

# A KÉTOLDALI SUBTHALAMICUS STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGA AZ ANTIPARKINSON GYÓGYSZERELÉS VÁLTOZTATÁSÁNAK TÜKRÉBEN

FEHÉR Georgina<sup>1</sup>, BALÁS István<sup>2</sup>, KOMOLY Sámuel<sup>1</sup>, DÓCZI Tamás<sup>2</sup>, JANSZKY József<sup>1</sup>, ASCHERMANN Zsuzsanna<sup>1</sup>, BALÁZS Éva<sup>1</sup>, NAGY Ferenc<sup>1</sup>, KOVÁCS Norbert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs

## ANALYSIS OF ANTIPARKINSONIAN DRUG REDUCTION AFTER BILATERAL SUBTHALAMIC DEEP BRAIN STIMULATION

Fehér G, MD; Balás I, MD; Komoly S, MD; Dóczy T, MD; Janszky J, MD; Aschermann Zs, MD; Balázs É, MD; Nagy F, MD; Kovács N MD

*Ideggyogy Sz* 2010;63(9–10):314–319.

**Célikítés** – A kétoldali subthalamicusmag-stimuláció hatékonyságát a gyógyszeresen már nem, vagy nem megfelelő mértékben uralható Parkinson-kór kezelésében számos metaanalízis, illetve véletlen besorolásos, kontrollcsoportos, többcentrumos vizsgálatban igazolták. Célunk a subthalamicus mag stimulációjával kezelt Parkinson-kóros betegek klinikai javulásának vizsgálata mellett a gyógyszeres kezelésben bekövetkező változások áttekintése volt.

**Betegek és módszerek** – Prospektív vizsgálatunkba 18, idiopathiás Parkinson-kórban szenvedő beteget vontunk be, akik a PTE ÁOK Idegtudományi Központban kétoldali subthalamicus mély agyi stimulációs kezelésben részesültek. Mindegyik beteg esetében jelentős mértékű és hosszú távon stabil javulást értünk el. Egy évvel a műtétet követően a betegek életvitelét, mozgásteljesítményét és gyógyszerelését hasonlítottuk össze a kiindulási állapottal a módosított Hoehn–Yahr-skála, az Egyesített Parkinson Pontozó Skála (UPDRS) és a Schwab- és England-féle skála segítségével. Mivel a vizsgált változók nem követték a normálosztást, nem parametrikus Wilcoxon-, McNemar- és Kendell-féle  $\tau$ -tesztet használtunk a statisztikai analízisekhez.

**Eredmények** – A műtétet megelőzően a betegek átlagosan  $3,19 \pm 0,97$  gyógyszerkészítményből naponta  $12,05 \pm 4,57$  tablettát használtak, ami a stimuláció mellett lecsökkent napi  $7,00 \pm 2,96$  tablettára ( $p < 0,05$ ). Ezzel párhuzamosan kevesebb beteg használt amantadin-, selegilin- és entecapontartalmú készítményeket ( $p < 0,05$ ). A dopaminerg gyógyszerdózis levodopaekvivalens értékben kifejezve 1136 mg-ról 706 mg-ra csökkent ( $p < 0,001$ ), miközben a betegek ON állapotban mért mozgásteljesítménye (UPDRS-III alapján) átlagosan 48,6%-kal javult.

**Következtetés** – Betegeink esetében subthalamicus stimulációval a nemzetközi tapasztalatoknak megfelelő mozgásteljesítménybeli és életvitelbeli javulást sikerült elérnünk kisebb dózisú és egyszerűbb gyógyszerelés alkalmazása mellett.

**Kulcsszavak:** Parkinson-kór, mély agyi stimuláció, subthalamicus mag, levodopa

**Background** – Bilateral deep brain stimulation of the subthalamus nuclei (STN) is a well-established and cost-effective treatment in advanced PD.

**Objectives** – To quantitatively analyze the change in use of antiparkinsonian drugs one year after subthalamus deep brain stimulator (DBS) implantation in patients with idiopathic Parkinson's disease (PD).

**Patients and methods** – Eighteen consecutive patients with advanced PD underwent bilateral STN DBS implantation were involved in the study. The stimulation achieved a stable and clear clinical benefit in all of the cases. One year after the implantation, drug usage of patients was analyzed and correlated with the postoperative symptomatic improvement measured by the modified Hoehn-Yahr, Schwab and England, and Unified Parkinson's Disease Rating Scales. Because none of the investigated variables followed the normal distribution, non-parametric Wilcoxon signed-rank, McNemar and Kendall's  $\tau$  tests were applied.

