

# A LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINALIS GÉL KEZELÉS MAGYARORSZÁGI TAPASZTALATAI ELŐREHALADOTT PARKINSON-KÓRBAN

NAGY Helga<sup>1,2</sup>, TAKÁTS Annamária<sup>1</sup>, TÓTH Adrián<sup>1</sup>, BERCZKI Dániel<sup>1</sup>, KLIVÉNYI Péter<sup>3</sup>, DÉZSI Lívia<sup>3</sup>,  
DIBÓ György<sup>3</sup>, VÉCSEI László<sup>3,4</sup>, KOVÁCS Norbert<sup>5</sup>, ASCHERMANN Zsuzsa<sup>5</sup>, KOMOLY Sámuel<sup>5</sup>,  
VARANNAI Lajos<sup>6</sup>, ZEMLÉNYI Gyöngyi<sup>6</sup>, VALIKOVICS Attila<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Budapest

<sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

<sup>4</sup>MTA-SZTE, Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

<sup>5</sup>Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

<sup>6</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén-Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Miskolc

## HUNGARIAN EXPERIENCES WITH LEVODOPA/ CARBIDOPA INTESTINAL GEL IN THE TREATMENT OF ADVANCED PARKINSON'S DISEASE

Nagy H, MD; Takáts A, MD; Tóth A, MD; Bereczki D MD;  
Klivényi P, MD; Dézsi L, MD; Dibó Gy, MD; Vécsei L, MD;  
Kovács N, MD; Aschermann Zs, MD; Komoly S, MD;  
Varannai L, MD; Zemlényi Gy, MD; Valikovics A, MD  
**Ideggyogy Sz 2014;67(11–12):385–389.**

Kapcsolódó



click online

A Parkinson-kór előrehaladott stádiumát a tartós levodopakezelés szövődményei jellemzik: dyskinesiókkal jelentkező motoros fluktuáció és/vagy az életminőséget jelentősen rontó nem motoros fluktuáció. Ezeket a jelenségeket műszeres terápiás lehetőségekkel – mély agyi stimuláció, apomorfinpumpa, levodopa/carbidopa intestinalis gél (LCIG) -kezelés – jelentősen tudjuk javítani, nemegyszer individuális kezelés formájában. Hazánkban 2011-től érhető el az LCIG-terápia.

Közel 60 tesztelt és 43, LCIG-vel tartósan kezelt beteg adatait foglaltuk össze: a betegségartam, a levodopakezelés időtartama, a motoros és/vagy nem motoros fluktuáció kialakulásának ideje és tünetei mellett a tesztelés és a tartós LCIG-kezelés eredményeit ismertetjük. Részletesen szólunk a várható, technikai mellékhatásokról. Eddigi tapasztalataink mindenben megegyeznek a nemzetközi tapasztalatokkal. A betegek kiválasztásában fontos szempont „a megfelelő terápia a megfelelő betegnek, a megfelelő időben” elv alkalmazása.

**Kulcsszavak:** előrehaladott Parkinson-kór, motoros és nem motoros fluktuációk, zavaró dyskinesiók, LCIG-kezelés hatékonysága, magyarországi eredmények

In the advanced Parkinson's disease (PD) the late complications of levodopa therapy have to be considered: motor and/or non-motor fluctuations with or without disturbing dyskinesias. The non-motor fluctuations often influence the quality of life (QoL) in a much more negative way compared with the motor symptoms. In the treatment of advanced PD there are several device-aided methods – deep brain stimulation, apomorphine pump, levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) – to improve the symptoms, the QoL, sometimes even in an individual, tailored custom form. The LCIG therapy was introduced in Hungary in 2011.

Here we summarize the data of our patients: we have tested almost 60 patients and in 43 cases we have started this treatment. We analyze the duration of illness, levodopa therapy, motor and non-motor fluctuation of patients and present our experiences with the test phase and the chronic LCIG therapy via PEG/PEJ implantation. We paid attention to the surgery and device – depending side effects. Our experiences are similar to the international data. In patients selection „the right treatment, to the right patient, in the right time” is of importance.

