AO Brotzu

Deliberazione 159

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 23 GEN. 2019

OGGETTO: Approvazione ed adozione Percorso Clinico Assistenziale (PCA) "Malattia di Parkinson – trattamento con levodopa carbidopa gel intestinale (LCIG)"

Pubblicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 24 GEN. 2019 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

IL DIRETTORE GENERALE	Dott.ssa Graziella Pintus
Coadiuvato dal	
Direttore Amministrativo	Dott.ssa Laura Balata
Direttore Sanitario	Dott. Vinicio Atzeni

SU proposta della Direzione Sanitaria Aziendale

PREMESSO che si è reso necessario definire un percorso clinico assistenziale per pazienti affetti da malattia di Parkinson che possono essere sottoposti al trattamento con LCIG che sia uniformemente applicato in tutte le strutture A.O. Brotzu;

CONSIDERATO che su proposta del gruppo di lavoro, coordinato dal Dr. Giovanni Cossu, Responsabile della SSD di Neurofisiologia e Disturbi del Movimento, composto dal Dr. Pierpaolo Carreras, Responsabile SSD di Endoscopia Digestiva, dalla Dr.ssa Alessandra Zucca, Dirigente Medico della Direzione Medica del P.O. San Michele ha elaborato il Protocollo Clinico Assistenziale "Malattia di Parkinson – trattamento con levodopa carbidopa gel intestinale (LCIG)" allegato alla presente deliberazione per farne parte integrante e sostanziale;

RITENUTO pertanto di dover approvare ed adottare il succitato PCA;

CON il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

D E L I B E R A

Per le motivazioni espresse in premessa:

- Di approvare ed adottare il PCA "Malattia di Parkinson – trattamento con levodopa carbidopa gel intestinale (LCIG);

AO Brotzu

segue deliberazione n. 159 del 23 GEN. 2019

- Di darne comunicazione a tutti i Reparti interessati;
- Di pubblicare la presente deliberazione sul Sito Aziendale

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dott.ssa Laura Balata

IL DIRETTORE SANITARIO
Dott. Vinicio Atzeni

IL DIRETTORE GENERALE
Dott.ssa Graziella Pintus

Ass. Amm.: D. Desogus

PCA MALATTIA DI PARKINSON - TRATTAMENTO CON LEVODOPA CARBIDOPA GEL INTESTINALE (LCIG)

Gruppo di Lavoro

Nome Cognome	Ruolo	Struttura	P.O.
Dott. Cossu Giovanni	Resp.le	SSD Neurofisiologia e Disturbi Movimento	San Michele
Dott. Carreras Pierpaolo	Resp.le	SSD Endoscopia Digestiva	San Michele
Dott.ssa Zucca Alessandra	Dirigente Medico	Direzione Medica del Presidio	San Michele
S.ra Murru Donatella	Coordinatore	SC Neurologia	San Michele
S.ra Pintore Maria Grazia	Coordinatore	Coordinatrice S.O. Endoscopia Digestiva	San Michele

Redazione, verifica e approvazione

Attività	*Nome Cognome*	*Qualifica*	*Firma*
REDAZIONE	Giovanni Cossu	Resp.le SSD Neurofisiologia e Dist. Movimento	
	Carreras Piepaolo	Resp.le Ssd Endoscopia Digestiva	
	Zucca Alessandra	Dirigente Medico Direzione Medica P.O San Micele	
VERIFICA	Melis Maurizio	Direttore Dipartimento Neuroscienze e Riabilitazione	
APPROVAZIONE	Marinella Spissu	Direttore Sanitario P.O. San Michele	
	Vinicio Atzeni	Direttore Sanitario A.O. Brotzu	
	Graziella Pintus	Direttore Generale A.O. Brotzu	

Sommario

1. Premessa 3
2. Scopo 4
3. Descrizione procedura 4
   3.1. Preparazione del paziente 6
   3.2 Ricovero ed esecuzione dell'intervento 7
4. Riferimenti Bibliografici 9
5. Responsabilità attività 10
6. Indicatori 11

