



A szubsztitúciós terápia bevezetésének sajátosságai a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák Parkinson-kóros betegeinél

Szatmári Szabolcs jr.¹, Bajkó Zoltán², Szász József Attila³

¹Szeben Megyei Sürgősségi Kórház, Neurológiai Klinika, ²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, 1. sz. Neurológiai Klinika, ³2. sz. Neurológiai Klinika

Particularități ale introducerii tratamentului de substituție dopaminergică la pacienții internați pentru boala Parkinson în Tîrgu Mureș

Levodopa reprezintă încă standardul de aur și cel mai eficace medicament utilizat în terapia bolii Parkinson. Limitările majore ale terapiei de substituție sunt date de complicațiile motorii și non motorii. Asocierea de inhibitorii ai enzimelor implicate în metabolismul dopaminergic (decarboxilaza periferică respectiv COMT) și produsele retard ameliorează numai parțial dezavantajele farmacinetice și farmacodinamice ale levodopei. Ultimul deceniu a adus schimbări semnificative în strategia terapeutică din boala Parkinson, mai în cea ce privește inițierea tratamentului de substituție dopaminergică. Utilizând ca terapie inițială agonisții dopaminergici putem întârzia apariția complicațiilor motorii, însă aceștia sunt mai puțin eficace în comparație cu levodopa. Scopul lucrării a fost studierea particularităților legate de introducerii tratamentului de substituție dopaminergică în boala Parkinson la pacienții clinicilor de neurologie din Tîrgu Mureș în perioada 2003–2014. Am luat în considerare repartitia pe grupe de vârstă, administrarea diferitelor produse de levodopa și vârsta medie în momentul introducerii terapiei, cu deosebită atenție la cazurile cu debut înainte de 65 de ani. Tratamentul a fost introdus la 75% dintre pacienți în momentul diagnosticului, la 24% tratamentul a fost întârziat. Rezultatele noastre evidențiază faptul că levodopa rămâne în continuare prima opțiune terapeutică în tratamentul bolii Parkinson, chiar și în multe cazuri cu debut precoce. Ar fi de dorit, în condițiile unei individualizări stricte a tratamentului, întârziere introducerii terapiei de substituție, mai ales la pacienții mai tineri de 65 de ani.

Cuvinte cheie: boala Parkinson, substituție dopaminergică, terapie.

Characteristics of the start of dopamine replacement therapy for Parkinson's disease at inpatients in Tîrgu Mureș

Treatment with dopamine replacement is considered being the most effective in Parkinson's disease. Major limitations of dopamine replacement are given by motor and non motor complications. The peripheral decarboxylase inhibitors can only partially ameliorate the very unprofitable pharmacokinetic and pharmacodynamic effects induced by levodopa. The last decade provided a different approach considering therapy strategies in Parkinson's disease, in the terms of introducing dopamine replacement treatment. Dopamine agonists administered in the initial phase defer the motor complications but are less effective than levodopa. Our aim was to monitor the aspects in the introduction of the dopamine therapy in Parkinson's disease at the departments of neurology from Tîrgu Mureș between 2003–2014. We took in consideration the repartition by age group, the use of different levodopa products and average age in the moment of introduction, analyzed specially the data under the age of 65. The dopamine therapy was introduced in 75% in the moment of the diagnosis, on the other hand in 25% the treatment was deferred. Our results show that levodopa is still the first chosen product in Parkinson's disease, in many cases with an early introduction. In conditions of a strict individualization of the therapy, it would be advisable, to delay the dopamine replacement, particularly under the age of 65.

Keywords: Parkinson's disease, dopamine replacement, therapy.

Szatmári Szabolcs jr.

540081 Marosvásárhely-Tîrgu Mureș

G-ral Ion Dumitrache utca 20/A.