**Keywords:** advanced Parkinson's disease, motor and non – motor fluctuations, disturbing dyskinesias, effectiveness of LCIG therapy, results in Hungary

Levelező szerző (correspondent): Dr. NAGY Helga, Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika;  
1083 Budapest, Balassa u. 6. Telefon: (06-1) 210-0337, fax: (06-1) 210-1368. E-mail: helganagy74@gmail.com

Érkezett: 2014. március 5. Elfogadva: 2014. október 14.

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

Az előrehaladott Parkinson-kórban a motoros és a nem motoros tünetek fluktuációjának kezelése terápiás kihívást jelent. Amikor a különböző hatásmechanizmusú orális gyógyszerek kombinált alkalmazása és a hosszú hatású készítmények nem hoznak kielégítő javulást és ennek következtében a betegek mobilitása, valamint életminősége jelentősen romlik, előtérbe kerülnek az előrehaladott Parkinson-kór kezelési lehetőségei: a mély agyi stimuláció (DBS), a folyamatos subcutan apomorfín-infúzió és a folyamatos levodopa/carbidopa intestinalis gél infúzió (LCIG)<sup>1,2</sup>.

Folyamatos adagolást biztosító programozható pumpa segítségével PEG/J rendszeren keresztül (percutan endoszkópos gasztrosztóma és jejunalis szonda) a vékonybél felső szakaszába adagolt levodopa/carbidopa gél állandó és egyenletes dopaminerg stimulációt biztosít, ezzel a fiziológias működést célozza meg. A levodopa étkezéstől, a gyomor teltségétől és gyomorürüléstől független felszívódását a PEG/J gyomrot „áthidaló” rendszere biztosítja, közvetlenül a felszívódás helyére adagolva gyógyszert. A fiziológias folyamatos dopaminerg stimulációt biztosító hatás következtében csökken a motoros fluktuáció, a betegek mozgásteljesítménye egyenletesebbé válik, nő a napi összesített „on” és csökken a napi összesített „off” idő, valamint csökken a zavaró dyskinesiak mennyisége és mértéke<sup>3-6</sup>.

Az LCIG-terápia Magyarországon 2011 óta alkalmazható. 2011 júniusától két centrumban, a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján és a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján kezdtük el az előrehaladott Parkinson-betegek kezelésében alkalmazni. Hamarosan további két centrum csatlakozott ehhez a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikája és a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház Neurológiai Osztálya.

A centrumokban, ahol a betegek tesztelését, kezelését és gondozását végezzük, a betegbevonások 2011 júniusától folyamatosak. Most a magyarországi centrumokban 2014 januárjáig LCIG-vel kezelt betegekkel kapcsolatos tapasztalatainkat, adatainkat foglaljuk össze.

2011 júniusától a négy centrumban összesen 59 beteget teszteltünk, ezekből 43 betegnél kezdtük el az LCIG-kezelést.

Az LCIG-kezelés elindítása előtt a tesztfázis szakaszban ellenőrizhető a terápiás hatékonyság, valamint a beteg megismerheti és megtanulhatja ezt a kezelési módszert. Nem minden beteg lesz alkalmas a kezelésre és egyéni döntés alapján végül nem minden esetben választják ezt a terápiás módszert.

Minden esetben a klinikai tünetek, az indikációk és kontraindikációk figyelembevételével, a nemzetközi ajánlások megfontolásával<sup>7-11</sup>, a tesztelt terápi-

ás hatékonyság, valamint a beteg egyéni döntése alapján határoztunk a kezelés elkezdése mellett<sup>2</sup>.

A Magyarországon elérhető előrehaladott Parkinson-kórban alkalmazható műszeres kezelések, a DBS- és LCIG-terápia közül a betegek egy részénél a DBS-kezelés kontraindikációi – társbetegség miatti antikoaguláns kezelés, dementia, pszichiátriai kórképek (depresszió, pánikbetegség, pszichotikus epizódok, dopamin-diszregulációs szindróma) – miatt határoztunk az LCIG-tesztelés, majd – terápia mellett. A betegek másik részénél az egyéni döntése alapján választottuk az LCIG-kezelést a két lehetőség közül.

