

DOPAMINERGICI E VALVULOPATIE: UN RISCHIO REALE?

PREMESSE

Ci sono ormai numerose esperienze cliniche che hanno evidenziato le correlazioni esistenti tra terapia con agonisti dopaminergici ergot-derivati ed insorgenza di **valvulopatia cardiaca**. Studi recenti hanno ulteriormente sottolineato come sia **cabergolina** che **pergolide** sono in grado di indurre un aumentato rischio di insufficienza valvolare nei pazienti affetti da M. di Parkinson. In particolare, il rischio sarebbe elevato per la mitrale e l'aortica, mentre sembrerebbe che la tricuspide sia meno coinvolta in tale processo.

Le alterazioni valvolari indotte da tale classe di farmaci sono simili a quelle osservate nei pazienti in trattamento per emicrania con agenti alcaloidi ergot-derivati o per obesità con fenfluramina e dexfenfluramina. In effetti, queste alterazioni ricordano quelle indotte dalla serotonina nei pazienti affetti da carcinoide; il meccanismo patogenetico alla base sembrerebbe essere mediato dal sistema serotoninergico, in quanto la maggior parte dei farmaci coinvolti presentano elevata affinità di legame con i **recettori serotoninergici di tipo 2B** (5-HT_{2B}), altamente espressi nelle valvole cardiache. È ormai noto che tali recettori sono mediatori del processo di **mitogenesi dei fibroblasti**; infatti, quando stimolati, sono in grado di indurre proliferazione dei fibroblasti cardiaci valvolari, determinando fibrosi delle valvole.

Un recente studio ha evidenziato la presenza di un rischio tre volte più alto di sviluppare rigurgito della tricuspide nei pazienti con prolattinoma sottoposti a terapia con cabergolina, mentre non è stato segnalato nessun coinvolgimento delle altre valvole. È importante sottolineare come tale alterazione non è associata alla presenza di ipertensione arteriosa sistemica e/o obesità, mentre sembra associata al **dosaggio cumulativo di cabergolina**. L'esame ecocardiografico evidenzia un moderato rigurgito della tricuspide nei pazienti con prolattinoma trattati con cabergolina, mentre l'assenza di coinvolgimento della mitrale o dell'aortica è probabilmente conseguente alla giovane età di questi pazienti ed al minor dosaggio di farmaco utilizzato rispetto ai pazienti trattati con dopaminergici per la cura del m. di Parkinson.

PROBLEMATICHE APERTE E INDICAZIONI CLINICHE

Tali dati sollevano sicuramente una problematica importante nella gestione dei pazienti con adenoma ipofisario PRL-secernente, anche se sono necessari studi a lungo termine per valutare il vero impatto del trattamento sulle disfunzioni valvolari riportate. Per tale motivo, la Società Inglese di Endocrinologia (Society for Endocrinology) ha prodotto una **Position Statement sull'uso degli Agonisti Dopaminergici nelle patologie endocrine**, dove vengono riportate le seguenti affermazioni. I dopaminergici sono una delle opzioni farmacologiche nella gestione dei disordini endocrini. La potenza della cabergolina ed il suo profilo favorevole riguardo agli effetti collaterali l'hanno resa il dopaminergico preferito da molti endocrinologi. Negli ultimi anni sono emerse evidenze che associano a fibrosi valvolare cardiaca l'uso dei dopaminergici ergotaminici pergolide e cabergolina nel trattamento del morbo di Parkinson. In seguito alla pubblicazione di due studi nel gennaio 2007, l'FDA ha emesso un [bollettino](#) che annunciava il ritiro volontario dal mercato di pergolide da parte del produttore. Nel Regno Unito, il Ministero ha imposto restrizioni per l'utilizzo di cabergolina nel trattamento del morbo di Parkinson, senza fare cenno ai pazienti con patologie ipofisarie. Va comunque sottolineato che **le dosi di cabergolina impiegate nel trattamento del Parkinson sono notevolmente maggiori di quelle utilizzate nei pazienti con malattie endocrine**: la dose media quotidiana nei pazienti riportati nel primo studio era di 3.6 mg, pari a 25.2 mg/settimana, mentre nell'altro studio il rischio era maggiore nei pazienti che assumevano più di 3 mg/die. In contrasto, le dosi di cabergolina utilizzate nella maggior parte dei pazienti trattati dagli endocrinologi sono di 0.5-1.0 mg/settimana, anche se alcuni pazienti acromegalici sono trattati con dosi che arrivano fino a 3.5-7.0 mg/settimana. Nei pazienti con patologia ipofisaria è sicuramente necessaria un'attenta vigilanza, poiché è probabile che i pazienti endocrinopatici, anche se in trattamento con dosi minori, proseguano il trattamento per **periodi più prolungati** di quelli con morbo di Parkinson, e i dati pubblicati indicano che il rischio di malattia valvolare è correlato alla dose cumulativa. **A tutt'oggi non vi sono segnalazioni di fibrosi valvolare cardiaca in alcun paziente trattato con qualunque dopaminergico per malattie endocrine**. Infatti l'attuale posizione della Society for Endocrinology è la seguente:

- i **dopaminergici** rimangono sicuramente i **farmaci di prima scelta per il trattamento dell'iperprolattinemia** ed un utile complemento nel trattamento dell'acromegalia;
- i **pazienti in trattamento dopaminergico devono continuare la terapia in corso** a meno di altre indicazioni;
- in accordo con le regole di buona pratica clinica, va impiegata la **minima dose di dopaminergici in grado di ottenere gli obiettivi terapeutici**;
- alla bromocriptina, che resta un'efficace alternativa alla cabergolina, non sono stati associati casi di fibrosi cardiaca;
- pur in assenza di dati pubblicati su disfunzione valvolare cardiaca in pazienti con patologia ipofisaria trattati con dopaminergici, nell'interesse del singolo paziente è ragionevole eseguire un **ecocardiogramma di screening**, in particolare in quelli trattati con le dosi maggiori o per periodi più prolungati;

- la Society for Endocrinology concorda con quanto pubblicato dal Comitato per la Sicurezza dei Farmaci (CSF) sul British National Formulary: “Prima di iniziare il trattamento con i derivati ergotaminici bromocriptina, cabergolina, lisuride, e pergolide, può essere appropriato misurare VES e creatininemia ed eseguire Rx torace. Durante il trattamento dovrebbe essere monitorata la presenza di dispnea, tosse persistente, dolore toracico, insufficienza cardiaca e dolore addominale. Se è previsto un trattamento a lungo termine, può essere utile eseguire prove di funzionalità respiratoria.”;
- i medici specialisti vengono sollecitati a **segnalare** agli appositi organi preposti, usando gli appositi canali, **qualsiasi caso di reazione fibrotica** in qualunque sede associato alla terapia dopaminergica.

Inoltre la Society for Endocrinology propone l'esecuzione di studi ben controllati per determinare il rischio di cardiopatia valvolare nei pazienti in trattamento per malattie endocrine con dopaminergici, in particolare cabergolina.

Anche in Italia, in conseguenza delle diverse segnalazioni riportate, è stata riportata una **Nota informativa** concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco (AIFA) ([Luglio 2008](#)), dove veniva riportato che il trattamento con cabergolina è stato associato all'insorgenza di valvulopatia cardiaca fibrotica e che pertanto veniva sollecitato l'aggiornamento del **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)** della cabergolina nel trattamento della inibizione/soppressione della lattazione fisiologica e dei disturbi iperprolattinemici, con l'inclusione delle seguenti informazioni:

- **controindicazione in pazienti con storia di disturbi fibrotici ed evidenza di valvulopatia cardiaca determinata all'ecocardiogramma eseguito prima del trattamento;**
- avvertenze che includono il **monitoraggio ecocardiografico obbligatorio** a intervalli regolari prima e durante il trattamento ed il monitoraggio clinico di altri eventi fibrotici;
- aggiornamento della lista degli effetti indesiderati per includere la valvulopatia cardiaca e disturbi correlati.

Tutto questo ha comportato una **modifica del foglietto illustrativo** del prodotto come appresso riportato.

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE (Cabergolina 0.5 mg compresse)

...

Dopo **un uso prolungato** di derivati ergotaminici con proprietà agoniste per i recettori serotoninergici di tipo 5HT_{2B}, inclusa la **cabergolina**, si sono verificati **disturbi fibrotici e infiammatori a carico delle membrane sierose, quali pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca** con interessamento di una o più valvole (aortica, mitrale e tricuspide) o **fibrosi retroperitoneale**. Si raccomanda di effettuare un esame radiografico del torace in caso di un aumento anomalo e inspiegato della VES. La valvulopatia è stata associata all'impiego di **dosi cumulative**; pertanto, i **pazienti devono essere trattati con la dose più bassa efficace**. Ad ogni visita, il rapporto rischio-beneficio del trattamento per il paziente deve essere rivalutato per determinare se sia appropriato proseguire il trattamento con cabergolina.

...

CONCLUSIONI

Sulla base dei dati finora presenti nella letteratura scientifica ed in considerazione del fatto che effetti collaterali cardiaci sono presenti principalmente in pazienti che assumono alti dosaggi di dopaminergico (M. di Parkinson), possiamo così riassumere il comportamento di sorveglianza per i pazienti portatori di adenoma ipofisario PRL-secernente che devono essere sottoposti a specifica terapia con farmaci dopaminergici per il controllo della secrezione di PRL e del volume della neoplasia.

1. Valutazione ecocardiografica prima di iniziare una terapia con dopaminergici, in particolare per i pazienti che vengono sottoposti ad alti dosaggi di dopaminergico (m. di Parkinson).
2. Prendere in considerazione il dosaggio cumulativo durante il follow-up del paziente.
3. Dosaggi cumulativi di dopaminergico simili a quelli per il trattamento del m. di Parkinson sono considerati a rischio per l'insorgenza di valvulopatia e, pertanto, va pianificato un più attento follow.up.

BIBLIOGRAFIA

- Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JAH. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol* 2009, 70: 104–8.
- Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn J.A. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol* 2008, 159: 363–7.
- Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3777–84.
- Bhattacharyya S, Schapira AH, Mikhailidis DP, Davar J. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet* 2009, 374: 577–85.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007, 356: 29–38.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007, 356: 39–46.
- Kvernmo T, Hartter S, Borger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther* 2006, 28: 1065–78.
- Kars M, Delgado V, Holman ER, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 3348–56.
- Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007, 6: 826–9.
- Junghanns S, Fuhrmann JT, Simonis G, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: a reader-blinded monocenter echocardiography study. *Mov Dis* 2007, 22: 234–7.