Email: szatmari.szabolcs.88@gmail.com

Parkinson-kórbán, oki kezelés hiányában a terápiás törekvések a tünetek javítása mellett a levodopa kezelés késői komplikációinak (motoros és nem motoros) késleltetésére, illetve enyhítésére fektetjük a hangsúlyt. Nem elhanyagolható a betegség progressziójának lassítása sem,

jóllehet ennek egyértelmű bizonyítása még várat magára. A dopaminerg szubsztitúciós terápia alapját a levodopa képezi, a kezelési lehetőségek „gold standard”-jaként tartják számon [7,9,14]. A levodopa-kezelés megkezdése szigorúan egyénre szabott, a beteg életkora a kórismezés pillanatában, a betegség Hoehn-Yahr szerinti stádiuma, a funkciózavar mértéke, a kognitív státusz és a gyógyszer okozta mellékhatások figyelembevételével. A gyógyszer bevezetésének időpontjáról, illetve az optimális levodopa-adagolásról megoszlanak a vélemények. Az idős (70 év feletti) Parkinson-kórban szenvedő betegeknek, kognitív hanyatlás és egyéb társbetegségek jelenlétében nem kétséges, hogy a levodopa-terápia bevezetésének nincs alternatívája. A fiatalabb (60 év alatti) korosztály esetében viszont a korai levodopa-terápiát alaposan meg kell fontolni. Ennél a korcsoportnál, a kór enyhe formáiban a levodopa bevezetésének késleltetése ajánlott, a motoros komplikációk elkerülése végett [1,2,4,8,9]. Erre a célra kiválóan alkalmasak a dopamin agonisták (kizárólag a nem-ergotamin származékok) és MAO-B (mono-amino-oxidáz-B) gátlók, illetve ezek kombinációja. A jelen pillanatban érvényes terápiás ajánlások a 65 éves kort határozzák meg „mérőföldkőnek” a kezelési („levodopa-szóroló”-dopamin agonisták, MAO-B gátlók vagy ezek kombinációja) stratégiák kidolgozásánál [1,2]. Ha már a szubsztitúciós terápia elkezdése szóba kerül (a mindennapi élet minőségének romlása egyértelművé válik), fontos szempont a lehető legkisebb hatékony terápiás dózist használni [2,3,4,14]. A kezelés legfontosabb korlátját a krónikus alkalmazás során kialakuló motoros kompli-

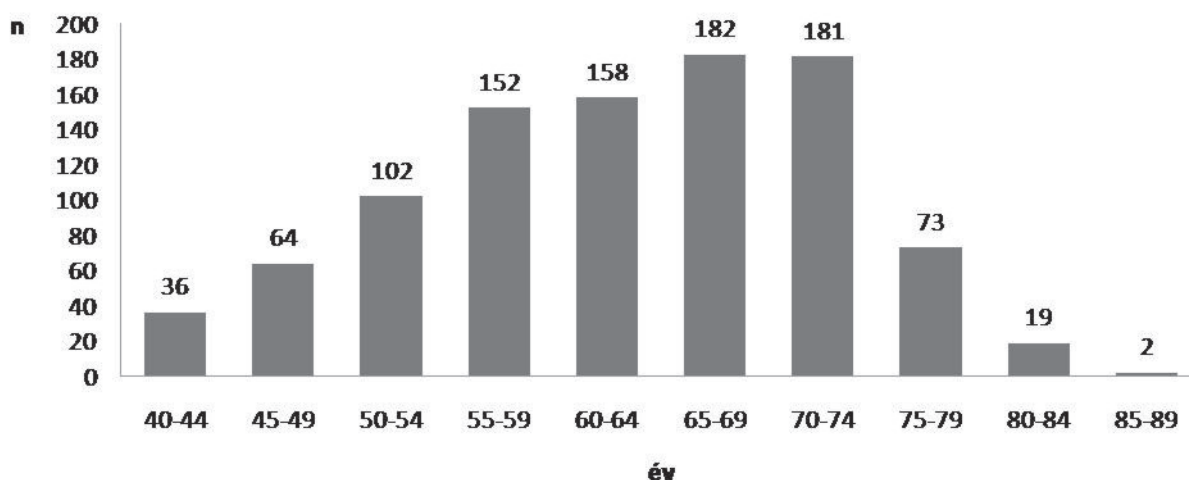
kációk (motoros fluktuációk és diszkinézisek) jelentik, emellett, idővel a terápiás hatékonyság csökken, és a mellékhatások egyre erősebbek lesznek, ami az életminőség további romlását eredményezi. E hátrányokat hivatottak mérsékelni a dinamikus változó terápiás irányelvek, illetve új antiparkinsonikumokkal végzett intenzív klinikai vizsgálatok [5,11,13].