A tesztelt betegek 73%-ában vezettük be az LCIG-terápiát, adataink megegyeznek a nemzetközi felmérésekkel<sup>12-14</sup>. A tesztelés után a kezelést nem kezdtük el öt esetben a nem megfelelő terápiás hatékonyság, kilenc esetben a beteg döntése (általában nem tudták megszokni az együttélést a pumpával, a szondával), egy esetben paranoia kialakulása és egy esetben a kezeléstől független haláleset miatt. A tesztfázisban mutatott nem kielégítő terápiás hatás oka többnyire a szűk terápiás ablak volt. A csak tesztelésen átesett betegek esetében az előzetes levodopakezelés időtartama hosszabb volt, összevetve az LCIG-terápiában részesülő betegekkel [ $t(54)=-2,1$ ,  $p=0,05$ ] (**1. ábra**). Összhangban a nemzetközi adatokkal<sup>12</sup>, azt a feltételezésünket támaszthatja alá, hogy ez a kezelési eljárás a betegség előrehaladott stádiumában hatékony és a késői Parkinson-kórban hatékonysága és alkalmazhatósága csökken.

Az összes tesztelt beteg közül 23 nő és 36 férfi, a kezelt betegek közül 14 nő és 29 férfi volt.

Az életkor 46 évtől 84 évig (átlag 65,8 év) terjedt (**2. ábra**)<sup>12</sup>. Tapasztalataink alapján a fiatalabbak könnyebben megszokták, megtanulták ezt a módszert és könnyebben, hamarabb tudtunk elérni stabil klinikai állapotot. Jelentős életminőség-javulást a fiatalabbak és a még aktívan dolgozók esetében tapasztaltunk.

A betegségstartam négy évtől 34 évig (átlag 13,3 év), a levodopakezelés időtartama négy évtől 33 évig (átlag 11,8 év), a motoros fluktuáció időtartama egy évtől 18 évig (átlag 5,3 év) terjedt (**2. ábra**). Adataink hasonlóak a nemzetközi adatokhoz<sup>12-16</sup>. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a levodopakezelés időtartama és a motoros fluktuációkkal jellemezhető periódus hossza között ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ). Az összefüggés azonban mérsékelt erősségű volt, ami arra utal, hogy a motoros fluktuáció kialakulásában a levodopakezelés időtartamán kívül más tényezők is szerepet is játszanak (például egyéni vulnerabilitás, levodopadózis).

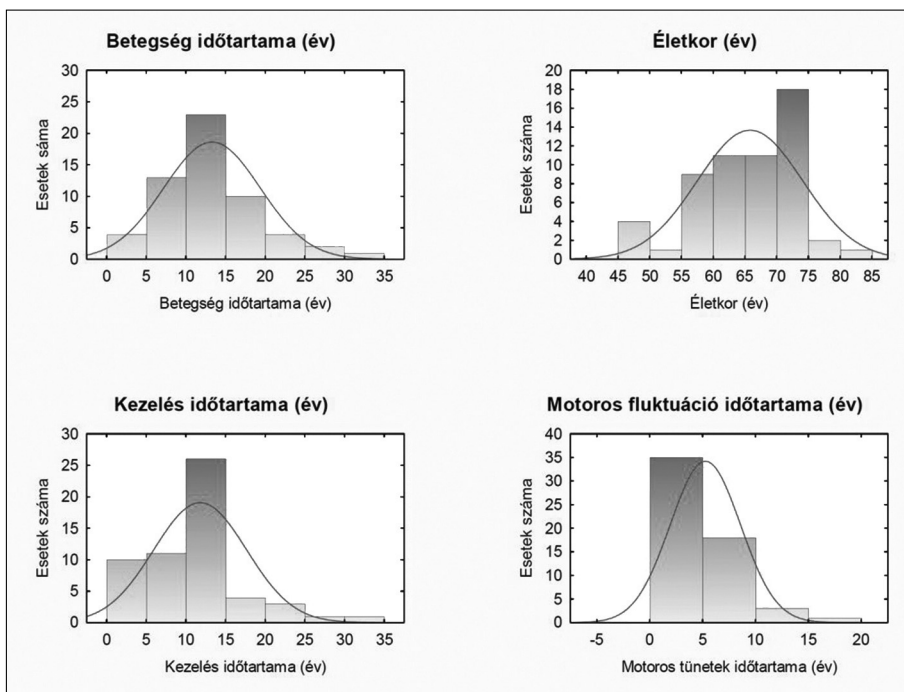
A tesztelés alatt és a terápia bevezetésekor a