1. Premessa

La levodopa rappresenta a tutt'oggi il "gold standard" nel trattamento sintomatico per la maggior parte dei pazienti affetti da malattia di Parkinson. La terapia convenzionale orale permette infatti di ottenere un discreto controllo della sintomatologia motoria nei primi anni della malattia ("luna di miele"), ma già dopo 4-5 anni circa la metà dei pazienti inizia a presentare una fluttuazione della risposta terapeutica, con il successivo manifestarsi delle complicanze (fluttuazioni motorie/non motorie e/o discinesie). Tale condizione è legata alla breve emivita della levodopa ($t_{1/2}$ 1,5 – 2 ore) e alla sua farmacocinetica fluttuante secondaria a problematiche di assorbimento duodenale, che si accentuano con la progressione della malattia.

Ne deriva che la terapia orale determina una concentrazione plasmatica di levodopa variabile ed il restringimento della "finestra terapeutica". Una volta instauratesi, le fluttuazioni motorie e le discinesie tendono ad aggravarsi con l'evoluzione della malattia.

In contrapposizione con la stimolazione dopaminergica pulsatile, si è andato sviluppando il concetto di stimolazione dopaminergica continua, in grado di ridurre la variabilità plasmatica delle concentrazioni del farmaco a livello sinaptico.

Purtroppo, le varie strategie messe in campo con la terapia orale (somministrazione di frequenti basse dosi di levodopa, formulazioni a rilascio controllato, inibitori COMT e IMAO, dopaminoagonisti standard o a rilascio modificato) non sono riuscite a garantire un controllo adeguato dei sintomi parkinsoniani. A questo si aggiunge la scarsa aderenza terapeutica di pazienti che sono costretti ad assumere numerosi farmaci antiparkinsoniani svariate volte al giorno. Ne deriva una qualità di vita molto scarsa, sovente non sufficiente per attendere allo svolgimento delle normali attività della vita quotidiana.

Una nuova modalità terapeutica, recentemente introdotta per il trattamento dei pazienti parkinsoniani in fase avanzata, consente di superare il problema dello svuotamento gastrico erratico e di ottenere una stimolazione dopaminergica più continua e non pulsatile, riuscendo ad assicurare dei livelli plasmatici di L-dopa meno variabili.

Si tratta di un'infusione continua di un gel (LCIG®) a base di levodopa/carbidopa (20 mg/ml – 5 mg/ml) direttamente a livello intestinale (digiuno), sito di assorbimento della levodopa

2. Scopo

Il presente documento ha lo scopo di tracciare un percorso clinico assistenziale per i pazienti affetti da malattia di Parkinson afferenti alla nostra Azienda, che possano essere candidati e quindi sottoposti al trattamento con LCIG, in modo omogeneo e col dispendio minimo di risorse e tempo

3. Descrizione della procedura

La somministrazione dell'LCIG avviene attraverso un sistema PEG/PEJ fisso (sondino transaddominale esterno e sondino intestinale interno posizionati tramite gastrostomia endoscopica percutanea) ed una pompa portatile, che per 12-14 ore al dì (raramente 24 ore), permette di ottenere dei livelli plasmatici stabili con riduzione delle fluttuazioni motorie e discinesie. Un'ulteriore prerogativa di tale modalità di somministrazione consiste nella possibilità di personalizzare la terapia per ogni singolo paziente, e di modulare la somministrazione del farmaco in base alle varie necessità nell'arco della giornata.
Tale procedura può essere impiegata anche in pazienti che abbiano superato i 70 anni . in buone condizioni generali e non affetti da gravi patologie internistiche o con significativo deterioramento cognitivo o alterazioni del comportamento. La terapia non è invece indicata per individui affetti da forme di parkinsonismo non responsivo ai farmaci dopaminergici.
Per una corretta gestione del sistema d'infusione, è molto utile il coinvolgimento attivo di un care-giver motivato. In casi particolari può essere utile attendere l'esito positivo del test della risposta clinica all' LCIG, somministrata attraverso un sondino naso-duodenale provvisorio per 2-3 gg. prima dell'inserimento di un sondino permanente
Dopo l'applicazione della PEG-J, e' in genere necessario un breve ricovero presso la SSD di Disturbi del Movimento per aggiustare la dose e ottenere una risposta clinica ottimale, massimizzando il periodo "ON" funzionale durante il giorno e riducendo al minimo il numero di episodi "OFF" (bradicinesia) e di "ON" con discinesia invalidante.

