

Siena 12 maggio 2018

*La medicina di genere in ambito
neurologico*

**Gestione peri-operatoria dei
pazienti con Malattia di Parkinson**

**Dott.ssa Francesca Rossi
Ospedale Misericordia Grosseto**

➤ La **Malattia di Parkinson (PD)** rappresenta una delle malattie neurodegenerative, più frequenti, dopo la malattia di Alzheimer, con un esordio raro, prima dei 40 anni e con una frequenza crescente all'aumentare dell'età.

➤ Recentemente si è assistito a un costante aumento delle procedure chirurgiche in pazienti con PD, sia di procedure di chirurgia elettiva sia di emergenza (frequenti cadute).

➤ PD considerata abitualmente tra i “disturbi del movimento”, include disturbi autonomici, cognitivi e comportamentali che possono contribuire alla morbidità perioperatoria.

Rilevanza clinica

- ✓ 230.000 pazienti affetti da **PD** in Italia. Previsto un raddoppio entro il 2030 per l'aumento dell'età della popolazione.
- ✓ E' stato riscontrato che i pazienti con PD presentano una *degenza significativamente più lunga e una mortalità più alta.*
- ✓ Immobilità, disfagia, disturbi respiratori, ritenzione urinaria, sintomi psichiatrici.

Malattia di Parkinson e chirurgia generale

- Gli interventi chirurgici a cui più frequentemente sono sottoposti i pazienti
 - Urologici
 - Oftalmologici
 - Ortopedici
 - Addominali

REVIEW

Clinical Problems in the Hospitalized Parkinson's Disease Patient: Systematic Review

Oliver H.H. Gerlach, MD,* Ania Winogrodzka, MD, PhD, and Wim E.J. Weber, MD, PhD
 Section of Movement Disorders, Department of Neurology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

TABLE 4. Orthopedic surgery, complications

Study	Inclusion	Exclusion	Number	Design	Intervention	Most frequent complications
Mehta et al., 2008 ²⁹	PD	Total knee arthroplasty revision	34 patients 39 knees	Retrospective	Total knee arthroplasty	Confusion 35%
Weber et al., 2002 ⁴⁸	PD		98 patients 107 hips	Retrospective	Hip replacement	Superficial wound infection, aspiration pneumonia both 6% 6 Month mortality 6% Overall complications: 36% UTI 7% Dislocation 6% Postoperative confusion 4% Pneumonia, deep venous thrombosis both 3%

Gálvez-Jiménez and Lang, 2004; Lieb K and Selim, 2008; Severn, 1988; Nicholson, 2002

➤ La **gestione peri-operatoria** di questi pazienti risulta particolarmente complessa per l'alterazione dello schema di assunzione farmacologica frequente in ambito ospedaliero, per la possibile difficoltà di assunzione dei farmaci per via orale, per la ridotta mobilità, da interazioni e reazioni avverse farmacologiche:

➡ l'incremento delle complicazioni e dall'allungamento dei tempi di Degenza.

➡ importante prevenire le complicanze per **ridurre la morbilità nosocomiale e la durata della degenza**

➤ Al momento non sono presenti in letteratura vere e proprie linee guida sulla gestione peri-operatoria dei pazienti con PD.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Deterioration of Parkinson's disease during hospitalization: survey of 684 patients

Oliver HH Gerlach^{1*}, Martijn PG Broen¹, Peter HMF van Domburg², Ad J Vermeij³ and Wim EJ Weber¹

Abstract

Background: A substantial fraction of Parkinson's disease patients deteriorate during hospitalisation, but the precise proportion and the reasons why have not been studied systematically and the focus has been on surgical wards and on Accident & Emergency departments. We assessed the prevalence and risk factors of deterioration of Parkinson's disease symptoms during hospitalization, including all wards.

Methods: We invited Parkinson's disease patients from three neurology departments in The Netherlands to answer a standardised questionnaire on general, disease and hospital related issues. Patients who had been hospitalized in the previous year were included and analysed. Possible risk factors for Parkinson's disease deterioration were identified. Proportions were analysed using the Chi-Square test and a logistic regression analysis was performed.