megfelelő adagolási dózisek beállításához, valamint a betegek követése, gondozása során a további finom módosítások és klinikai állapot felmérése céljából az egyes betegeknél „on-off” naplót vezetünk, amiben hétfokozatú skálán óránként értékeljük a beteg változó motoros tüneteit. Ezek alapján egyénre szabott kezelés állítható be. Az egyszerűsített „on-off” napló, a betegek beszámolója, a vezetett betegnaplók, a szakápolói rendszer monitorozó tevékenysége és a rendszeres kontrollvizsgálatok alapján jelentősen megnövekedett napi összesített „on” időszakot, jelentősen csökkent összesített „off” periódusokat és kevesebb zavaró dyskinesia tapasztaltunk.

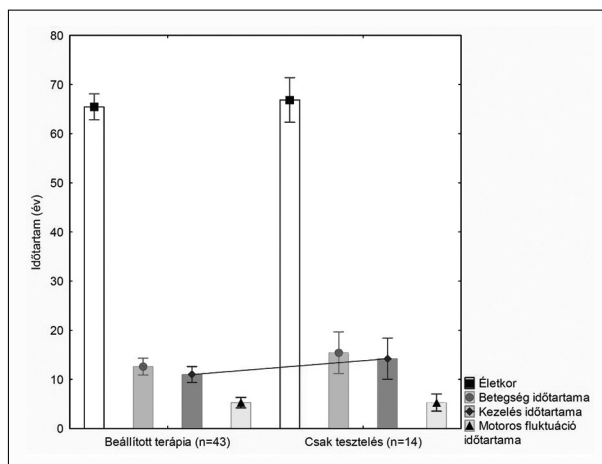
A betegek a motoros tünetek javulása mellett a nem motoros tünetek javulásáról is beszámoltak, több esetben elsősorban a nem motoros tünetek csökkenése befolyásolta pozitívan életminőségüket, a motoros panaszok jelentősége másodlagos volt. Ezek alapján mérlegelendő az LCIG-terápia bevezetése elsősorban a kifejezett, nem motoros tünetek fluktuációjától szenvedő betegek esetében, enyhébb motoros fluktuáció ellenére is, hiszen a nemzetközi vizsgálatok alapján az életminőség szorosabb összefüggést mutat a nem motoros, mint a motoros tünetekkel<sup>17-19</sup>. A nem motoros tünetek közül a fáradékonyság csökkent és a hangulat javult elsősorban, de a pánikrohamok és az ezzel járó vegetatív tünetek, valamint az alvászavarok is ritkábbak lettek. Az obstipációs panaszokban és egy esetben a kizárólag az „off” ideje alatt jelentkező ortosztatisz hipotóniában észleltünk kifejezett javulást. A fájdalmas dystoniáktól szenvedő betegek panaszai is jelentősen mérséklődtek. A nem motoros tünetek javulását a dopaminfüggő nonmotor-jelenségek fluktuációjának csökkenésével hozzuk összefüggésbe.

Tervezzük a motoros, a nem motoros tünetek és fluktuáció, a zavaró dyskinesia, valamint az életminőség változásait az egyes centrumokban egységes klinikai skálák használatának bevezetésével tovább objektíválni.