A tal fine e' possibile modulare la dose giornaliera totale di LCIG, che è composta da tre dosi che devono essere regolate individualmente:

1. la dose bolo al mattino,
2. la dose di mantenimento continua
3. le dosi bolo extra.

Dose mattutina: la dose bolo mattutina ha lo scopo di raggiungere rapidamente il livello terapeutico (entro 10-30 minuti). La dose deve basarsi sull'assunzione di levodopa del mattino precedente + il volume per riempire il sondino.
La dose mattutina totale è abitualmente di 5-10 ml, corrispondenti a 100-200 mg di levodopa, e non deve superare i 15 ml (300 mg di levodopa).

Dose di mantenimento continua: la dose di mantenimento è aggiustabile in incrementi di 2 mg/ora (0,1 ml/ora). Viene calcolata sulla base dell'assunzione giornaliera di levodopa precedente anche se può essere successivamente modificata in base alla risposta clinica.
Deve essere mantenuta all'interno di un range di 1-10 ml/ora (20-200 mg di levodopa/ora) e di solito è pari 2-6 ml/ora (40-120 mg di levodopa/ora).

Dose extra: deve essere aggiustata individualmente ed è normalmente 0,5-2,0 ml.
In rari casi, può essere necessaria una dose più elevata. Se la necessità di dosi bolo extra supera le 5 volte al giorno, si dovrà provvedere ad un aumento della dose di mantenimento.

Studi clinici, alcuni dei quali eseguiti presso la nostra Azienda Ospedaliera, hanno dimostrato che la somministrazione di levodopa tramite infusione duodenale è associata ad un significativo miglioramento delle fluttuazioni motorie, con un incremento delle fasi ON rispetto alla terapia convenzionale orale e ad una riduzione delle discinesie. E' stata inoltre evidenziata la sicurezza a lungo termine (10 anni) della terapia con LCIG.

Gli aspetti negativi di tale procedura terapeutica sono fondamentalmente due: l'elevato costo e gli eventuali malfunzionamenti del sistema d'infusione PEG/PEJ, il più comune rappresentato dalla dislocazione del sondino intestinale nello stomaco; tale condizione porta alla ricomparsa di fluttuazioni motorie (dovute allo svuotamento gastrico erratico di LCIG nell'intestino tenue). L'occlusione o l'attorcigliamento del sondino intestinale comporta l'emissione di segnali acustici di alta pressione dalla pompa. Le occlusioni vengono di solito corrette irrorando il sondino con acqua; l'attorcigliamento può richiedere il riposizionamento del sondino.
Qualora si verifichi un guasto completo del sondino intestinale o della pompa, il paziente deve essere trattato con levodopa/carbidopa orale fino alla risoluzione del problema, ripristinando un programma di terapia orale prestabilito preventivamente dal neurologo di riferimento.

La stomia di solito guarisce senza complicazioni. Tuttavia, dolori addominali, infezione e perdita di liquido gastrico, possono verificarsi subito dopo l'intervento chirurgico, raramente si tratta di problemi a lungo termine. Le infezioni locali intorno alla stomia sono trattate in modo conservativo (disinfettante); il trattamento con antibiotico è raramente necessario.
Occorre infine tener presente che sono stati descritti alcuni casi di pazienti che hanno sviluppato una neuropatia in corso di trattamento con LCIG, verosimilmente sostenuta da una carenza di cobalamina (vit B12) e vitamina B6, in associazione anche con elevati livelli di omocisteina e metilmalonato.