Results: Eighteen percent of 684 Parkinson's disease patients had been hospitalized at least once in the last year. Twenty-one percent experienced deterioration of motor symptoms, 33% did have one or more complications and 26% had received incorrect anti-Parkinson's medication. There were no statistically significant differences for these variables between admissions on neurologic or non-neurologic wards and between having surgery or not. Incorrect medication during hospitalization was significantly associated with higher risk (OR 5.8, CI 2.5-13.7) of deterioration, as were having infections (OR 6.7 CI 1.8-24.7). A higher levodopa equivalent dose per day was a significant risk factor for deterioration. When adjusting for different variables, wrong medication distribution was the most important risk factor for deterioration.

Conclusions: Incorrect medication and infections are the important risk factors for deterioration of Parkinson's disease patients both for admissions with and without surgery and both for admissions on neurologic and non-neurologic wards. Measures should be taken to improve care and incorporated in guidelines.

Gestione peri-operatoria

- ✓ Problematiche correlate alla malattia
 - Problemi motori
 - Problemi non-motori

Nicholson et al., 2002

- ✓ Problematiche secondarie ai farmaci impiegati per il trattamento del PD

Kalenka et al. 2005; Lang and Lozano, 1998

Problemi motori

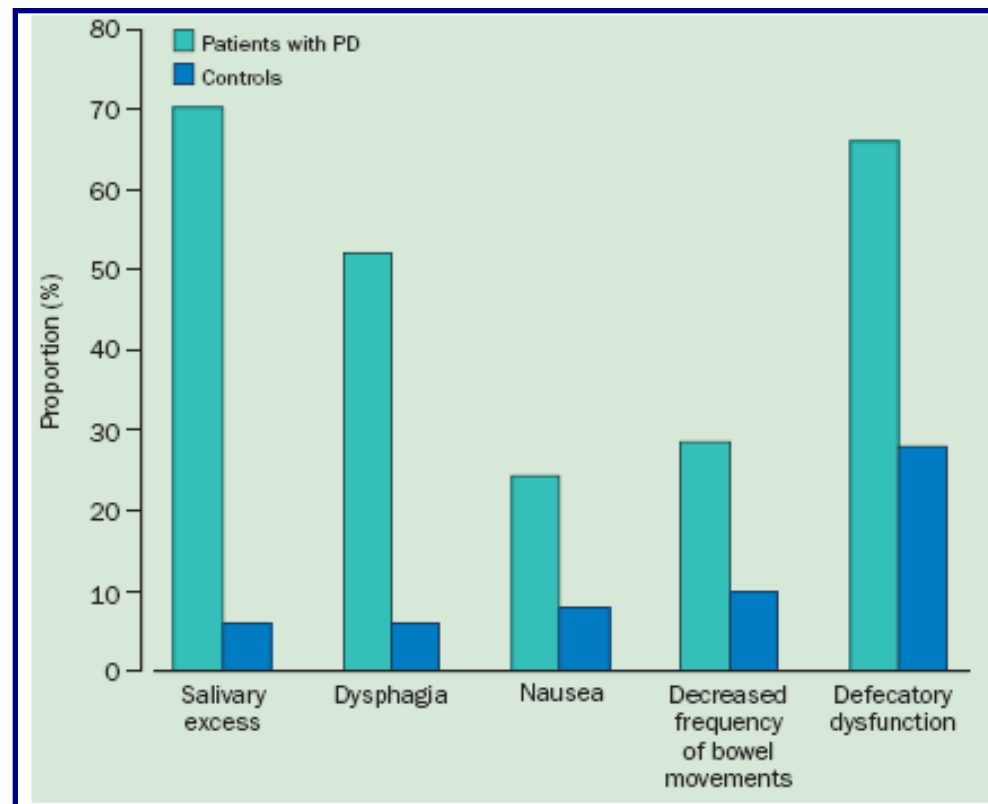
