

# Az orális levodopakezelés jellegzetességei előrehaladott Parkinson-kórban a marosvásárhelyi neurológiai klinikák tapasztalatában

Szász József Attila dr.<sup>1, 2</sup> ■ Szatmári Szabolcs dr.<sup>1, 2</sup>  
Constantin Viorelia dr.<sup>2</sup> ■ Mihály István dr.<sup>1, 2</sup> ■ Rác Attila dr.<sup>3</sup>  
Domokos Lajos Csaba dr.<sup>4</sup> ■ Vajda Tamás dr.<sup>5</sup> ■ Orbán-Kis Károly dr.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Marosvásárhely, Románia

<sup>2</sup>Maros Megyei Sürgősségi Kórház, 2. Sz. Ideggyógyászati Klinika, Marosvásárhely, Románia

<sup>3</sup>Maros Megyei Sürgősségi Kórház, 2. Sz. Elmeagyógyászati Klinika, Marosvásárhely, Románia

<sup>4</sup>Csíkseredai Megyei Sürgősségi Kórház, Pszichiátria Osztály, Csíksereda, Románia

<sup>5</sup>Sapientia Erdélyi Magyar Tudományegyetem, Marosvásárhelyi Kar, Marosvásárhely, Románia

*Bevezetés:* A Parkinson-kór előrehaladásával jelentkező motoros, illetve nem motoros komplikációk jelentősen rontják a Parkinson-kóros betegek életminőségét, behatárolják a terápiás lehetőségeket. Nincs egyértelműen meghatározva az „előrehaladott” Parkinson-kór, sem az invazív terápiák bevezetésének optimális pillanata. Kevés irodalmi adat vonatkozik arra, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazott levodopaadagok felső határai hogyan alakulnak előrehaladott Parkinson-kórban, illetve az egyes eszközös terápiák elérhetősége hogyan befolyásolja ezeket.

*Célkitűzés:* A szubsztitúciós terápia elemzése előrehaladott Parkinson-kórban.

*Módszer:* Retrospektív tanulmányunkban 2011. június 1. és 2017. május 31. között minden olyan, Parkinson-kórral kezelt beteget megvizsgáltunk, aki legalább napi 2 óra *off* állapotról számolt be, dyskinesisekkel vagy ezek nélkül, és legalább napi négyszer kapott különböző kombinációkban levodopát. Elemeztük a levodopaterápia sajátosságait az eszközös, illetve a további konzervatív kezelésre javasolt betegcsoportoknál.

*Eredmények:* Előrehaladott Parkinson-kórt állapítottunk meg 311 betegnél, közülük 125-nél véltük indokoltnak valamilyen eszközös terápia elkezdését, míg 42-nél a levodopa dózisának emelését. Az eszközös kezelésre javasolt betegcsoport és a konzervatív kezelést folytató betegcsoport között különbségek voltak a betegség fennállása, a levodopa átlagadagja és adagolási frekvenciája tekintetében. A 107 levodopa-karbidopa intestinalis géltre tesztelt betegnél az adagolási frekvencia és a levodopa-átlagadagok magasabbak voltak.

*Következtetés:* A vizsgált periódusban előrehaladott Parkinson-kórban az irodalmi adatokhoz viszonyítva kisebb levodopaadagokat találtunk, a kombináció adjuváns terápiával viszont gyakoribb. Előrehaladott Parkinson-kórban érdemes az eszközös terápiát mérlegelni, ha a napi átlagos levodopaadag legalább 750–1000 mg, minimum ötszöri adagolásra elosztva, és kombinált terápia ellenére az életminőséget jelentősen csökkentő motoros komplikációk jelentkeznek. Ezeket a betegeket erre szakosodott központokban multidiszciplináris csapat közreműködésével kell tesztelni, és a legjobb döntést meghozni a további teendőket illetően.

Orv Hetil. 2019; 160(17): 662–669.

**Kulcsszavak:** Parkinson-kór, levodopa, motoros komplikációk, levodopa-karbidopa intestinalis gél

## Characteristics of levodopa treatment in advanced Parkinson's disease in the experiences of the neurology clinics of Târgu Mureș, Romania

*Introduction:* The motor and non-motor complications of Parkinson's disease impair the patients' quality of life and limit therapeutical options. There are no clear criteria for 'advanced' Parkinson's disease or for the optimal moment for invasive therapies. There is little evidence regarding the upper limits of levodopa doses, and how these may be influenced by the availability of device-aided therapies.

*Aim:* To analyze substitution therapy in patients with advanced Parkinson's disease.

**Method:** In our retrospective study, we analyzed the data from all patients with advanced Parkinson's disease hospitalized between 1st June 2011 and 31st May 2017, receiving combined levodopa treatment at least 4×/day, reporting a minimum of 2 hours *off* periods, with or without dyskinesia. We analyzed levodopa therapy for patients who were recommended either device-aided or conservative therapy.