**Results** – Preoperatively, the patients used  $12.05 \pm 4.57$  tablets a day out of  $3.19 \pm 0.97$  different antiparkinsonian drugs, which was significantly reduced by deep brain stimulation to the application of  $7.00 \pm 2.96$  tablets out of 1-3 ( $1.84 \pm 0.76$ ) drugs ( $p < 0.001$ ). Meanwhile, the usage of amantadine, MAO-B and COMT inhibitors was also significantly decreased ( $p < 0.05$ ). The dosage of dopaminergic medication was significantly lowered from 1136 mg to 706 mg expressed in levodopa equivalent dosage ( $p < 0.001$ ) whereas the UPDRS-III also improved by 48.6%.

**Conclusion** – Our study is in accordance with previously published international findings that antiparkinsonian medication can be significantly lowered after bilateral STN DBS. Because not only the dosage, but also the applied number of tablets were decreased, it may have resulted in a better compliance and quality of life.

**Keywords:** Parkinson's disease, deep brain stimulation, subthalamus nucleus, levodopa

Levelező szerző (correspondent): Dr. KOVÁCS Norbert, Pécsi Tudományegyetem,

Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika;

7623 Pécs, Rét utca 2. Telefon: (06-72) 535-900, fax: (06-72) 535-911, e-mail: norbert.kovacs@aok.pte.hu

Érkezett: 2010. január 26. Elfogadva: 2010. július 15.

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

A kétoldali subthalamicusmag-stimuláció forradalmasította az idiopathiás Parkinson-kór (PD) kezelését, mivel megfelelő betegszelekció esetén a betegség okozta tremort, rigort, bradykinesziát, valamint a dopaminerg gyógyszerelés okozta hosszú távú mellékhatásokat (a hatásrövidülést, a fluktuációt, a túlmozgást, a letapadást és a mozgásindítási nehezítettséget) érdemben képes javítani a gyógyszeresen már nehezen vagy egyáltalán nem uralható esetekben is. A tüneti javulással párhuzamosan javul az életminőség<sup>1</sup>, és csökken a szociális kiszolgáltatottság is. Nemzetközi vizsgálatok szerint a motoros tünetek 41%-kal, az életviteli pontozókálák eredményei 39–52%-kal javíthatók, miközben a levodopaekvivalens dózisban kifejezett gyógyszerelés akár 50%-kal is csökkenthető<sup>1-3</sup>. Vizsgálatunk célkitűzése a PTE ÁOK Idegtudományi Központban subthalamicus mag stimulációjával kezelt Parkinson-kóros betegek klinikai tüneti javulásának és gyógyszeres módosításának szisztematikus áttekintése volt.

## Betegek és módszerek

### BETEGEK

Prospektív vizsgálatunkba 18 (12 férfi és hat nő) egymást követő, kétoldali mély agyi stimulátor beültetésében részesülő, idiopathiás Parkinson-kórban szenvedő beteget vontunk be (életkor  $61,9 \pm 6,3$  év, betegségstartam  $10,2 \pm 5,3$  év). A műtét elvégzése előtt minden beteget részletesen kivizsgáltunk a klinikai és az országos protokollnak megfelelően. A protokoll alapvetően három lépésből áll:

1. Az idiopathiás Parkinson-kór klinikai diagnózisának felállítása az Egyesült Királyság Agybankkritériumrendszere szerint<sup>4</sup>;

2. a műtét indikáció fennállásának vizsgálata<sup>5,6</sup>, illetve

3. a műtét kontraindikációk jelenlétének megítélése<sup>5,6</sup>.

A mély agyi stimuláció elvégzését akkor tekintettük indokoltnak, amikor az optimális gyógyszeres kezelés mellett is észlelhetők voltak a beteg életminőségét rontó parkinsonos tünetek: tremor, rigor, bradykinesia, off fázisú dystonia és egyéb késői levodopa-mellékhatás. Az indikációk és a kontraindikációk vonatkozásában a Movement Disorders Society ajánlásai voltak az irányadók<sup>5,6</sup>.