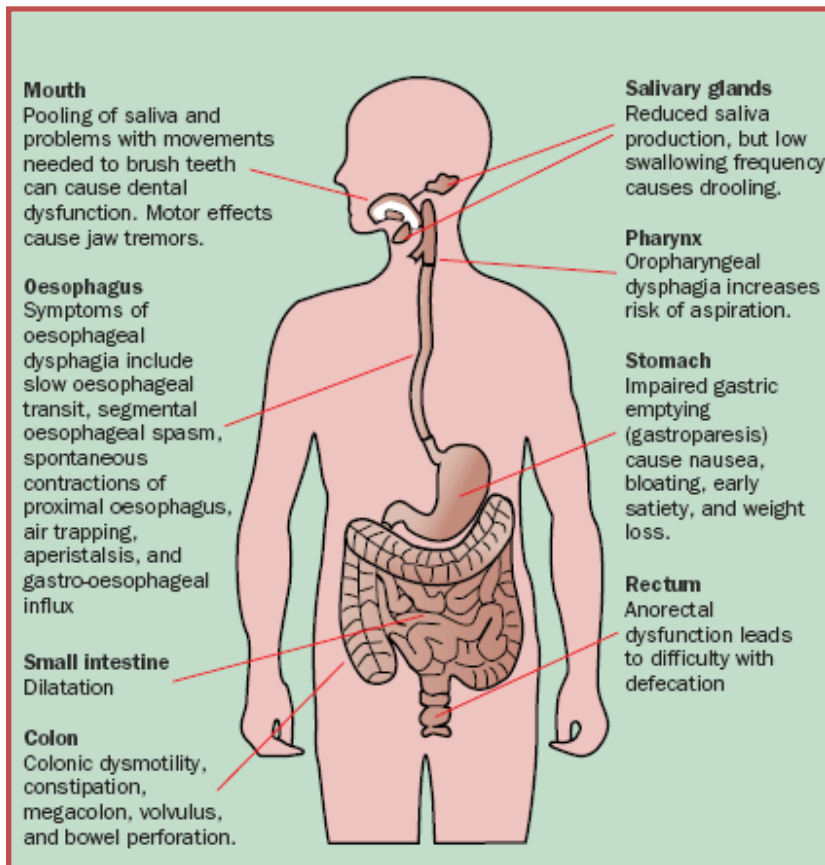
1. Riduzione di movimento: bradicinesia e rigidità
2. Eccesso di movimento: tremore o discinesie indotte dal trattamento
3. Disturbi respiratori (*1/3 dei pazienti presenta disturbo respiratorio ostruttivo*)

Problemi non motori

- **Manifestazioni Disautonomiche**
 - scialorrea
 - disturbi gastrointestinali
 - seborrea
 - alterata regolazione della temperatura
 - problemi urologici
 - disturbi cardiovascolari
- **Manifestazioni Neuropsicologiche**
 - Ansia, depressione e disturbi cognitivi

Gastrointestinal Symptoms in Parkinson's Disease

L. L. Edwards, R. F. Pfeiffer, *E. M. M. Quigley, Ruth Hofman, and †Mary Balluff



REVIEW

Perioperative management of Parkinson's disease

Umer Akbar^a, Arlet G. Kurkchubasche^b and Joseph H. Friedman^c

^aDepartment of Neurology, Brown University, Rhode Island Hospital, Providence, RI, USA; ^bDepartment of Surgery and Pediatrics, Brown University, Hasbro Children's Hospital, Providence, RI, USA; ^cDepartment of Neurology, Brown University, Butler Hospital, Providence, RI, USA

ABSTRACT

Introduction: Guidelines for the management of Parkinson's disease (PD) patients in the perioperative setting are lacking.

Areas covered: Here we review potential problems that may arise when PD patients are undergoing an operation. We also review the literature, where available, and provide our expert opinion and recommendations based on experience.

