

TAKE HOME MESSAGE

- **NON SOSPENDERE MAI LA TERAPIA CON FARMACI DOPAMINERGICI IN MODO BRUSCO**
- **IN CASO DI RICOVERO ELETTIVO IL PAZIENTE DEVE COMUNICARE AI MEDICI DEL REPARTO LA TERAPIA ASSUNTA A DOMICILIO IN MODO DA CONSENTIRNE L'APPROVVIGIONAMENTO; IN CASO DI RICOVERO URGENTE SI CONSIGLIA DI PORTARE CON SE LA TERAPIA DOMICILIARE PER NON INTERROMPERE LA CONTINUITÀ TERAPEUTICA**
- **RISPETTARE RIGOROSAMENTE GLI ORARI DI ASSUNZIONE DELLA TERAPIA DOPAMINERGICA CON LEVODOPA**
- **NEL CASO DI INTERVENTO CHIRURGICO, LA TERAPIA DEVE ESSERE SOMMINISTRATA SIA NEL PRE CHE NEL POST OPERATORIO**
- **IN CASO DI IMPOSSIBILITÀ ALLA ASSUNZIONE ORALE/VIA SNG, O IN CASO DI ALTERATO ASSORBIMENTO INTESTINALE, POSSONO ESSERE UTILIZZATE DELLE FORMULAZIONI ALTERNATIVE DI FARMACI CON AZIONEDOPAMINOAGONISTA**
- **IN CASO DI NUTRIZIONE ENTERALE VIA SNG PREFERIRE NUTRIZIONI IPOPROTEICHE E SOMMINISTRARE LA LEVODOPA 30 MINUTI PRIMA O 2 ORE DOPO LA NUTRIZIONE**
- **NON UTILIZZARE IL METOCLOPRAMIDE COME ANTIEMETICO MA PREFERIRE DOMPERIDONE**

RIASSUNTO DELLE TERAPIE:

- Farmaci dopaminoagonisti: Pramipexolo, Ropinirolo, Rotigotina, Apomorfina
- Farmaci contenenti Levodopa: Levodopa/carbidopa, Levodopa/carbidopa/entacapone, Levodopa/benserazide, Melevodopa/carbidopa
- Farmaci inibitori delle MAO: Rasagilina, Selegilina, Safinamide
- Farmaci inibitori delle COMT: Entacapone, Tolcapone, Opicapone

CENTRO CLINICO MALATTIE NEURODEGENERATIVE PARKINSON E DISORDINI DEL MOVIMENTO

Sede Ambulatori Edificio 13, Stabilimento di Santa Chiara
Sede Degenze Edificio 30 C, Stabilimento di Cisanello
Contatti telefonici: 050993213 (mattina) - 050992443
Mail: amb.parkinsonpisa@ao-pisa.toscana.it
E' possibile richiedere le consulenze interne tramite Pleiade



DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E
SPERIMENTALE UNIVERSITÀ DI PISA,
DIPARTIMENTO DI SPECIALITÀ MEDICHE
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA

CENTRO CLINICO
MALATTIE NEURODEGENERATIVE
PARKINSON E DISORDINI DEL
MOVIMENTO

Responsabile Prof. R. Ceravolo



Brochure Informativa:

**GESTIONE DEL PAZIENTE PARKINSONIANO
DURANTE L'OSPEDALIZZAZIONE E IN CASO
DI EVENTUALE INTERVENTO CHIRURGICO**

1. INTRODUZIONE

1.1 MALATTIA DI PARKINSON

La Malattia di Parkinson (MP) rappresenta la seconda patologia neurodegenerativa più frequente, interessando circa l'1% della popolazione sopra i 60 anni¹. Il correlato patologico è rappresentato dalla degenerazione dei neuroni della sostanza nera, un nucleo che appartiene al circuito dei “gangli della base”, il cui scopo è contribuire alla corretta regolazione del movimento².