Minden beteg esetében kétoldali kvadripoláris elektródát (Medtronic 3389 típus, Minneapolis, MN) ültettünk be lokális anesztéziában a subthalamicus magokba. Az optimális elektródapozicionálás multimodális célpont-meghatározás segít-

ségével történt, ami magában foglalta az MRI-vel végzett direkt célzást, a mikroelektródás regisztrációt és az intraoperatív stimulációt<sup>7</sup>. Átlagosan egy hónappal a műtét után végeztük el a stimulátor primer tesztelését, majd ezt követően a gyógyszeres kezelés és a stimuláció finomhangolásával stabil mozgásteljesítmény elérésére törekedtünk<sup>8</sup>. A betegek a Regionális Etikai Bizottság által jóváhagyott módon írásos nyilatkozat formájában egyeztek bele a vizsgálatok elvégzésébe.

### MÓDSZEREK

Összehasonlítottuk a közvetlen a műtét előtti, illetve egy évvel a műtét után alkalmazott Parkinson-kór elleni gyógyszerelést és mozgásteljesítményt. A posztoperatív kontrollt megelőzően minden betegünk esetében tartósan stabil gyógyszerelést és stimulációs paramétereket használtunk, ami lehetővé tette a műtét óta bekövetkezett változások objektív megítélését.

### Gyógyszercsoportok vizsgálata

Első lépésként meghatároztuk, hogy milyen gyógyszercsoportba tartozó gyógyszereket használtak a betegek. Az alábbi kategóriákat vizsgáltuk:

- dopaminagonista készítmények,
- catechol-O-metiltransferáz (COMT) -enzimgátló készítmények,
- antikolinerg készítmények,
- NMDA-receptor-antagonista,
- B típusú monoaminoxidáz (MAO-B) -enzimgátló készítmények és
- bármilyen típusú levodopakészítmények.

Ezt követően külön értékeltük a

- a standard levodopa/dopadekarboxiláz készítmények,
- a kontrollált hatóanyag-leadású levodopakészítmények és
- a vízzoldékony levodopakészítmények használatát is.

Szintén meghatároztuk, hogy mely betegek részesültek levodopa-COMT-gátló-dopaminagonista hármas kombinációban, illetve az antiparkinson gyógyszerelést tekintve monoterápiában. Ezt követően kiszámítottuk, hogy a betegek naponta hány tablettát alkalmaztak a Parkinson-kór kezelésére, amit a beteg-együttműködés szempontjából lényegesnek tekintettünk. Mivel vizsgálatainkban arra voltunk kíváncsiak, hogy egy átlagos nap során a betegeknek hány különböző gyógyszeradagra kell figyelmet fordítaniuk, a számítás során a felezett és a tördelt tablettákat is külön-külön adagnak tekintettük. Azaz amennyiben a beteg  $5 \times \frac{1}{2}$  tablettát

levodopakészítményt használt, úgy ezt a naponta használt gyógyszerek kiszámításánál öt külön adagként összesítettük, mivel a betegek egy nap öt különböző alkalommal kell a készítményt bevennie.

#### *Levodopaekvivalens dózis*

Következő lépésként meghatároztuk a dopaminerg gyógyszerelés dózisát a levodopaekvivalens dózis (LED) viszonylatában. A LED dózis kiszámolása során *Baron* és munkatársai<sup>9</sup> ajánlásai alapján jártunk el, ami szerint 100 mg levodopa és dopa-dekarboxilázgátló (DDC) megfelel 130 mg kontrollált leadású levodopa- és DDC-kombinációnak, 83 mg levodopa-DDC-COMT kombinációnak, 3 mg ropinirol, és 0,7 mg pramipexolbázis, azaz 1 mg pramipexolsó adagnak. A LED dózist az összes dopaminerg gyógyszerre, illetve külön-külön a levodopa- és a dopaminagonista készítményekre is kiszámítottuk.

#### *A Parkinson-kórral kapcsolatos életvitel és mozgásteljesítmény vizsgálata*

A műtét előtt és az egyéves kontrollvizsgálatok során ON fázisban észlelhető életvitelt a Schwab- és England-féle életvitel-pontozó skálán (ADL, Activities of Daily Living) és az Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála 2. részén (UPDRS-II, Unified Parkinson's Disease Rating Scale) elért pontszámmal, míg a mozgásteljesítményt a módosított Hoehn–Yahr-skálával (HYS) és az UPDRS 3. részével (UPDRS-III) jellemeztük.