Expert commentary: Elderly patients with PD are especially prone to complications in the perioperative setting. Extreme caution must be used to ensure appropriate medication administration, transition to non-oral agents, if indicated, and early mobilization to achieve rapid recovery after surgery.

ARTICLE HISTORY

Received 2 May 2016
Accepted 22 September 2016
Published online 3 October 2016

KEYWORDS

Parkinson's disease;
perioperative; preoperative;
postoperative; operation;
surgery; delirium; hospital;
medications; parenteral;
sedation; anesthesia;
cognition; nausea; sleep;
encephalopathy;
gastroparesis

Sintomi Gastrointestinali

- ❑ La più comune causa di *disfagia* è la scarsa coordinazione dei muscoli della faringe.
- ❑ Molti pazienti presentano un'inadeguata chiusura della glottide.
- ❑ Questi problemi di deglutizione aumentano il rischio di *polmonite ab ingestis* e tale rischio risulta aumentato dalla sedazione, dal delirio e da eventuali disturbi cognitivi.
- ❑ *Gastroparesi e costipazione* sono problematiche comuni e non responsive ai farmaci anti-parkinsoniani analogamente alla disfagia.
- ❑ Il ritardato svuotamento gastrico può aumentare il rischio di ab-ingestis.



- Il paziente deve mantenere la posizione verticale durante l'alimentazione, un'adeguata consistenza del cibo e un'adeguata vigilanza.
- Il *domperidone* rappresenta il farmaco di scelta per l'incremento della motilità gastro-intestinale poiché non oltrepassa la barriera emato-encefalica.

Disautonomia

- ❑ Il più comune tra i disturbi autonomici nel PD è rappresentato *dall'ipotensione ortostatica (OH)*.
- ❑ Per OH si intende una caduta di 20 punti nella pressione sistolica e 10 punti nella pressione diastolica dopo 3 minuti dall'acquisizione dell'ortostatismo.
- ❑ L'OH è associata a un aumentato rischio di cadute e *all'ipertensione in posizione supina* e ad *un aumentato rischio perioperatorio*.



- La presenza di OH può inizialmente essere trattata con *adeguata idratazione orale, elevazione della testa sul letto, calze compressive e aumentato apporto salino se tollerato*.
- Se la terapia conservativa risulta fallisce è opportuna *idratazione per via endovenosa* e farmaci tra cui cortisonici (fludrocortisone) possono essere usati.
- Adeguato monitoraggio dell'ipertensione in posizione supina.

Ansia, disturbi del sonno, delirio

□ *L'ansia* è un problema comune nel PD e maggiormente accentuato da un'intervento chirurgico.

→ L'utilizzo di *benzodiazepine* è da preferire agli inibitori del re-uptake della serotonina e altri antidepressivi che hanno un ritardato inizio di azione.

→ Gli *antipsicotici* possono essere un'utile alternativa (*quetiapina*) se ci sono disturbi cognitivi e sintomi psicotici.

→ Nel trattamento del *sonno* può avere indicazione anche il *trazodone* per l'importante effetto ipnotico.

□ Il rischio di *delirio* nei pazienti anziani sottoposti a chirurgia raggiunge il 70 %. In uno studio australiano è stato riportato che nel PD il rischio di delirio è 5 volte più alto rispetto ai controlli.

→ Dati disponibili in letteratura raccomandano una bassa dose di neurolettici (*quetiapina e clozapina*) i quali però non sono disponibili per via parenterale per cui si possono usare *benzodiazepine* per via parenterale seguite da uno dei due antipsicotici.