Célkitűzés

A szubsztitúciós terápia bevezetésének vizsgálata Parkinson-kóros betegeknek, az alábbiak figyelembevételével: a levodopa bevezetésének időpontja, az alkalmazott készítmények típusa.

Anyag és módszer

A tanulmány retrospektív módon történt: a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikákra 2003–2014 között beutalt összes Parkinson-kórban szenvedő betegek zárójelentései alapján tanulmányoztuk a levodopa-kezelés sajátosságait. A betegek elsősorban az említett klinikák vonzáskörzetéből érkeztek, de előfordultak az ország más területeiről származók is. Az adatok feldolgozása során a többször beutalt betegeket is csak egyszer számoltuk. Ebből a feldolgozásból kihagytuk azokat a betegeket, akiknél a Parkinson-kórra utaló tünetek 40 éves koruk előtt kezdődött, mivel diagnosztikai és kezelési szem-



1. ábra. Parkinson-kóros betegek korcsoportjai a diagnózis megállapításakor (N=969)

pontból különleges elbírálás alá esnek [6]. Az adatokat Microsoft Excel és Graphpad programok segítségével dolgoztuk fel.

Eredmények

A vizsgált 12 év alatt a két neurológiai klinika összesen 1650 kórlapján találtunk Parkinson-kór diagnózist, számos beteg akár 4–5-ször is szerepelt beutaltként ebben az időszakban. A további eredmények azokra a 40 évnél idősebb Parkinson-kórban szenvedő betegekre vonatkoznak, akiknél pontosan kiderült a diagnózis, illetve valamilyen kezelés bevezetésének az időpontja. Ezeket a betegeket főleg a diagnosztikai kérdések és a társbetegségek miatti vizsgálatok, a betegség súlyosbodása és a kezelés pontos beállítása miatt utalták be. Összesen 969 beteg esetében volt adatunk a terápia bevezetéséről, közülük 845-en részesültek levodopa-pótlásban.

A Parkinson-kór diagnózisát leggyakrabban az 50–74 év közötti korosztályban állapították meg (1. ábra).

A levodopa készítmények közül a levodopa+benserazid kombináció bevezetése az irányelvnek megfelelő, míg a levodopa+carbidopa kombináció, valamint a modernebb és bonyolultabb terápiák (levodopa+carbidopa+COMT [katekolamin o-metiltranszferáz] gátló, levodopa+carbidopagél) elkezdése fiatalabb betegekre jellemző (1. táblázat).

A vizsgált beteganyagban a szubsztitív kezelés bevezetése 75%-ban történt a diagnózis pillanatában, míg 25%-ban más kezelést alkalmaztak, így késleltették a levodopát tartalmazó gyógyszerek használatát (2. ábra).

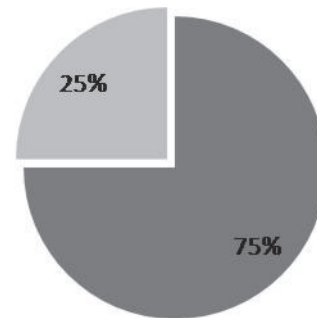
A 65 év alatti betegek 76%-ában a diagnózis pillanatában bevezették a levodopát, míg 24%-ban késleltették; 65 év felett az arányok nagyon hasonlóak: 74% és 26% (3. ábra).