**Results:** Out of 311 patients with advanced Parkinson's disease, for 125 we proposed device-aided therapies whereas in 42 patients we increased the levodopa dose. The average levodopa doses and the administration rate were higher for the 107 patients tested for levodopa-carbidopa intestinal gel. Disease duration, mean levodopa doses and frequency of dosing were all higher in patients proposed for device-aided therapies *versus* patients with continued conservative treatment.

**Conclusion:** Our patients were on lower levodopa doses (compared to literature), but the combinations were used more often. Device-aided therapies should be considered in patients with severe motor complications who receive at least 750–1000 mg levodopa daily, divided minimum 5×/day. These patients need to be tested in specialized centers by multidisciplinary teams in order to make the best decision for further action.

**Keywords:** Parkinson's disease, levodopa, motor complications, levodopa-carbidopa intestinal gel

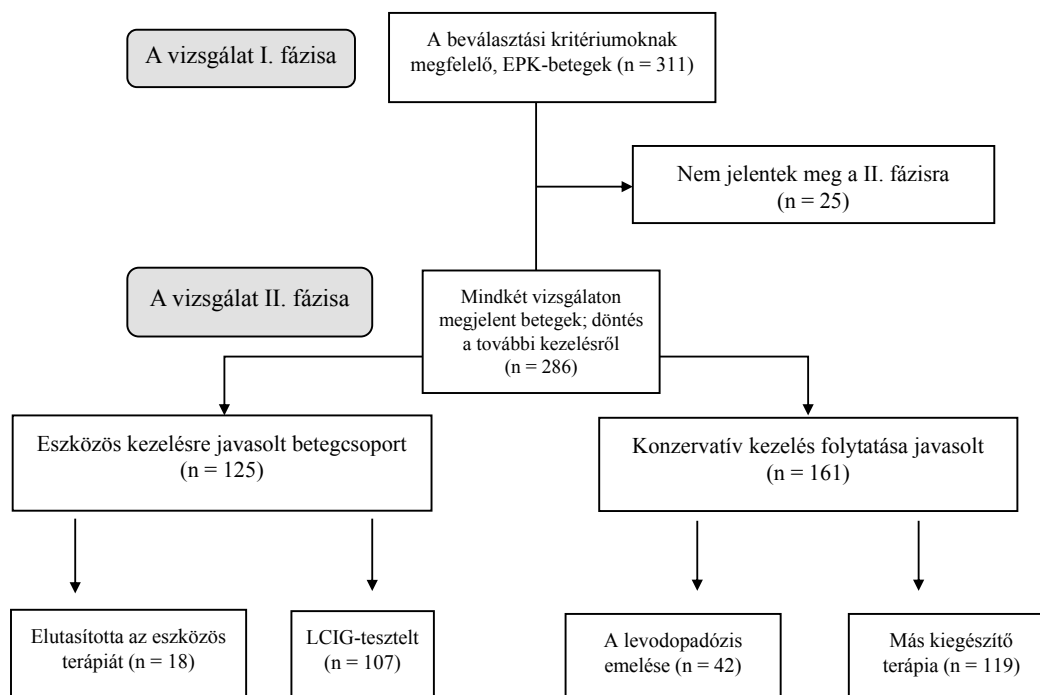
Szász JA, Szatmári Sz, Constantin V, Mihály I, Rácz A, Domokos LCs, Vajda T, Orbán-Kis K. [Characteristics of levodopa treatment in advanced Parkinson's disease in the experiences of the neurology clinics of Târgu Mureș, Romania]. *Orv Hetil.* 2019; 160(17): 662–669.

(Beérkezett: 2018. november 7.; elfogadva: 2018. december 23.)

#### Rövidítések

COMT = katechol-O-metiltransferáz; COMTg = katechol-O-metiltransferáz-gátló; DA = dopaminagonista; EPK = előrehaladott Parkinson-kór; HY = Hoehn–Yahr-skála; KPK = késői Parkinson-kór; LCIG = levodopa-karbidopa intestinalis gél; LD = levodopa; LED = (levodopa equivalent dose) levodopaekvivalens dózis; LEDD = (levodopa equivalent daily dose) levodopaekvivalens napi dózis; MAO-Bg = monoaminoxidáz-B-gátló; PK = Parkinson-kór

A Parkinson-kór (PK) a második leggyakoribb neurodegeneratív kórkép [1], és bár a pontos oka ismeretlen, számos régi és új terápiás lehetőség áll rendelkezésünkre [2]. A progresszív, folyamatosan változó betegség megfelelő ellátása során előbb vagy utóbb bevezetésre kerülnek a levodopa (LD)-készítmények, mivel azonban perorálisan nem tudjuk a jelentősen lecsökkent dopaminerg tónust a fiziológiás körülményeket megközelítő módon