#### *Korreláció*

Elvárásaink szerint a stimuláció használatával párhuzamosan csökkenthető a dopaminerg gyógyszerelés mennyisége, ezért a dóziscsökkentés LED-ben kifejezett mértékét a betegek életkorával, a betegség tartammal, az életvitelt leíró skálákkal (ADL, UPDRS-II) és a mozgásteljesítménnyel (HYS, UPDRS-III) is korreláltattuk.

#### STATISZTIKA

A statisztikai számításokat az SPSS szoftvercsomag 17-es verziója segítségével végeztük el (SPSS Inc, MN). A statisztikai szignifikancia szintjét 0,05-nak határoztuk meg. Mivel a vizsgált paraméterek nem követték a normáeloszlást, ezért nem parametrikus módszereket használtunk: A Wilcoxon-előjelteszt segítségével hasonlítottuk össze a pre- és a posztoperatív gyógyszerdózisokat, illetve az életvitelt és a mozgásteljesítményt mérő skálák pontértékeit. McNemar-teszt alkalmazásával vizsgáltuk az alkalmazott gyógyszercsoportokban bekövetkező változásokat, miközben a vizsgált változók közötti korreláció meghatározására a Kendell-féle  $\tau$ -statisztikát használtunk.

telt és a mozgásteljesítményt mérő skálák pontértékeit. McNemar-teszt alkalmazásával vizsgáltuk az alkalmazott gyógyszercsoportokban bekövetkező változásokat, miközben a vizsgált változók közötti korreláció meghatározására a Kendell-féle  $\tau$ -statisztikát használtunk.

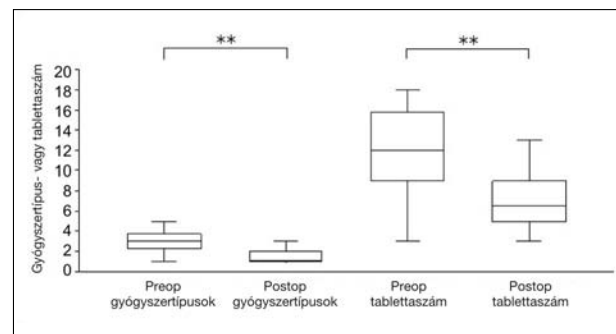
## Eredmények

### *Gyógyszercsoportok vizsgálata*

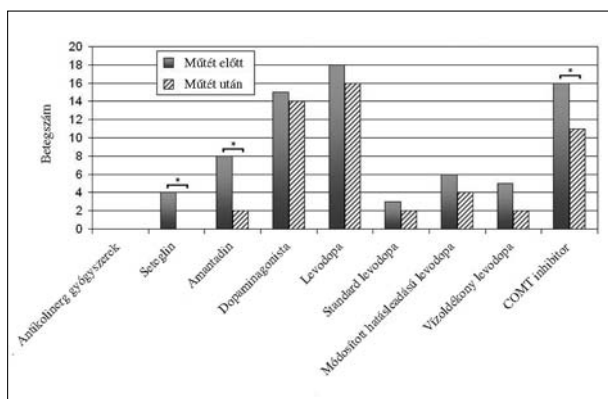
A vizsgált beteganyagban MAO-B-inhibitorként selegilin, NMDA-antagonistaként amantadin, míg COMT-gátlóként entecapon került kizárólagosan alkalmazásra.

Preoperatív időszakban a betegek 1–5 (átlagosan  $3,19 \pm 0,97$ ) különböző gyógyszerkészítményből átlagosan  $12,05 \pm 4,57$  darabot használtak naponta, ami egy évvel a műtétet követően  $7,00 \pm 2,96$  darabra csökkent ( $p < 0,001$ ). Ezzel párhuzamosan a műtét után alkalmazott gyógyszerkészítmények száma is csökkent 1–3 készítményre (átlagosan  $1,84 \pm 0,76$ ,  $p = 0,001$ ) (**1. ábra**). A műtét előtt 12 beteg használt levodopa-entecapon-dopaminagonista kombinációt, míg műtét után már csak heten alkalmaztak ilyen típusú hármas kombinációt ( $p < 0,05$ ). Amíg preoperatívén egy beteg használt csak egy típusú gyógyszerkészítményt, addig a műtétet követően a monoterápiában részesülő betegek száma hétre nőtt ( $p < 0,001$ ).