In conclusione, la LCIG induce un miglioramento marcato delle condizioni dei pazienti parkinsoniani in stadio avanzato, con fluttuazioni motorie moderato/severe e iper/discinesia. Rispetto ai vari trattamenti disponibili per i pazienti affetti da malattia di Parkinson in stadio avanzato rispondenti alla levodopa ma non adeguatamente controllati con la terapia orale, l'LCG costituisce una valida opzione, in alternativa ad esempio alla Deep Brain Stimulation (stimolazione cerebrale profonda mediante elettrodi collocati chirurgicamente a livello subtalamico) o ad altre terapie infusionali (apomorfina).

3.1 Preparazione del paziente

Il paziente viene individuato/candidato dal Neurologo della SSD di Disturbi del Movimento, alla terapia infusionale attraverso la PEJ.

Le caratteristiche di inclusione prevedono:

- paziente con diagnosi di malattia di Parkinson idiopatica diagnosticata da almeno 5 anni;
- buona risposta alla Levodopa ma impossibilità ad ottenere un controllo dei sintomi con la terapia orale convenzionale per
    - presenza di bocchi motori (delayed ON, wearing-off e fenomeni ON-OFF almeno 3 durante la giornata)
    - discinesie invalidanti per almeno il 25% del tempo i fase ON con la terapia orale convenzionale
    - stato cognitivo e comportamentale relativamente preservato
    - presenza di un care-giver.

Il candidato selezionato viene quindi proposto alla SSD di Endoscopia Digestiva. Valutate le controindicazioni assolute, rappresentate in modo particolare dalla concomitanza di coagulopatie severe e, prese in considerazione le controindicazioni relative costituite dalla presenza di anomalie della parete addominale (ernie e diastasi); pregressa chirurgia addominale, epato-splenomegalia, ipertensione portale con varici esofago-gastriche; obesità moderata-severa, ulcere esofago-gastriche e duodenali, il paziente viene quindi candidato al posizionamento di una PEG-J.

Particolare attenzione viene posta alla terapia che il paziente assume:

- nel caso di assunzione di Clopidogrel o Ticlopidina questi vanno sospesi 5 gg prima;

- nel caso di TAO con Warfarin, questo è necessario che venga sospeso 5 gg prima, con controllo del PT;

- nel caso di assunzione di NAO (DOAC) è necessaria una sospensione 48 ore prima.

Non esistono controindicazioni alla terapia con ASA. La ripresa della terapia può avvenire 24 ore dopo la procedura.

3.2 Ricovero ed esecuzione dell'intervento:

In regime di ricovero presso la SSD di Disturbi del Movimento, eseguiti gli esami di routine ematica ed ECG, il paziente viene sottoposto a posizionamento di PEG-J. Nei locali dalla SSD di Endoscopia Digestiva viene praticata la sedazione cosciente con Midazolam e Meperidina, monitorizzando i parametri di saturazione di O2 e la frequenza cardiaca. Si procede al posizionamento della PEG-J generalmente nella prima ansa digiunale. La somministrazione della LCIG può cominciare immediatamente. Solo in alcuni casi, in pazienti particolarmente agitati o per la coesistenza di comorbilità importanti (quali insufficienza respiratoria o patologie cardiache severe), tale intervento viene eseguito in sala operatoria con assistenza anestesiologica.
La gestione della PEG-J è affidata al "care giver", il quale rimane in stretto contatto con la SSD di Disturbi del Movimento.

Pertanto, tutte le eventuali complicanze inerenti alla terapia (dosaggi o eventi avversi) vengono immediatamente valutate e gestite e dal neurologo; quelle legate alla PEG-J (sia per quanto riguarda le complicanze locali che quelle piu' complesse, che possano determinare la rimozione o la sostituzione della PEG-J stessa), sono valutate dal medico della SSD di Endoscopia Digestiva.