1. ábra

A vizsgálat folyamatábrája

EPK = előrehaladott Parkinson-kór; LCIG = levodopa-karbidopa intestinalis gél

javítani, idővel motoros komplikációk jelentkeznek [3]. A motoros teljesítményingadozások és a dyskinesisek késleltetése és kezelése mellett a nem motoros tünetek enyhítése régóta tartó betegség esetén is javíthatná a betegek életminőségét. A Parkinson-kórban szenvedő beteget hosszú időn át követő családorvos, illetve a neurológus többek között a következő kérdésekkel szembeülhet:

1. Mikortól számítjuk „előrehaladottnak” a Parkinson-kórt (EPK)?
2. Mikor optimális a folyamatos dopaminerg stimuláció elvén alapuló invazív, eszközös terápiák bevezetése [4, 5]?
3. A motoros komplikációk súlyosságát hogyan lehetne meghatározni, mivel azok megítélése gyakran eltérő a beteg, a családtagok és a kezelőorvos szemszögéből?
4. Melyek az EPK-ban alkalmazott LD-adagok és az adagolási frekvencia felső határai a klinikai gyakorlatban, illetve az eszközös megoldásokhoz való hozzáférés hogyan befolyásolja ezeket?

## Célkitűzés, módszer

Célunk volt elemezni a Parkinson-kór késői stádiumai-ban alkalmazott szubsztitúciós terápiát a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák 6 éves gyakorlatában.

Klinikánkon 2011 májusában jött létre az az interdiszciplináris munkacsoport (neurológus, pszichiáter, gasztroenterológus, aneszteziológus), amely a levodopa-karbidopa intestinalis gél (LCIG-) terápia bevezetésének és hosszú távú, sikeres alkalmazásának elengedhetetlen feltétele.

Retrospektív vizsgálatunkban a marosvásárhelyi 2. Sz. Ideggyógyászati Klinikán 2011. június 1. és 2017. május 31. között az UK Brain Bank Criteria alapján diagnosztizált, minden előrehaladott Parkinson-kóros beteget megvizsgáltunk a bármilyen eszközös terápiára – azaz LCIG-re, apomorfinpumpára vagy mély agyi stimulációra – való alkalmasság eldöntésére. Ezekben az esetekben az eljárás a következő: az első vizsgálat során részletes anamnézis, illetve klinikai vizsgálat, a zárójelentések, illetve orvosi levelek áttekintése után, megfelelő felkészítést követően (szükség esetén a hozzátartozók bevonásával, szemléltető videoanyagok megtekintésével stb.) a beteg a kezelőorvosával párhuzamosan naplót tölt ki (30 percenként), melynek során legalább egy *on* állapotból *off* állapotba (vagy fordítva) való átmenetet dokumentálnak. A betegek kapnak három 24 órás naplót, melyet a következő vizsgálatot megelőző három nap során töltenek ki. A 6 éves periódusban ismételt megvizsgáltunk minden olyan LD-ra reagáló EPK-beteget, akinél az *on* állapot súlyossága a Hoehn–Yahr (HY)-skálán mérve legalább 3 pont volt, legkevesebb napi 2 óra *off* állapotról számoltak be (a kora hajnali akineticus állapoton kívül), dyskinesisekkel vagy ezek nélkül, és legalább napi négyszer kaptak LD-t dopaminagonistával (DA), monoamin-oxidáz-B-gátlóval (MAO-Bg), amantadinnal és/vagy catechol-O-metiltranszferáz-gátlóval (COMTg) kombinálva [6].

## Eredmények

Az első vizsgálaton megjelent 311 EPK-beteg fontosabb adatait az 1. táblázat első oszlopában foglaltuk össze. A további kezelést eldöntő második vizsgálatra közülük 286 beteg jelent meg, és eredményeik alapján úgy ítéltük meg, hogy 125 esetben elértük a klasszikus terápia határait, így indokoltnak tartottuk valamilyen eszközös terápia bevezetését. Mivel jelen pillanatig csak a LCIG kivitelezhető a vonzáskörzetünkben élő betegek számára, végül klinikánkon 107 beteg került tesztelésre; ennek során a LCIG klinikai hatékonyságának bizonyítására annak orrszondán való folyamatos adagolása történik (1. ábra). Ez utóbbi csoport adatait az 1. táblázat más-

1. táblázat | Előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő betegek és a közülük levodopa-karbidopa intestinalis géltre tesztelt betegek jellemzői