Nella Malattia di Parkinson si assiste a una degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera, che provoca un disturbo nel rilascio di dopamina e di conseguenza una alterazione dei meccanismi di controllo del movimento, che viene quindi ostacolato.

La triade motoria (non sempre presente in modo completo) della Malattia di Parkinson è rappresentata da bradicinesia, rigidità e tremore². Accanto ai sintomi motori possiamo trovare anche sintomi non motori: ipotensione ortostatica, disturbi della funzione urinaria (principalmente incontinenza urinaria), scialorrea, disturbi dell'umore, disturbi del sonno (disturbo comportamentale del sonno REM, insonnia), disfagia, disartria, ipofonia, alterazioni della motilità oculare, dolore.

Nota a parte meritano le complicanze cognitive, che possono comparire sia precocemente che tardivamente durante il corso della malattia: allucinazioni visive o episodi di delirium possono presentarsi in pazienti con decadimento cognitivo avanzato oppure rappresentarne la manifestazione di esordio.

1.2 GESTIONE DEL QUADRO MOTORIO

Il cardine del trattamento farmacologico è rappresentato dalla terapia dopaminergica^{3,4}:

- **Dopaminoagonisti** (Pramipexolo, Ropinirolo, Rotigotina): sono molecole che stimolano i recettori dopaminergici. I più comuni effetti collaterali sono rappresentati da dispersezioni visive (ombre alla periferia del campo visivo, mispercezioni, allucinazioni visive), disturbi comportamentali (gambling patologico, facilità all'acquisto, ipersessualità, aumento dell'appetito), edema agli arti inferiori

Dosaggi e formulazioni disponibili:

- Pramipexolo (Mirapexin®): 0,26 mg RP - 0,52 mg RP - 1,05 mg RP - 2,1 mg RP - 3,15 mg RP (cp non divisibili a rilascio prolungato, monosomministrazione giornaliera)
- Ropinirolo (Requip®): 2 mg RP, 4 mg RP, 8 mg RP (cp non divisibili a rilascio prolungato, monosomministrazione giornaliera)
- Rotigotina (Neupro®): 2 mg RP, 4 mg RP, 6 mg RP, 8 mg RP (cerotti cutanei da applicare in siti cutanei diversi ogni giorno per evitare reazioni cutanee, monosomministrazione giornaliera)

Nota importante: **la sospensione o il decalage di questa categoria di farmaci deve essere fatta in modo lento e graduale, mai in modo improvviso** (opportuna in questo caso consulenza neurologica specialistica)

BIBLIOGRAFIA

1. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257-1272. doi:10.1016/S1474-4422(16)30230-7
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:1-21. doi:10.1038/nrdp.2017.13
3. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(16):1670-1683. doi:10.1001/jama.2014.3654
4. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 1:325-337. doi:10.1111/jnc.13750
5. Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PGE. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care.* 2009;10(1):136-140. doi:10.1007/s12028-008-9125-4
6. Macerollo A, Zrinzo L, Akram H, Foltynie T, Limousin P. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease: current trends and future directions. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(10):1063-1074. doi:10.1080/17434440.2020.1747433
7. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2016;30(5):381-404. doi:10.1007/s40263-016-0336-5
8. Pessoa RR, Moro A, Munhoz RP, Teive HAG, Lees AJ. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: A review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(12):840-848. doi:10.1590/0004-282x20180140
9. Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, Merola A, Masellis M, Lang AE. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *Lancet Neurol.* 2016;15(9):954-966. doi:10.1016/S1474-4422(16)30079-5
10. Yu XX, Fernandez HH. Dopamine agonist withdrawal syndrome: A comprehensive review. *J Neurol Sci.* 2017;374:53-55. doi:10.1016/j.jns.2016.12.070
11. Nakayama H, Matayoshi H. [Management of Preoperative Drugs : Psychotropic Drugs]. *Masui.* 2016;65(11):1135-1143. Accessed June 14, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30351802>
12. Bette S, Shpiner DS, Singer C, Moore H. Safinamide in the management of patients with Parkinson's disease not stabilized on levodopa: A review of the current clinical evidence. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1737-1745. doi:10.2147/TCRM.S139545
13. Golden W, Lavender RC, Metzger WS. Acute postoperative confusion and hallucinations in Parkinson disease. *Ann Intern Med.* 1989;111(3):218-222. doi:10.7326/0003-4819-111-3-218
14. Lubomski M, Rushworth RL, Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: A large Australian retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(3):324-329. doi:10.1136/jnnp-2014-307822

