

# FOLYAMATOS DOPAMINERG STIMULÁCIÓ PARKINSON-KÓRBAN: LEHETŐSÉGEK 2013-BAN

ASCHERMANN Zsuzsanna, KOVÁCS Norbert, KOMOLY Sámuel  
Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

Jóllehet a betegség első orvosi leírása 1690-re visszavezethető<sup>1</sup> és a jelenleg is leghatékonyabbnak számító levodopakezelés is már közel fél évszázada rendelkezésünkre áll, az előrehaladott Parkinson-kór kezelése továbbra is nehéz feladat elé állítja az orvosokat.

A betegség kezdeti fázisában megfelelő gyógyszeres kezeléssel szinte tünetmentes állapot érhető el. A betegség progressziójával párhuzamosan azonban a per os dopaminerg gyógyszeres terápia hatékonysága beszűkül. Ez klinikailag a hatástartam megrövidülésében („wearing off”), a jó és a rossz mozgásteljesítménnyel járó állapotok váltakozásában („on-off fluktuáció”), akaratlan túlmozgások („peak of dose”, illetve bifázisos dyskinesia) és fájdalmas dystonia megjelenésében nyilvánul meg<sup>2</sup>. A Parkinson-kórnak erre a késői fázisára jellemző jelenségek bizonyos ideig a catechol-ortometil-transzferáz (COMT) -gátló gyógyszerek alkalmazásával ellensúlyozhatók<sup>3-4</sup>.

Azokban az esetekben, amikor már kombinált gyógyszeres kezeléssel sem lehet a betegség tüneteit megfelelően kontrollálni, az életminőség javítására folyamatos dopaminerg stimulációt képviselő három módszer, a mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS), az apomorfinpumpa és a levodopa/carbidopa intestinalis gél [LCIG (Duodopa®)] közül választhatunk. Elméleti megfontolások alapján, folyamatos dopaminerg stimuláció alkalmazásával a fiziológiás viszonyokat jobban megközelítő állapot érhető el, mely lehetőséget teremt a motoros fluktuációk és dyskinesziák megszüntetésére.

## MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ

Az 1987 óta alkalmazott mély agyi stimulációs kezelésben világszerte már több mint 100 000 beteg részesült. A módszer 2001-es társadalombiztosítási támogatása óta a Pécsi Tudományegyetemen 250 DBS-beültetés történt. Az Európai Unió területén a DBS szerteágazó indikációban elfogadott eljárás

Parkinson-kórban<sup>5</sup>, dystoniában<sup>6</sup> gyógyszerrezisztens tremorokban, gyógyszeresen nem befolyásolható kényszerbetegségben, illetve gyógyszerrezisztens, reszekatív műtetre nem alkalmas epilepsziában<sup>7</sup>.

Parkinson-kórban kétoldali subthalamicus mély agyi stimuláció a betegség tüneteinek az enyhülésével, a jó mozgásteljesítménnyel töltött időszakok hosszának növelésével a betegek életminőségét jelentős mértékben javítja<sup>8, 9</sup>. A módszer előnye, hogy flexibilisen szabályozható terápiás eszköz. Nemcsak az orvos, hanem a beteg saját maga is képes az aktuális állapottól függően (dyskineticus vagy off állapot) a stimulációs paramétereket kontrollált módon finomhangolni, mely azonnali tüneti javulásban nyilvánulhat meg.

Parkinson-kórban a mély agyi stimuláció főleg olyan esetekben jön szóba, amikor a betegség tünetei jól reagálnak a levodopakezelésre, de a motoros fluktuáció vagy a gyógyszeres kezelésre nem reagáló tremor a beteg életvitelét negatívan befolyásolja. Újabb vizsgálatok a korai alkalmazás előnyeit is igazolták<sup>10</sup>. Ugyanis a rövidebb ideje megjelent és enyhébb fokú fluktuációk esetében elvégzett DBS-kezelés hatására a beteg munkaképessége tartósan megőrizhető, hosszú távon jobb életminőség érhető el, mint az optimális per os farmakoterápia kizárólagos alkalmazásával<sup>9</sup>. Jelenleg a mély agyi stimulációs kezelés mind a négy egyetemi klinikán elérhető.

## APOMORFINPUMPA

Magyarországon társadalombiztosítási támogatással nem elérhető módszer, mely a dopaminagonista apomorfin folyamatos subcutan injekcióját jelenti. A módszer legnagyobb előnye, hogy nem jár agyműtéttel, illetve nem igényli percutan gastrostomia elvégzését sem. A módszer elterjedését a magas terápiás költség mellett az injekciós alkalmazási forma miatti fertőzések és granulomák kialakulása is korlátozza.

A levodopa-carbidopa intestinalis gél terápia két éve érhető el a magyar Parkinson-betegek számára. Három egyetemi centrumban (Budapest, Pécs, Szeged) történik a betegek tesztelése, kezelése, gondozása.