A gyógyszer típusokat tekintve a selegilin-, az amantadin- és az entecapontartalmú készítményeket szignifikánsan kevesebb beteg alkalmazta a posztoperatív időszakban ( $p < 0,05$ ), mint a műtét előtt. A módosított hatóanyag-leadású és a vízol-



**1. ábra.** A stimulator beültetése előtt („preop.”) és után („postop.”) betegenként alkalmazott antiparkinson gyógyszer típusok és napi tablettaszámok összehasonlítása. A boxplot diagram közepe a mediánt, a téglalap alja és teteje a 25. és 75. percentilist, míg a vízszintes vonalak a minimum és a maximum értékeket reprezentálják. (A statisztikailag szignifikáns változást \*\* jellel jelöltük,  $p < 0,001$ )



**2. ábra.** A vizsgált antiparkinson gyógyszercsoportba tartozó készítményt vagy hatóanyagot alkalmazó betegek száma a stimulátor beültetése előtt és az azt követő első évben. A levodopacsoport alatt bármilyen típusú levodopakészítményt (például standard, vízoldékony és elnyújtott felszívódású gyógyszerek vagy ezek kombinációit) alkalmazó betegek számát jelöltük. A statisztikailag szignifikáns változásokat \*-gal jelöltük ( $p < 0,05$ )

dékony levodopa/dopamin-dekarboxiláz gyógyszerek esetében a csökkenés mértéke csak megközelítette a statisztikai szignifikancia határát, de nem lépte túl azt ( $p=0,06$  és  $p=0,07$ ) (2. ábra).

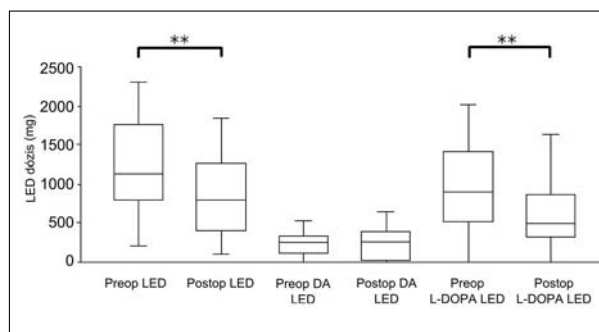
#### A dopaminerg gyógyszerelés dózisa LED-ben kifejezve

A dopaminerg gyógyszerelés dózist LED-ben kifejezve 1136 mg-ról 706 mg-ra csökkentettük (medián), ami 37,85%-os változásnak felel meg ( $p=0,001$ ). Azonban a dózist lényegében csak 14 esetben tudtuk csökkenteni, mivel négy beteg esetében a csökkenés mértéke nem haladta meg a 100 mg-ot. Kiemelendő azonban, hogy kilenc beteg esetében a csökkentés meghaladta a 300 mg-ot LED-értékben számolva, a legnagyobb dóziscsökkentés 1860 mg volt.

Ezt követően a LED-dózis-csökkentés mértékét a levodopatartalmú és a dopaminagonista készítményekre is külön-külön kiszámoltuk. Amíg a levodopatartalmú gyógyszerek dózist átlagosan  $386 \pm 491$  mg-mal csökkentettük ( $p < 0,001$ ), addig a dopaminagonisták dózist átlagosan  $4 \pm 176$  mg LED-értékkel emeltük ( $p > 0,05$ ). Azaz a műtét utáni gyógyszerdózis-csökkentés nem a dopaminagonista, hanem döntően a levodopatartalmú készítmények dózisredukcióján keresztül valósult meg (3. ábra).

#### A mozgásteljesítmény változása

A stimuláció alkalmazását követően a betegek mozgásteljesítménye ON állapotban 21 pontból 11 pont-



**3. ábra.** A stimulátor beültetése előtt („preop.”) és után („postop.”) alkalmazott gyógyszerelés dózisának összehasonlítása. LED = teljes dopaminerg gyógyszerelés dózisa levodopaekvivalens dózisban kifejezve; DA LED = dopaminagonista terápia dózisa LED-ben kifejezve; L-DOPA LED = levodopatartalmú készítmények dózisa LED-ben kifejezve. A boxplot diagram közepe a mediánt, a téglalap alja és teteje a 25. és 75. percentilist, míg a vízszintes vonalak a minimum és a maximum értékeket reprezentálják. A statisztikailag szignifikáns változásokat \*\* jellel jelöltük ( $p < 0,001$ )

ra javult (medián,  $p < 0,001$ ), ami 48,6%-os javulásnak mondható. Ezzel párhuzamosan a Hoehn–Yahr-skála 3,0-ról 2,0-re változott ( $p < 0,001$ ) (4. ábra).