Una volta posizionato il device di infusione, il paziente fa rientro presso la struttura SSD di Neurofisiologia e Disturbi del Movimento per l'osservazione post-intervento (ripresa dell'alimentazione - in genere dopo 12 circa - e della canalizzazione). Si procede inoltre alla regolazione dei parametri di infusione per la ricerca del dosaggio ottimale.

La dimissione avviene in genere nell'arco delle successive 48 ore, dopo che sia stato verificata la piena capacità di paziente e/o care-giver di gestire il dispositivo ed effettuare le manovre (semplici ma indispensabili) necessarie per la sua accensione e posizionamento mattutino, rimozione e spegnimento serali.

4. Riferimenti Bibliografici

- Marianna Sarchioto, Valeria Ricchi, Marta Melis, Marcello Deriu, Roberta Arca, Maurizio Melis, Francesca Morgante, Giovanni Cossu. Dyskinesia-Hyperpyrexia Syndrome in Parkinson's Disease: A Heat Shock–Related Emergency? Mov Disord Clin Pract. 2018; 0(0): DOI: 10.1002/mdc3.12663

- Cossu G, Sarchioto M, Melis M, Manca D, Sitzia L, Melis M, Carreras P. The long way of a "lost pigtail": a unique complication of J-tube in Duodopa therapy. Mov Disord Clin Pract. 2018; 5(1): 101–102. doi: 10.1002/mdc3.12557

- MV Saddi, M Sarchioto, G Serra, D Murgia, V Ricchi, M Melis, R Arca, P Carreras, L Sitzia, S Zedda, G Dui, R Rossi, A Ticca, M Melis, G Cossu. PEG-J tube placement for Levodopa-Carbidopa Intrajejunal gel therapy in the interventional radiology suite: a long-term follow-up Mov Disord Clin Pract. 2017; 0(0): 1–4. doi: 10.1002/mdc3.12569

- Sensi M, Cossu G, Mancini F, Pilleri M, Zibetti M, Modugno N, Quatrale R, Tamma F, Antonini A; Italian levodopa carbidopa intestinal gel working group. Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow-up. Parkinsonism Relat Disord. 2017 May;38:90-92

- Cossu G Ricchi V, Pilleri M, Mancini F, Murgia D, Ricchieri G, Mereu A, Melis M, Antonini A. Levodopa-carbidopa intrajejunal gel in advanced Parkinson disease with "on" freezing of gait. Neurol Sci. 2015 Sep;36(9):1683-6

- Manca D, Cossu G, Murgia D, Molari A, Ferrigno P, Marcia E, Melis M. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during Duodopa therapy. Mov Disord 2009 Nov 15;24(15):2293-4.

- Linee guida ESGE (European Society of Gastroenterology) e BSG (British Society of Gastroenterology).

5. Responsabilità attività

Azione/attività	Dirigente Medico SSD Neurofisiologia e Dist.Movimento	Dirigente Medico SSD Endoscopia Digestiva	Coordinatore/ Inf. SC Neurologia o Inf. Ssd Neurofisiologia e Dist. Movimento	Coordinatore/ Inf. S.O SSD Endoscopia Digestiva
individuazione candidati	R			
posizionamento device		R		C
gestione routinaria della terapia farmacologica e della stomia	R		C	
gestione complicanze/ malfunzionamento stomia- device	C	R	C	C

R Responsabile

C Coinvolto

6. Indicatori

CRITERIO	FONTE	ANNO 2018	OBIETTIVO	ANNO 2019
N.pazienti con Malattia di Parkinson (cod 332.0) con nuovo impianto (cod. 46.32)	Flusso SDO		5 impianti/aa	
Degenza media pz con impianto ex novo	Flusso SDO		3 gg	
N. sostituzioni PEG- J effettuate nell'anno su ciascun paziente con pregresso impianto	Flusso SDO		1 /aa	