Ez a terápia olyan, előrehaladott stádiumú Parkinson-betegek esetében indikált, ahol a tünetek levodopára reagálnak, de súlyos késői motoros szövődmények, fluktuációk és dyskinesiak alakultak ki és azokat a rendelkezésre álló antiparkinson szerek kombinációjával nem tudjuk megfelelően befolyásolni.

A betegek a tesztperiódus alatt néhány napig ideiglenes nasojejunalis szondán keresztül kapnak levodopa-carbidopa intestinalis gélt. Pozitív klinikai válasz esetén kerül behelyezésre az állandó szonda (PEG/PEJ). A gél adagolása finoman szabályozható pumpa segítségével történik. A levodopa-carbidopa intestinalis gél napi adagja három, egyénileg meghatározott dózissal tevődik össze: a reggeli bolusadagból, a folyamatos fenntartó adagból és a szükség esetén adható extra adagokból. A dózisok részben kalkulálhatók a per os antiparkinson szerek levodopaekvivalens dózisének átszámításával, illetve a klinikai tünetek optimális javulását figyelembe véve állíthatók be.

A levodopa-carbidopa intestinalis gél terápia előnye, hogy hatása könnyen tesztelhető és szükség esetén bármikor leállítható, a szonda eltávolítható. További előnyei közé tartozik a mély agyi stimulációval szemben, hogy olyan betegek kezelésére is alkalmas, akiknél a Parkinson-betegség motoros tü-

nete mellett pszichiátriai problémák (enyhe demencia, depresszió, pszichotikus epizódok) is jelentkeztek. Nem alkalmas azonban terápiarezisztens tremor kezelésére, mely a DBS egyik fontos indikációs területe. Hátránya, hogy a beteg infúziós pumpához kötött, illetve technikai problémák (szondaelmozdulás, -eldugulás stb.) és gastrointestinalis szövődmények (a PEG/PEJ helyének lokális gyulladása, és – igen ritkán – peritonitis) léphetnek fel.

Megfelelő indikáció esetén jelentős javulás érhető el a motoros teljesítményben, csökkenthető az off és növelhető az on fázisok időtartama, mérsékelhetők a dyskinesiak, javulnak a nem motoros tünetek (például alvás, fájdalom, hangulatzavar), jobb lesz a betegek életminősége<sup>11-13</sup>.

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Magyarországon az előrehaladott stádiumú Parkinson-betegek számára a folyamatos dopaminerg stimulációs terápia jelenlegi módzatai közül a mély agyi stimuláció és a levodopa-carbidopa intestinalis gél terápia érhető el. Per os gyógyszereléssel nem megfelelően kezelhető tünetek észlelésekor érdemes a beteget beutalni folyamatos dopaminerg stimuláció alkalmazására felkészült Parkinson-centrumba, ahol részletes kivizsgálás elvégzését követően kiválasztható a beteg számára legjobbnak ítélt folyamatos dopaminerg stimulációs eljárás. A tartós dopaminerg stimulációt biztosító gyógymódok képesek orvosolni a késői motoros szövődményeket, enyhíteni számos nem motoros tünetet, ezáltal jelentősen javítani a betegek életminőségét és csökkenteni a betegek és hozzátartozók terheit.

## IRODALOM

1. *Berezki D.* The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(4):290-3.
2. *Kovács N.* A Parkinson-kór evidenciákon alapuló kezelése. *Orvostovábbképző Szemle* 2011;18(Különszám 2011. július):11-7.
3. *Klivenyi P, Vecsei L.* Novel therapeutic strategies in Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(2):119-25.
4. *Klivenyi P, Vecsei L.* The use of Stalevo in Hungary for patients with Parkinson disease and its effect on the quality of life. *Ideggyogy Sz* 2008;61(1-2):42-8.
5. *Kovács N, Balás I, Janszky J, et al.* Mély agyi stimulátor beültetést követő beteggondozás speciális kérdései. Special aspects of patient care after implantation of deep-brain-stimulator. *Ideggyogy Sz* 28;61(1-2):4-15.
6. *Deli G, Balás I, Komoly S, et al.* Treatment of dystonia by deep brain stimulation: a summary of 40 cases. *Ideggyogy Sz* 2012;65(7-8):249-60.
7. *Janszky J, Balás I, Kovács N.* Mély agyi stimuláció szerepe az epilepszia kezelésében. *Ideggyogy Sz* 2011;64(9-10):317-20.
8. *Fehér G, Balás I, Komoly S, et al.* A kétoldali szubthalamikus stimuláció hatékonysága az antiparkinson gyógyszerelés változtatásának tükrében. *Ideggyogy Sz* 2010;63(9-10):314-9.
9. *Tamás G, Takáts A, Radics P, et al.* A mély agyi stimuláció hatékonysága Parkinson-kóros betegek kezelésében. *Ideggyogy Sz* 2013;66(3-4):115-20.
10. *Deuschl G, Schupbach M, Knudsen K, et al.* Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(1):56-61.
11. *Devos D, et al.* Patient profile, indications, efficacy and safety of levodopa duodenal infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(7):993-1000.
12. *Holger H, et al.* Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: A pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord* 2009;24:1468-74.
13. *Antonini A, et al.* Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord* 2007;22:1145-9.