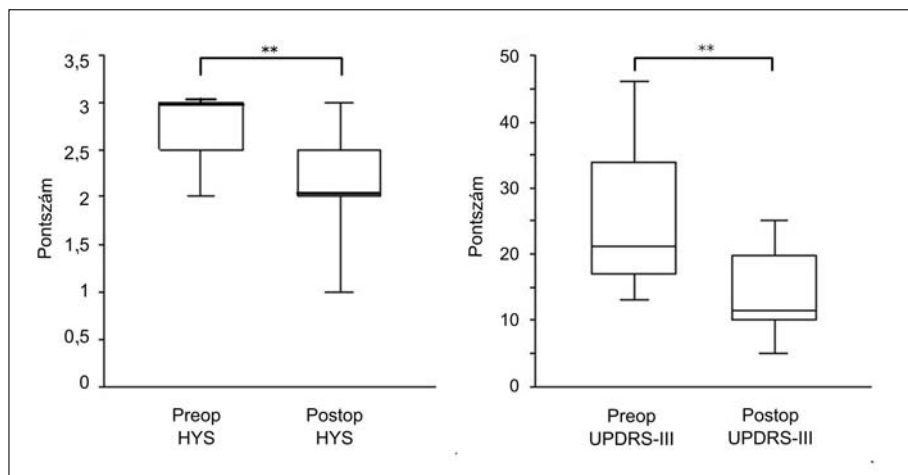
#### Az életvitel változása

A stimuláció alkalmazását követően a betegek életvitele a Schwab- és England-féle ADL-skálán 70%-ról 90%-ra javult (ezen a skálán a nagyobb érték jelent jobb életvitelt, 28,57%-os javulás,  $p < 0,001$ ), miközben az UPDRS-II szerint 13 pontból hat pontra csökkent (ezen a skálán az alacsonyabb érték jelent jobb életvitelt, 53,85%-os javulás,  $p < 0,05$ ) (5. ábra).

#### Korrelációk

Sem a betegségstadium, sem az életkor, sem pedig a betegségaltípus (tremor domináns, rigid-akinetikus vagy kevert típus) nem mutatott korrelációt a posztoperatív dopaminerg gyógyszerelés dózis-csökkentésével. Ellenben a preoperatív LED szignifikáns negatív korrelációt mutatott a posztoperatív monoterápia előfordulásával ( $r = -0,433$ ,  $p < 0,05$ ), azaz minél kisebb dózisu preoperatív dopaminerg kezelésre szorult a beteg, annál nagyobb valószínűséggel lehetett dopaminagonista vagy levodopamonoterápiát elérni a stimuláció mellett.

Emellett pozitív korrelációt észleltünk a posztoperatív levodopa-LED-csökkentés mértéke és a naponta alkalmazott tablettaszám-csökkenés nagysága között ( $r = 0,500$ ,  $p < 0,01$ ), ami arra enged követ-



**4. ábra.** A. A stimulátor beültetése előtt („preop.”) és után („postop.”) ON állapotban mérhető mozgásteljesítmény a Hoehn–Yahr-skála (HYS) és a UPDRS 3. része (UPDRS-III) alapján. A boxplot diagram közepe a mediánt, a téglalap alja és teteje a 25. és 75. percentilist, míg a vízszintes vonalak a minimum és a maximum értékeket reprezentálják. A statisztikailag szignifikáns változásokat \*\* jellel jelöltük ( $p < 0,001$ )

keztetni, hogy elsődlegesen a levodopadózis-csökkentés mértéke, nem pedig a dopaminagonistadózis-csökkentés eredményezte a tablettaszám csökkenését.

A stimuláció mellett csökkentett tabletták száma ugyancsak pozitív korrelációt mutatott a stimuláció mellett bekövetkező UPDRS-II-változás ( $r=0,452$ ,  $p < 0,05$ ) és UPDRS-III-változás mértékével ( $r=0,53$ ,  $p < 0,05$ ), azaz minél több antiparkinson tablettát lehetett csökkenteni, annál nagyobb mértékben javult az UPDRS II. és III. része.