3. CHIRURGIA NEL PAZIENTE PARKINSONIANO

3.1 GESTIONE DELLA TERAPIA NEL PERIOPERATORIO

In caso di intervento chirurgico in elezione nel paziente con Malattia di Parkinson può essere necessaria una rivalutazione della terapia (far riferimento al neurologo specialista): farmaci inibitori delle MAO (selegilina, rasagilina) devono essere sospesi almeno 2 settimane prima dell'intervento a causa della loro potenziale interazione con farmaci anestetici con rischio di sindrome serotoninergica¹¹.

Per quanto riguarda invece la Safinamide, in quanto inibitore reversibile è sufficiente la sospensione 24 ore prima¹².

Nel caso di intervento chirurgico, la terapia deve essere somministrata sia nel pre che nel post operatorio (anche tramite SNG se necessario).

3.2 GESTIONE POST-OPERATORIA

La terapia dopaminergica deve essere reintrodotta il prima possibile (anche prendendo in considerazione formulazioni non orali, vedi paragrafo 2.2); in alcuni casi può essere necessario somministrare una dose lievemente ridotta di Levodopa fino alla guarigione delle ferite per evitare che l'insorgenza di movimenti involontari danneggi il sito chirurgico.

I pazienti con MP hanno un rischio più elevato della popolazione generale di sviluppare confusione, allucinazioni e delirium post-operatori o a seguito di ospedalizzazione^{13,14}. E' opportuno pertanto non prolungare i tempi di ospedalizzazione oltre il necessario, ed eventualmente consultare il neurologo per impostare una terapia temporanea per il controllo delle complicanze psichiche (si raccomanda di evitare l'utilizzo di antipsicotici tipici come l'aloiperidolo, preferendo al suo posto BDZ oppure quetiapina o clozapina).

Nella gestione del dolore post-operatorio sono da preferire farmaci che non interferiscono con la trasmissione serotoninergica.

- Levodopa, disponibile in formulazioni composte con inibitori della DOPA decarbossilasi (Sinemet®= Levodopa + carbidopa, dosaggio possibile 100+25 e 250+25, Madopar®= Levodopa + benserazide, dosaggio possibile 100+25 e 200+50) o delle COMT (Stalevo®= Levodopa + carbidopa + entacapone). Si tratta di compresse divisibili a rilascio immediato. Sono presenti formulazioni in cp a rilascio immediato oppure a rilascio prolungato (Sinemet RM, Madopar HBS).

Esiste inoltre una formulazione in cp dispersibili in acqua (Sirio® = Melevodopa + carbidopa, dosaggi disponibile 25+100, 12,5+125).

E' importante osservare che la Levodopa è una molecola proteica che viene assorbita a livello duodenale, dove entra in competizione con le proteine alimentari per il legame al recettore trasportatore. Questo implica che, specie nelle fasi avanzate di malattia, i pasti ricchi in proteine possano interferire con l'assorbimento del farmaco, riducendone l'efficacia. Per questo motivo viene raccomandato di assumere la Levodopa circa 30 minuti prima oppure 2 ore dopo i pasti principali (se compatibile chiaramente con la frequenza di assunzione della terapia nel singolo paziente).