1. táblázat. A Parkinson-kóros betegek átlagéletkora, a levodopa-készítmények bevezetésekor

Levodopa-készítmény	Esetszám n=845	Átlagéletkor (év± SD) terápia kezdetekor
levodopa+benserazid	381	66,1±9
levodopa+carbidopa	234	60,7±9
levodopa+carbidopa+ COMT-gátló	188	57,2±12
levodopa+carbidopa gél	42	55,5±8

Levodopa

■ Diagnózis pillanatában ■ Késleltetés, egyéb kezelés



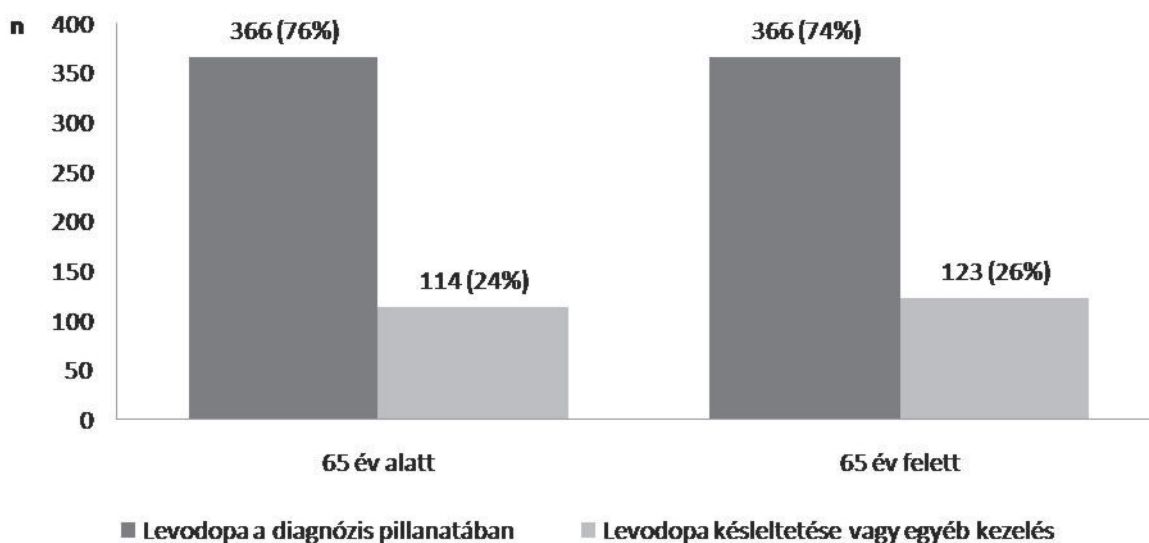
2. ábra. A szubsztitúciós kezelés bevezetése a diagnózis időpontjának függvényében (N=969)

Megbeszélés

A szubsztitúciós kezelés időtartama a legfőbb befolyásoló tényező a motoros komplikációk kialakulásában. Egy tanulmány szerint öt éven át tartó levodopa kezelés után a betegek közel 50%-ánál jelentkeznek motoros komplikációk, míg 10 éves kezelés után ez az arány elérheti akár a 100%-ot is [12]. Ezen adatok alapján a terápiás stratégia egyik fontos kihívása a komplikációk késleltetése.

A betegség általában a 40–70 életevek között kezdődik, az esetek nagy részében 60 év körül lép fel [10]. Az általunk vizsgált beteganyagban az 55–75 év közötti korcsoportban diagnosztizálták leggyakrabban a Parkinson-kórt. Megjegyezzük, hogy a feldolgozott adatbázis kizárólag csak a klinikákra beutalt betegekre vonatkozik, ezért nem tükrözi egy adott populáció teljes Parkinson-kóros beteganyagát.