Hat betegnél fejeztük be az LCIG-kezelést: két esetben a beteg nem tudta megszokni, tolerálni a PEG/J szonda- és pumparendszert, egy esetben pszichotikus tünetek kialakulása miatt, egy diabetes



**1. ábra.** LCIG-kezelésben részesülő és a tesztelési szakaszban kiesett betegek adatainak összehasonlítása. Az ábra az átlagos időtartamot mutatja években, a hibásávok a standard hibát mutatják. A kiesett betegek esetében a levodopakezelés időtartama hosszabb volt, összvetve a végleges kezelésben részesülő betegekével [ $t(54)=-2,1$ ,  $p=0,05$ ]



**2. ábra.** A tesztelt és kezelt betegek adatainak eloszlása (a Parkinson-kór betegség tartama, a betegek életkora, a levodopakezelés időtartama, a motoros fluktuáció időtartama). Az ábra vízszintes tengelye minden esetben az időtartamot jelenti években, míg a függőleges tengelyen az egyes időintervallumokhoz tartozó esetszámok láthatóak. A görbe a gaussi eloszlást mutatja

mellitusban szenvedő betegnél kifejezetten ingadozó vércukorszint miatt (felszívódási problémák?), egy betegnél szociális okok miatt, valamint egy

esetben a kezeléstől független betegség és haláleset miatt. Ezeket a betegeket orális kezelésre állítottuk vissza. Az LCIG-kezelés nagy előnye, hogy bármikor szüneteltethető, visszafordítható és megszüntethető, nem jelent nehézséget a visszatérés az orális kezelésre.

Az LCIG-kezelés alatt fellépő szövődmények négy csoportra oszthatók<sup>12, 16, 20–23</sup>:

1. A sebészeti beavatkozáshoz köthető (PEG/J kialakítása): a lokális fájdalom gyakori, azonban csak néhány napig tart; a peritonitis általában lokális, két esetben fordult elő és antibiotikus kezelésre gyógyult.

2. A sztómával kapcsolatos problémák: lokális gyulladások, fertőzések, váladékozás átmenetileg gyakran előfordulnak, helyi kezelést igényelnek; krónikus gyulladás vagy szisztémás kezelést igénylő gombás, bakteriális fertőzés két esetben fordult elő; egyes betegek sarjszövetképződésre hajlamosabbak, náluk ez visszatérő probléma, általában sebészi úton kezelhető (kimetszés, lézeres eltávolítás, ezüsttartalmú készítmény használata).

3. A PEG/J szondarendszer és csatlakozó rendszerrel kapcsolatos: a jejunalis szonda megtöretése, csomóképződés, kicsúszása több esetben előfordult, endoszkópos cserét igényelt; a csatlakozók elhasználódása, rongálódása szintén cserével oldható meg.

4. A pumpával kapcsolatos: a technikai problémákat szervizeléssel vagy cserével orvosolni tudtuk.

Általában a szövődmények és komplikációk gyorsan rendezhetőek voltak, bizonyos esetekben a kezelés átmeneti, rövid ideig tartó felfüggesztését tették szükségessé, ami alatt a beteg visszatért az orális levodopakezelésre. A felsorolt szövődmények miatt kezelést nem kellett véglegesen befejezni.

A nemzetközi irodalomban közölt, B<sub>12</sub>-vitaminhiánnyal összefüggésbe hozott polyneuropathia gyakoribb előfordulása miatt elkezdtük a szérum B<sub>12</sub>-szint-ellenőrzését betegeink esetében<sup>12, 24, 25</sup>.

Mind az orvos és mind a beteg számára könnyebbé teszi, hogy az LCIG-kezelést általában monoterápiaként alkalmazzuk a szükség esetén meghagyott éjszakai orális gyógyszer mellett. Bizonyos esetekben folyamatos, 24 órás kezelés is alkalmazható.

A szakápolói hálózat, a folyamatos konzultációs lehetőség és bármikor elérhető segítség, valamint a rendszeres kontrollok a betegek számára biztonságérzetet nyújtanak.

## Összefoglalás

Tapasztalataink alapján a sikeres LCIG-kezelés feltételei a megfelelő betegbeválasztás, a terápia bevezetésének a betegség stádiumához illeszkedő megfelelő időzítése, az alapos beteg- és hozzátartozófelvilágosítás és -edukáció, valamint a jól képzett és működő gondozóhálózat. Az LCIG-kezeléssel individuális kezelést valósíthatunk meg, a dózis 24 órán belül, vagy a délelőtti és délutáni órákban is változtatható, és így eljuthatunk a „jól kezelt” beteghez („well-treated patient”).