## Megbeszélés

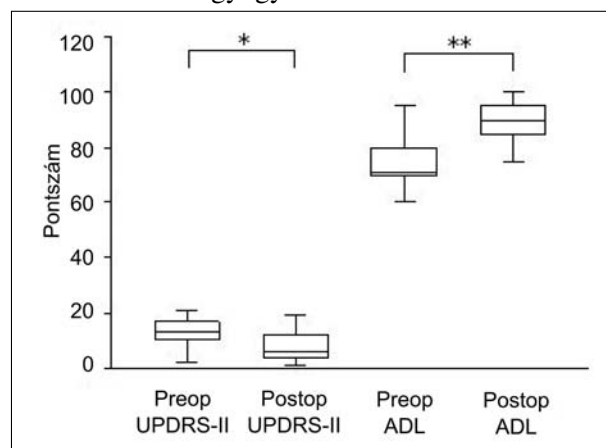
A kétoldali subthalamicusmag-stimuláció hatékonyságát a gyógyszeresen már nem, vagy nem megfelelő mértékben uralható Parkinson-kór kezelésében számos véletlen besorolásos, kontrollcsoportos, többcentrumos vizsgálatban, illetve metaanalízisben igazolták<sup>1-3, 10, 11</sup>. Bár Magyarországon 2001 óta társadalombiztosítási támogatással elérhető a módszer, a műtéti kimenetellel kapcsolatosan a szerzők ismeretei szerint eddig még nem jelent meg magyarországi tudományos publikáció.

A Pécsi Tudományegyetem Idegtudományi Központjában Parkinson-kór indikációval 124, mély agyi stimulációs kezelésben részesülő beteg közül 18, idiopathiás Parkinson-kór miatt operált beteg prospektív követését végeztük el.

Az egyik kulcskérdés a műtétet követő mozgásteljesítmény és életvitel megítélése volt. A kétoldali subthalamicus stimuláció hatékonyságáról beszámoló véletlen besorolásos vizsgálatok szerint az életvitelt pontozó skálák közül az ADL 20–35%-os,

míg az UPDRS-II 25–40%-os javulást mutattak, ezért az általunk mért közel 28%-os és 53%-os javulás a nemzetközi adatoknak megfelelnek. A motoros funkciókat illetően az ON állapotban detektált 48%-os (UPDRS-III) javulás szintén teljesíti az elvárható terápiás célkitűzéseket, hiszen nemzetközileg ON állapotban 10–30%-os, míg OFF állapotban 40–60%-os változásról számoltak be.

Elemzésünk másik sarokpontja a gyógyszerelés egyszerűsödésének vizsgálata volt. Megítélésünk szerint a beteg életminőségét nemcsak a mozgásteljesítmény és a Parkinson-kór tüneteinek súlyossága határozza meg, hanem a gyógyszeres kezelésből fakadó



**5. ábra.** A stimulátor beültetése előtt („preop.”) és után („postop.”) ON állapotban mérhető életvitel a UPDRS 2. része (UPDRS-II) és a Schwab- és England-féle életvitel-pontozó skála (ADL) alapján. A boxplot diagram közepe a mediánt, a téglalap alja és teteje a 25. és 75. percentilist, míg a vízszintes vonalak a minimum és a maximum értékeket reprezentálják. A statisztikailag szignifikáns változásokat \* és \*\* jelekkel jelöltük ( $p < 0,05$  és  $p < 0,001$  értelemszerűen)

korlátozottság mértéke is. A tartós gyógyszeres kezelés következtében szinte törvényszerűen előforduló pontatlanságok és kimaradások előnytelenül befolyásolhatják a betegség tüneteit; a gyógyszereszedési problémák előfordulási gyakoriságát alapvetően az alkalmazott készítmények és gyógyszeradagok száma határozza meg.