Management Pre-operatorio

Il check-up pre-anestesia dovrebbe prevedere:

1. Diagnosi e durata di malattia
2. Valutazione di sintomi / segni sistemici
3. Tipo di procedura chirurgica (elezione o emergenza)
4. Farmaci antiparkinsoniani e potenziale interazione con i farmaci anestetici
5. Mantenimento preoperatorio di Levodopa
6. Premedicazione e profilassi di aspirazione di acidi

Problematiche secondarie ai farmaci antiparkinsoniani

Problemi correlati ai farmaci o alla loro improvvisa sospensione:

La sospensione della terapia antiparkinsoniana per un periodo > 6-12 ore può peggiorare significativamente i sintomi parkinsoniani

Stotz et al., 2004; Baillard, 2005

Problematiche secondarie ai farmaci antiparkinsoniani

La brusca sospensione dei farmaci anti-parkinsoniani può condurre a due sindromi:

- Una condizione simile alla *sindrome maligna da neurolettici (NMS-like syndrome)*, conosciuta anche come **Parkinson hyperpyrexia Syndrome**, che si manifesta con rigidità, febbre, disautonomia, alterazione dello stato mentale.
- La *sindrome da sospensione di dopamino-agonisti (DAWS)* che può provocare ansia, depressione, irritabilità e peggioramento delle funzioni motorie. Non sempre è responsiva alla reintroduzione della terapia.

Scenari perioperatori

— Gestione *pre-operatoria* dei farmaci:

1. Levodopa orale
2. Agonisti dopaminergici (Pramipexolo, Ropinirolo, etc.)
3. Selegilina e Rasagilina
4. Amantadina
5. Entacapone, Tolcapone (COMT-I)
6. Anticolinergici

— Gestione *post-operatoria* dei farmaci:

1. Levodopa
2. Rotigotina
3. Apomorfina
4. Amantadina i. v.

Farmaci e vie di somministrazione

Table 1. Pharmacologic agents and route of administration for treatment of Parkinson's disease.

Class of drug	Name (brand)	Route
Levodopa (L-dopa)	Carbidopa/levodopa (Sinemet)	PO
	Carbidopa/levodopa controlled-release (Sinemet CR)	PO
	Carbidopa/levodopa extended release (Rytary)	PO
	<u>Carbidopa/levodopa gel (Duopa)</u>	<u>J-tube</u>
Dopamine agonists	Bromocriptine (Parlodel; Cycloset)	PO
	Cabergoline (Caberlin)	PO
	Pramipexole (Mirapex)	PO
	Ropinirole (Requip)	PO
	Rotigotine (Neupro)	Transdermal
	<u>Pergolide (Permax)*</u>	<u>PO</u>
	<u>Apomorphine (Apokyn)</u>	<u>SC</u>
	<u>Lisuride (Dopergin)</u>	<u>SC</u>
MAO-b inhibitors	Selegiline	PO
	Rasagiline	PO
COMT inhibitors	Entacapone	PO
	Tolcapone	PO

J-tube: jejunostomy tube; PO: oral; SC: subcutaneous injection or infusion;

*withdrawn due to cardiac toxicity.

Approccio perioperatorio nei pazienti con MP

1. **Mantenere il trattamento** che il paziente sta assumendo, sospendere soltanto per la durata della dieta assoluta prima dell'intervento.
2. **Sinemet / Madopar** con un cucchiaino d'acqua può essere dato fino a 1 h prima dell'intervento.
3. Riprendere il trattamento prima possibile in base al test della deglutizione, con il medesimo schema assunto in precedenza.
4. In interventi **non sull'addome**, il trattamento può essere ripreso dopo circa **2-3 h**.

Interventi chirurgici richiedenti una dieta assoluta successiva: chirurgia addominale

- Non necessarie variazioni della posologia in previsione dell'intervento, eccetto gli **I-MAOa** (sospendere 3 settimane prima)
- La **Rotigotina** può essere usata durante il digiuno (dosi personalizzate in base allo stadio di malattia)
- Non c'è una conversione universalmente accettata. 8 mg di Rotigotina corrispondono a 8 mg di Ropinirolo o 1.05 mg di Pramipexolo

Interventi chirurgici richiedenti una dieta assoluta successiva: chirurgia addominale

- ❑ La conversione di **Levodopa** è approssimativa. Per il management perioperatorio, *250-300 mg di levodopa* possono essere sostituiti con *8 mg di Rotigotina*.
- ❑ Se il paziente è già in trattamento con **Rotigotina**, essa può essere incrementata fino a 16 mg/die (off label 24 mg/die), in base alla valutazione clinica.
- ❑ **Apomorfina sc** può essere utilizzata ogni 3-4 ore, se necessario.
- ❑ La gestione è simile sia nella chirurgia in urgenza sia in quella programmata.