A nemzetközi tapasztalatoknak megfelelően az előrehaladott Parkinson-kóros betegek kezelésében az LCIG-terápia hatásosnak és biztonságosnak, valamint hosszú távú kezelésre alkalmasnak bizonyult. Ezt klinikai vizsgálatok<sup>26, 27</sup>, ezen belül randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat is igazolta<sup>28</sup>.

*A szerzőket a TÁMOP 4.2.1.B-09/1/KMR pályázat támogatta.*

## IRODALOM

1. *Aschermann Zs, Kovács N, Komoly S.* Folyamatos dopaminerg stimuláció Parkinson-kórban: lehetőségek 2013-ban. *Ideggyogy Sz* 2013;66:209-10.
2. *Takáts A, Nagy H, Radics P, et al.* Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában. *Ideggyogy Sz* 2013;66(11-12):365-71.
3. *Senek M, Nyholm D.* Continuous drug delivery in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2014;28(1):19-27.
4. *Gershanik OI, Jenner P.* Moving from continuous dopaminergic stimulation to continuous drug delivery in the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012;19(12):1502-8.
5. *Abbruzzese G, Barone P, Bonucelli U, Lopiano L, Antonini A.* Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection. *Functional Neurol* 2012;27:147-54.
6. *Nyholm D.* Duodopa treatment for advanced Parkinson's disease: A review for efficacy and safety. *Parkinsonism and Rel Disord* 2012;18:916-29.
7. *Antonini A, Tolosa E.* Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev Neurother* 2009;9:859-67.
8. *Cenci MA, Ohlin KE, Odin P.* Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS and Neurol Disord – Drug Targets* 2011;10:670-84.
9. *Odin P, Antonini A, Wolters E, Chaudhuri KR.* Selecting

- patients for continuous dopaminergic stimulation therapy. *European Neurological Review* 2011;6:21-26.
10. *Fernandez HH, Odin P.* Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin* 2011;27(5):907-19.
  11. *Fox S, Katzenschlager R, et al.* The movement disorder society evidenced-based medicine review update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl 3):S2-41.
  12. *Klivényi P, Vécsei L.* Levodopa/carbidopa géllal végzett klinikai vizsgálatok. *Ideggyogy Sz* 2014;67(1-2):5-8.
  13. *Nyholm D, Remahl N, Dizdar N, et al.* Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216-23.
  14. *Nyholm D, Lewander T, Johansson A, et al.* Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:63-73.
  15. *Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, et al.* Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:205-7.
  16. *Pålhagen SE, Dizdar N, Hauge T, et al.* Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol Scand* 2012;126:29-33.
  17. *Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, 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.
  18. *Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, et al.* The impact of non motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:399-406.
  19. *Barone P, Antonini A, et al.* The Priamo Study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;15;24(11):1641-9.
  20. *Zibetti M, Merola A, Ricchi V, et al.* Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J Neurol* 2013;260:105-14.
  21. *Devos D.* Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:993-1000.
  22. *Clarke CE, Worth P, Grosset D, et al.* Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinson Relat Disord* 2009;15:728-41.
  23. *Nyholm D.* Duodopa treatment for advanced Parkinson's disease: A review of efficacy and safety. *Parkinsonism Rel Disord* 2012;18(8):916-29.
  24. *Johansson A, Nyholm D.* Continuous delivery of energy or L-dopa: Identifying advantages and limitations of DBS and levodopa-carbidopa intestinal gel in the absence of head-to-head comparisons. *Basal Ganglia* 2009;2:221-6.
  25. *Müller T, van Laar T, et al.* Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: Levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(5):501-7.
  26. *Nyholm D, Lewander T, Johansson A, et al.* Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:63-73.
  27. *Zibetti M, Merola A, et al.* Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol* 2014;21(2):312-8.
  28. *Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al.* Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13(2):141-9.