Adataink feldolgozása alapján 845 beteg részesült szubsztitúciós kezelésben, ami alátámasztja azt a tényt, hogy mellékhatásai ellenére a levodopa még mindig a leginkább használt terápiás alternatíva. Gyakorisági sorrendben a levodopa+benserazid, levodopa+carbidopa, levodopa+carbidopa+COMT-gátlókészítmények és a levodopa+carbidopa infúziós gél követik egymást. A terápiás ajánlások szerint a levodopa bevezetése első lépésben dekarboxiláz gátló kombinációjában kell történnjen a lehető legkisebb hatásos dózisban (levodopa+benserazid, levodopa+carbidopa) [1,4,8]. Ha ez a társítás már nem



3. ábra. A szubsztitúciós vagy egyéb kezelés bevezetése a diagnózis időpontjához viszonyítva 65 év alatt és felett (N=969)

bizonyul elégségesnek, vagy motoros teljesítményingadozások jelentkeznek (főleg a wearing off jelenség), bevezetésre kerülnek a COMT-gátlók [1,4,8]. Ez történhet entacapone társítással a már meglévő kezelési sémába, vagy alkalmazzuk a hármas kombinációban elérhető készítményt (levodopa+carbidopa+entacapone). A betegség előrehaladott stádiumaiban, amikor megjelennek a motoros és/vagy nem motoros fluktuációk diszkinézisekkel társulva, és a terápiás válasz már nem optimális az orális készítményeket alkalmazva, a levodopa+carbidopa infúziós gél bevezetése jön szóba [9]. A fiatalabb életkorban kezdődő Parkinson-kór agresszívabb lefolyást mutat [6,8], ennek köszönhetően a betegek a különböző terápiás lépcsőket meglépve hamar eljutnak abba a stádiumba, hogy teljesítsék a levodopa+carbidopa gél bevezetésének kritériumait. Esetünkben ez átlag 55 éves korban történt. Mindegyik levodopa-tartalmú gyógyszer egyértelműen hatásos, az észlelt különbségek az eltérő farmakokinetikai tulajdonságokból származnak [1,2,10].

A terápia bevezetése átlag 66 éves korban történt a levodopa+benserazid esetében, megfelelve ezáltal a terápiás ajánlásoknak, ami szerint a kezelés megkezdésének ideje 65 év feletti betegeknél javallt [1,2]. Ez a többi készítmény esetében már nem mondható el.

Adatainkból kitűnik, hogy a complex szubsztitúciós terápiát igénylő betegeknél (COMT-gátlók társítása) a levodopa bevezetésére korábban került sor (átlag 57 éves

korban). Még jelentősebb ez a különbség azok esetében, akiknél kénytelenek voltunk az intesztinális levodopa-carbidopa gélt alkalmazni (átlag 55 év).

Osztályoztuk a levodopa-terápia bevezetését 65 éves kor alatt, illetve az annál idősebb betegek esetében. A 65 év alatti korcsoportból 366 betegnél (76%), míg a 65 év felettiéknél is 366 esetben (74%) alkalmaztak szubsztitúciós terápiát. Ez az arány arra hívja fel a figyelmet, hogy a fiatalabb korcsoportoknál magas a szubsztitúciós kezelés korai bevezetése, ami azt jelenti, hogy nagy valószínűséggel sok beteg esetében nem a terápiás ajánlások szerint zajlik a kezelés. Vizsgálatunkban nem állt módunkban tisztázni, hogy mi állt a terápiás döntés háttérében, de előfordulhat, hogy esetenként a megelőző ambuláns agonista-kezelés kudarca, a betegség stádiuma, a gyógyszer beszerzésének nehézségei vagy akár anyagi megfontolások is hozzájárultak a levodopa korai alkalmazásához.

