rivastigmina è stata in generale ben tollerata in questa classe di pazienti, dimostrando in particolare di non aggravare i sintomi parkinsoniani. Pertanto rivastigmina rappresenta un farmaco utile nel trattamento della malattia di Parkinson con demenza.

Lo studio "Express", studio internazionale, multicentrico, in doppio cieco controllato verso placebo, ha dimostrato l'efficacia di rivastigmina nel trattamento della demenza in corso di MP, in assenza di peggioramento del Parkinsonismo. Sono stati reclutati 541 pazienti affetti da MP con demenza e sottoposti a terapia con rivastigmina o placebo, con un rapporto di randomizzazione di 2:1. La dose di rivastigmina somministrata variava da 3 a 12 mg/die, la durata del trattamento era di 24 settimane. Ha completato lo studio il 72,7%

dei pazienti in trattamento con rivastigmina e l'82,1% di quelli in terapia con placebo. Al termine dello studio, l'analisi dei dati ha mostrato un miglioramento significativo, rispetto al placebo, dei punteggi ottenuti alle scale di valutazione per il deterioramento cognitivo. La tollerabilità è stata buona ed i sintomi parkinsoniani non sono peggiorati.

Rivastigmina è il primo inibitore delle colinesterasi a dimostrare significativi benefici nella demenza da MP in uno studio su larga scala, randomizzato e controllato.

Parole chiave: Malattia di Parkinson • Demenza • Rivastigmina

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Taylor A. *Dementia prevalence in Parkinson's disease*. Lancet 1985;1:1037.
- ² Pirozzolo FJ, Hansch EC, Mortimer JA, Webster DD, Kuskowski MA. *Dementia in Parkinson disease. A neuropsychological analysis*. Brain Cogn 1982;1:71-83.
- ³ Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. *Frequency of dementia in Parkinson's disease*. Arch Neurol 1996;53:538-42.
- ⁴ Tison F, Dartigues JF, Auriacombe S, Letenneur L, Boller F, Alperovitch A. *Dementia in Parkinson's disease: a population-based study in ambulatory and institutionalized individuals*. Neurology 1995;45:705-8.
- ⁵ Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. *Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease: The cortical focus of neostriatal outflow*. Brain 1986;109:845-83.
- ⁶ Bondi MW, Kaszniak AW, Bayles KA, et al. *Contributions of frontal system dysfunction to memory and perceptual abilities in Parkinson's disease*. Neuropsychology 1993;7:89-102.
- ⁷ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Ed. Washington, DC: American Psychiatric Press 1994.
- ⁸ McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. *Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop*. Neurology 1996;47:1113-24.
- ⁹ Dubois B, Boller F, Pillon B. *Cognitive deficits in Parkinson's disease*. In: Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of Neuropsychology*. Vol 5. Amsterdam: Elsevier 1991, pp. 195-240.
- ¹⁰ Raskin SA, Borod JC, Tweedy J. *Neuropsychological aspects of Parkinson's disease*. Neuropsychol Rev 1990;1:185-221.
- ¹¹ VanHoesen GW, Hyman BT, Damasio AR. *Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease*. Hippocampus 1991;1:1-8.
- ¹² Braak H, Braak E. *Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease*. Acta Neurol Scand Suppl 1996;165:3-12.
- ¹³ Lieberman A. *Managing the neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease*. Neurology 1998;50:33-8.
- ¹⁴ Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y. *Impaired simultaneous-cognitive task performance in Parkinson's disease: A dopamine-related dysfunction*. Neurology 1994;44:319-26.
- ¹⁵ Werber EA, Rabey JM. *The beneficial effect of cholinesterase inhibitors on patients suffering from Parkinson's disease and dementia*. J Neural Transm 2001;108:1319-25.
- ¹⁶ Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, Lenzi GL, Meo G. *Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease*. Neurol Sci 2002;23:41-3.
- ¹⁷ Bergman J, Lerner V. *Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease*. Clin Neuropharmacol 2002;25:107-10.
- ¹⁸ Minett TS, Thomas A, Wilkinson LM, Daniel SL, Sanders J, Richardson J, et al. *What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia*. Int J Geriatr Psychiatry 2003;18:988-93.
- ¹⁹ Kurita A, Ochiai Y, Kono Y, Suzuki M, Inoue K. *The beneficial effect of donepezil on visual hallucinations in three patients with Parkinson's disease*. Int J Geriatr Psychiatry 2003;16:184-8.
- ²⁰ Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. *Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease*. Int J Geriatr Psychiatry 2004;19:1-8.
- ²¹ Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. *Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia*. Int J Geriatr Psychiatry 2003;18:937-41.
- ²² Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. *Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial*. Mov Disord 2001;16:1171-4.
- ²³ Bullock R, Cameron A. *Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series*. Curr Med Res Opin 2002;18:258-64.
- ²⁴ Giladi N, Shabtai H, Gurevich T, benbunan B, Anca M, Korczyn AD. *Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand 2003;108:368-73.