A motoros tünetek és az életvitel javulásával párhuzamosan a nemzetközi tanulmányokban leírtakhoz hasonlóan betegeink gyógyszerigénye is jelentősen csökkent. De amíg a külföldi vizsgálatok 50–60%-os

átlagos LED-csökkenést írtak le<sup>12</sup>, addig méréseink csak 37%-os mérséklődést mutattak. Ennek egyik oka az lehet, hogy számos centrumban a dopaminerg gyógyszerelés teljes elvonását is célul tűzik ki, azonban a gyors és teljes gyógyszerelhagyás számos mellékhatást (például megvonási szindrómát, fokozódó hangulatzavart) provokálhat<sup>13-15</sup>. Mivel a dopaminerg gyógyszerelés számos nem motoros tünetet is kedvezően befolyásol, ezért megítélésünk szerint még azokban az esetekben is alkalmazunk kis dózisú dopaminagonista kezelést, amikor nagy valószínűséggel a teljes antiparkinson gyógyszerelés elhagyható lenne. A LED-csökkentés mértékénél sokkal fontosabbnak tartjuk, hogy egy átlagos napon a betegek közel 42%-kal kevesebb tablettát vagy kapszulát alkalmazásával érték el a tüneti javulást. A motoros funkciók javulása mellett a gyógyszeres terápia egyszerűsödésével érzékelhető módon javult a bete-

geink együttműködése, ami a legtöbb esetben a beteg-orsos viszony pozitív változását eredményezte.

Mivel az alkalmazott gyógyszerkészítmények ára a vizsgált időszakban számtalanszor változott, és nem állt rendelkezésünkre a betegek által preoperatív és posztoperatív időszakban felhasznált egyéb orvosi vizsgálatok, kórházi és rehabilitációs kezelések költségeiről kimutatás, ezért nem végezhetünk számításokat a kétoldali subthalamicus stimuláció költséghatékonyságára vonatkozóan. Azonban a módszert számos európai országban<sup>16-18</sup> és szisztematikus analízisben<sup>19-21</sup> költséghatékonynak találták, ez a magyarországi költséghatékonyság valószínűségét sugallja.

### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*Kovács Norbert és Janszky József munkáját a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Ösztöndíja segítette.*

## IRODALOM

1. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355(9):896-908.
2. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(1):63-73.
3. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21 Suppl 14:S290-304.
4. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003;18(5):467-86.
5. Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006;21 Suppl 14:S171-96.
6. Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S94-101.
7. Balas I, Llumiguano C, Horvath Z, Kover F, Doczi T. Stereotactic thalamotomy for Parkinsonian and others types of tremor. Experiences of thalamic multiunit burst activity by means of semimicroelectrode. *Rev Neurol* 2001;32(6):520-4.
8. Kovács N, Balás I, Janszky J, Aschermann Z, Nagy F, Doczi T, et al. Mélyagyi stimulátor beültetést követő beteg gondozás speciális kérdései. (Special aspects of patient care after implantation of deep-brain-stimulator.) *Ideggyogy Sz* 2008;61(1-2):4-15.
9. Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996;40(3):355-66.
10. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009;8(1):67-81.
11. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* 2005;103(6):956-67.
12. Zibetti M, Pesare M, Cinquepalmi A, Rosso M, Bergamasco B, Ducati A, et al. Antiparkinsonian therapy modifications in PD patients after STN DBS: a retrospective observational analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(8):608-12.
13. Molinuevo JL, Valldeoriola F, Tolosa E, Rumia J, Valls-Sole J, Roldan H, et al. Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease. *Arch Neurol* 2000;57(7):983-8.
14. Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2002; 58(3):396-401.
15. Wider C, Russmann H, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, et al. Long-duration response to levodopa in patients with advanced Parkinson disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol* 2006;63(7):951-5.
16. Meissner W, Schreiter D, Volkmann J, Trottenberg T, Schneider GH, Sturm V, et al. Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol* 2005;252(2):218-23.
17. McIntosh E, Gray A, Aziz T. Estimating the costs of surgical innovations: the case for subthalamic nucleus stimulation in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(9):993-9.
18. Spotke EA, Volkmann J, Lorenz D, Krack P, Smala AM, Sturm V, et al. Evaluation of healthcare utilization and health status of patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol* 2002;249(6):759-66.
19. Puig-Junoy J, Puig Peiro R. Review of the economic evidence on the use of deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease. *Neurologia* 2009;24(4):220-9.
20. Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumia J, Marti MJ, Martinez-Martin P. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(15):2183-91.
21. Fraix V, Houeto JL, Lagrange C, Le Pen C, Krystkowiak P, Guehl D, et al. Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(4):443-9.