A marosvásárhelyi klinikák adatainak feldolgozása alapján kijelenthetjük, hogy Parkinson-korban a 65 év alatt bevezetett levodopa-terápia még mindig nagy arányban fordul elő, annak ellenére, hogy az utóbbi 15 év során évente több fórumon elhangzottak a jelenleg legjobbnak tartott terápiás megközelítések. Mégis felvetődik a kérdés, hogy mennyire érdemes a 65 éves kort megszakítani, mint határvonalat a szubsztitútiós kezelés elkezdésére, amikor így az nincs tekintettel a beteg biológiai életkorára, komorbiditásaira és egyéb igényeire.

Nem utolsósorban az orvos–beteg kommunikáció fontosságát kell kiemelnünk, mivel valójában az orvosnak kell meggyőznie a beteget a különböző terápiás lehetőségek előnyeiről és hátrányairól és arról, hogy tünetei nem fognak teljesen megszűnni, viszont ez hosszú távon a páciensnek mégis előnyt jelenthet. Az elégedetlen beteg ugyanakkor szinte „rákényszerítheti” az orvost, hogy a szubsztitúciós kezelést váltsa tünete enyhítésére.

Következtetések

Mind a mai napig a levodopa jelenti a Parkinson-kór leghatásosabb kezelését, a betegek nagy százalékában ez az elsőnek választott szer. Alapos megfontolást és mérlegelést igényel viszont a fiatalabb korosztály levodopával történő terápiája. Célszerű lenne a dopamin-agonisták, illetve a MAO-B-gátlók (monoterápiában vagy kombinációban) terápiás potenciáljának a maximális kihasználása. Ugyanakkor tény, hogy előbb vagy utóbb minden beteg dopaminerg szubsztitúcióra szorul, függetlenül a kezdetben választott kezeléstől.

Irodalom

- Băjenaru O. (ed.) - *Actualități în diagnosticul și tratamentul bolii Parkinson*. Ed. Media Med Publicis, București, 2010, 85-107.
- Băjenaru O. (ed.) - *Ghiduri de diagnostic și tratament în neurologie* (ediția a II-a. revizuită și adăugită), Ed. Amaltea, București, 2010, 7-26.
- Borghain R., Szasz J., Stanzione P. et al. - *Two-Year, Randomized, Controlled Study of Safinamide as Add-on to Levodopa in Mid to Late Parkinson's Disease*, *MovDisord*, 2014, 29: 1273–1280.
- Ferreira J. J., Katzenschlager R., Bloem B. R. et al. - Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease, *European Journal of Neurology*, 2013, 20: 5–15.
- Hauser R. - Levodopa: past, present, and future, *EurNeurol*, 2009, 62: 1-8.
- Klepac N., Habek M., Adamec I. et al. - *An update on the management of young-onset Parkinson's disease*, *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, 2013, 3: 53-62.
- LeWitt P. - *Levodopa therapeutics for Parkinson's disease: new developments*, *Parkinsonism RelatDisord*, 2009, 15 (Suppl 1): S31-34.
- Oertel W. H., Berardelli A., Bloem B. R. et al. - Early (uncomplicated) Parkinson's disease and late (complicated) Parkinson's disease, *European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition*, Blackwell Publishing Ltd., 2011, 14: 217-267.
- Schapiro A. H. V., Emreb M. - Levodopa in the treatment of Parkinson's disease, *European Journal of Neurology*, 2009, 16: 982–989.
- Tárczy M., Takáts A. - *Parkinson-szindróma*, Springer Hungarica, Budapest, 1994, 13-142.
- Thanvi B, Lo TCN - Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies, *Postgraduate Medical Journal*, 2004, 80(946): 452–458.
- VerhagenMetman L. - *Recognition and treatment of response fluctuations in Parkinson's disease*, *Amino Acids*, 2002, 23(1–3): 141–145.
- Warren Olanow C. - Levodopa: effect on cell death and the natural history of Parkinson's disease, *MovDisord*, 2015, 30: 37-44.
- Warren Olanow C., Kieburzt K., Rascol O. et al. - Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease, *MovDisord*, 2013, 28: 1064-1071.