Nota importante: **la sospensione o il decalage di questa categoria di farmaci deve essere fatta in modo lento e graduale, mai in modo improvviso** (opportuna in questo caso consulenza neurologica specialistica)⁵

- Inibitori delle MAO-B: sono rappresentati da farmaci che inibiscono in modo reversibile oppure irreversibile l'enzima MAO-B. Nella prima categoria rientra la Safinamide (Xadago®, cp non divisibile in mono o bisomministrazione giornaliera), nella seconda categoria rientrano Rasagilina (Azilect®) e Selegilina (Jumex®).
- Inibitori delle COMT: inibiscono la metabolizzazione da parte delle catecol-O-Metil-transferasi: Entacapone, assunto in associazione a Levodopa-Carbidopa, prodotto commerciale Stalevo®; Opicapone (Ongentys®), assunto in monosomministrazione quotidiana, 1h prima o dopo l'ultima somministrazione di Levodopa standard; Tolcapone (Tasmar®) assunto da 1 a 3 volte al giorno, richiede monitoraggio della funzione epatica per la possibile epatotossicità.
- Amantadina (Mantadan®): farmaco nato come antivirale che ha dimostrato efficacia nella riduzione dei movimenti involontari nella MP.
- Anticolinergici (Artane®, Akineton®)
- Apomorfina: formulazione sottocutanea da utilizzare come "rescue" in caso di blocco motorio severo (sotto indicazione dello specialista neurologo)

Nella fase iniziale della patologia i pazienti presentano una buona risposta alla terapia dopaminergica. Il tipo di risposta alla terapia nel corso del tempo è tuttavia individuale: pazienti diversi hanno diversa storia di malattia e di conseguenza diverse esigenze dal punto di vista terapeutico.

Con il tempo alcuni pazienti tendono a sviluppare complicanze motorie²:

- Fluttuazioni motorie, cioè alternanza di momenti di “on” motorio (in cui la terapia funziona) e di “off” (in cui il paziente si presenta “scarico” da terapia). Nei momenti di “off” i pazienti possono presentare blocco motorio, freezing della marcia, accentuazione del tremore, maggiore irrigidimento o comparsa di distonia (tipica quella degli arti inferiori) ma anche un “off” psichico (flessione dell’umore o aumento dell’ansia fino a veri e propri attacchi di panico)
- Movimenti involontari, più frequentemente a tipo “discinesie di picco” (cioè movimenti coreici degli arti e del tronco che si presentano nel periodo di picco tra una dose e l’altra), possibili anche se rare le “discinesie di fine dose” che si presentano a ridosso della somministrazione di farmaco e sono un indice di uno stato di off

Queste complicanze derivano da una alterata capacità dei neuroni della sostanza nera di rilasciare la dopamina in modo costante nel tempo (come avviene fisiologicamente, vedi 1.1). Per ovviare a questo tipo di complicanze, la strategia terapeutica è quella di frazionare la terapia in più somministrazioni, in modo da mantenere il livello di farmaco il più possibile costante.

Per questo motivo, la terapia dopaminergica deve essere assunta ad intervalli regolari, che non devono essere variati in modo arbitrario ma rispettati rigorosamente: durante il ricovero è quindi necessario rispettare rigorosamente gli orari di assunzione della terapia dopaminergica.

In tali fasi della malattia si ricorre anche a terapie ulteriori come inibitori delle COMT, che servono a stabilizzare i livelli plasmatici e cerebrali di levodopa/dopamina analogamente agli inibitori delle MAO (che tuttavia si possono usare anche in una fase più precoce).

In questa fase di malattia (stadio complicato) si può infine ricorrere a terapie complesse come la DBS (Deep Brain Stimulation⁶, che utilizza una stimolazione elettrica sul nucleo subtalamico tramite impianto di elettrodi intracerebrali), la Duodopa⁷ (gel per somministrazione continua intradigiunale tramite PEGJ) o l’utilizzo di una pompa sottocutanea di Apomorfina⁸.