Interventi chirurgici richiedenti una dieta assoluta per poche ore: chirurgia non addominale

- ❑ I farmaci possono essere somministrati via SNG con minima quantità di acqua, 2 h dopo l'intervento.

Interventi chirurgici richiedenti un successivo ricovero in unità di terapia intensiva

- ❑ Non richiesti farmaci aggiuntivi nei casi in cui i pazienti sono intubati.
- ❑ Quando il paziente si sveglia, la procedura dovrebbe essere simile a quella seguita per i pazienti a dieta assoluta.

Gestione intraoperatoria di anestetici

La scelta del tipo di anestesia dipende da molti fattori:

- Tipo di procedura chirurgica
- Consenso del paziente
- Expertise del chirurgo
- Fattori di rischio coesistenti

Vantaggi dell'Anestesia locale (AL) rispetto all'Anestesia generale (AG)

1. Anestesia locale (AL): permette la comunicazione con il paziente ed un più precoce trattamento dei disturbi riferiti.
2. Evita gli effetti miorilassanti dell'anestesia generale (AG) e dei bloccanti neuromuscolari.
3. Con AL miglior controllo del dolore e riduzione della risposta allo stress chirurgico.
4. In AG l'Inalazione di anestetici in combinazione con altri farmaci (oppioidi) può peggiorare i sintomi parkinsoniani.
5. In AG l'alta incidenza di nausea e vomito associate possono ritardare la ripresa del trattamento orale.
6. In AG i pazienti con PD sono più soggetti a infezioni polmonari per la maggiore difficoltà ad eliminare le secrezioni (tosse meno efficace + disfagia).

Quando preferire Anestesia Generale

1. I sintomi parkinsoniani (*tremore e rigidità*) possono interferire con la riuscita dell'intervento.
2. Il *tremore* può disturbare alcuni sistemi di monitoraggio e rendere la loro interpretazione più difficile.
3. Il chirurgo può richiedere che il paziente sia immobile (chirurgia fine).
4. La procedura chirurgica può non essere possibile in AL

Anestetici e altri farmaci perioperatori

1. L'anestetico di scelta è il *Propofol*

Tiopentone riduce il rilascio di dopamina striatale

Ketamine è controindicata (può causare un'accentuata risposta simpatica)

2. Le Fenotiazine, i Butirrofenoni (inclusi il Droperidolo) e la Metoclopramide possono peggiorare PD

3. Sconsigliati i farmaci serotoninergici

4. Gli Oppioidi possono peggiorare la rigidità e vanno impiegati con cautela.

Considerazioni Post-Operatorie

- Monitoraggio dei parametri emodinamici e respiratori e della vigilanza nel post-operatorio per l'aumentato rischio di depressione respiratoria in caso di AG.
- Riprendere prima possibile il trattamento antiparkinsoniano (SNG o per os).
- Considerare analgesia post-operatoria con analgesici o con FANS in base al tipo di chirurgia.
- Fisioterapia respiratoria ed esercizi per gli interventi toracici e dell'addome per prevenire infezioni respiratorie.

Conclusioni

- ❖ Il PD è una condizione con un elevato rischio anestesiológico.
- ❖ Con l'incremento della vita media della popolazione, è frequente per il chirurgo/anestesista dover trattare pazienti con PD.
- ❖ È buona pratica per il neurologo redigere una **procedura interna da condividere con altri specialisti** per la gestione perioperatoria di pazienti con PD da sottoporre ad intervento chirurgico.