1.3 TERAPIE SCONSIGLIATE NEL PAZIENTE PARKINSONIANO

Esistono inoltre alcune terapie la cui assunzione è sconsigliata nel paziente con Malattia di Parkinson, per il potenziale effetto peggiorativo sul parkinsonismo: antipsicotici (specie quelli tipici), Metoclopramide (da preferire Domperidone in caso di nausea). Farmaci come quetiapina e clozapina vengono utilizzati nella pratica clinica nel paziente parkinsoniano con allucinazioni visive o anche nel delirium

1.4 IPOTENSIONE ORTOSTATICA

La ipotensione ortostatica è un fenomeno non motorio frequente nei pazienti con Malattia di Parkinson⁹. Questa deve essere gestita con accorgimenti comportamentali (abbondante idratazione, calze elastiche ecc); qualora questi non fossero sufficienti esistono terapie che è possibile utilizzare al bisogno in caso di calo eccessivo della pressione arteriosa (es Midodrina gocce, da somministrare previo consulto con il neurologo specialista, Fludrocortisonecp, non disponibile in Italia, possibile utilizzo off-label).

2. COMPLICANZE ASSOCIATE ALLA TERAPIA E LORO GESTIONE

2.1 SOSPENSIONE DEL FARMACO

La sospensione rapida della terapia dopaminergica espone al rischio di sviluppare una sindrome analoga alla sindrome maligna da neurolettici (**sindrome da sospensione di levodopa o sindrome iperpiressia-parkinsonismo**)⁵. Questa situazione può verificarsi in caso di sospensione della terapia volontaria (per decisione del paziente o del personale medico) oppure in caso di mancato assorbimento della terapia (es in caso di chirurgia gastrointestinale, paresi gastrica con alterato svuotamento, paresi intestinale).

Nel caso in cui si sospetti una alterazione dell’assorbimento o della assunzione della terapia dopaminergica è necessario monitorare il paziente (vigilanza, temperatura corporea, emocromo, CPK), idratarlo adeguatamente e reintrodurre la terapia il prima possibile). Opportuna in alcuni casi anche somministrazione di dantrolene o benzodiazepine.

Questa sindrome può verificarsi anche in caso di spegnimento improvviso dello stimolatore cerebrale usato nella DBS (generatore di impulsi per elettrodi posizionati a livello del nucleo subtalamico utilizzati per il trattamento della Malattia di Parkinson in soggetti con complicanze motorie dalla terapia dopaminergica).

La sindrome iperpiressia-parkinsonismo rappresenta una urgenza neurologica e necessita di consulto con il neurologo specialista nel più breve tempo possibile.

La sospensione della terapia con dopaminoagonista senza adeguato decalage può provocare **una sindrome da sospensione di dopamino-agonista**¹⁰ (attacchi di ansia, spossatezza, sudorazione, ipotensione, agitazione, irritabilità, peggioramento della funzione motoria), che deve essere accuratamente evitata tramite un decalage appropriato della terapia.

2.2 NUTRIZIONE ORALE NON POSSIBILE O DIGIUNO OBBLIGATORIO

In alcuni casi il paziente parkinsoniano può trovarsi nella condizione di non poter assumere la terapia per via orale. La terapia dopaminergica può essere utilizzata all’interno del SNG come ogni altra terapia.

In caso di DIGIUNO, la terapia dopaminergica dovrebbe essere sospesa per il minor tempo possibile (assumere anche durante il digiuno pre-operatorio).

- In caso di impossibilità alla assunzione orale/via SNG, o in caso di alterato assorbimento intestinale, possono essere utilizzate delle formulazioni alternative:
- Rotigotina in formulazione cerotto, dosaggio massimo 16 mg (corrispondente in levodopa equivalenti a 320 mg di Levodopa)
- Apomorfina in formulazione sottocutanea, in caso di nausea può essere somministrato in associazione a Domperidone

In questi casi è opportuno consultare il neurologo specialista.