	Összes EPK-beteg n = 311	LCIG-re tesztelt EPK-betegek n = 107
Férfiak, n (%)	160 (52,5%)	52 (48,6%)
Átlagéletkor (év ± SD)		
Teljes esetszám	69,5 ± 8,9	64,8 ± 8,6
Férfi	68,7 ± 9,4	64,4 ± 9,1
Nő	70,3 ± 8,4	65,1 ± 8,3
A PK diagnózis óta eltelt időtartam, medián (Q1, Q3)	8 (7, 11)	11 (8, 13,5)
Átlag <i>off</i> időtartam (óra, átlag ± SD)	3,6 ± 1,3	4,8 ± 1,1
Átlag dyskinesis-időtartam (óra, átlag ± SD)	1,0 ± 1,4	2,0 ± 1,6
Hoehn–Yahr-skála pontszáma		
<i>On</i> állapotban, medián (Q1, Q3)	3 (3, 3)	3 (3, 4)
<i>Off</i> állapotban, medián (Q1, Q3)	4 (4, 4)	5 (4, 5)
Levodopa:		
átlagadag (mg/nap)	689,8 ± 208,0	758,8 ± 250,6
medián adag (mg/nap)	600	750
adagolási frekvencia, x/nap, medián (Q1, Q3)	4 (4, 5)	5 (4, 6)
Kombinált kezelés aránya, n/N, %		
DA	234/311 (75%)	85/107 (79%)
MAO-Bg	195/311 (63%)	72/107 (67%)
Amantadin	54/311 (17%)	35/107 (33%)
Entakapon	184/311 (59%)	71/107 (66%)

DA = dopaminagonista; EPK = előrehaladott Parkinson-kór; LCIG = levodopa-karbidopa intestinalis gél; LD = levodopa; MAO-Bg = monoamin-oxidáz-B-gátló; n = betegszám; PK = Parkinson-kór; Q1 = 25 percentilis érték; Q3 = 75 percentilis érték; SD = standard deviáció

2. táblázat | Konzervatív, illetve eszközös kezelésre javasolt, előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő betegek jellemzői

	Eszközös terápia javasolt n = 125	LCIG-re tesztelt betegek n = 107	Konzervatív kezelést folytat n = 161
Kórtartam, év, medián (Q1, Q3)	10 (8, 13)	11 (8, 13,5)	7 (6, 9)
Levodopa-átlag-adag, mg/nap ± SD	753,8 ± 240,4	758,8 ± 250,6	624,2 ± 156,3
Levodopaadagolási frekvencia, x/nap, medián (Q1, Q3)	5 (4, 6)	5 (4, 6)	4 (4, 4)
Off (óra), átlag ± SD	4,7 ± 1,0	4,8 ± 1,1	2,8 ± 0,8
Dyskinesis (óra), átlag ± SD	2,0 ± 1,6	2,0 ± 1,6	0,3 ± 0,7

LCIG = levodopa-karbidopa intestinalis gél; Q1 = 25 percentilis érték; Q3 = 75 percentilis érték; SD = standard deviáció

dik oszlopában mutatjuk be. A LCIG-re tesztelt betegek átlagéletkora a teljes beteganyaghoz viszonyítva alacsonyabb volt mind a nők, mind a férfiak esetében. A PK diagnózisa óta eltelt idő, az off periódusok időtartama és a dyskinesisek időtartama is jóval hosszabb volt, a HY-skála pontszáma off állapotban magasabb volt a LCIG-re tesztelt betegeknek az összes EPK-beteghez viszonyítva.

A levodopa-átlagadagok tekintetében jelentős különbség volt a teljes EPK-csoport és a LCIG-re tesztelt csoport között ( $p < 0,001$ ), és az adagolási frekvencia is magasabb volt.

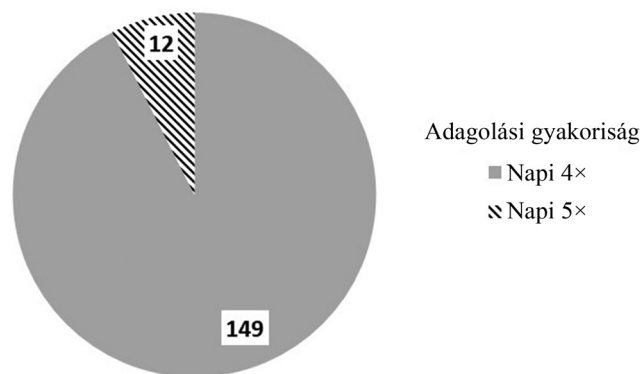
A kombinált kezelés aránya minden esetben magasabb volt a LCIG-re tesztelt betegcsoportban, különösen az amantadin-, illetve az entakapontársítás esetében.

A konzervatív terápiát folytató betegek adatait összehasonlítottuk mind a LCIG-terápiára tesztelt, mind a teljes eszközös terápiára javasolt betegcsoport jellemzőivel (2. táblázat). Míg az utóbbi két csoport jellemzői hasonlóak voltak, addig ezekhez viszonyítva a konzervatív kezelést folytató betegcsoport jelentős különbségeket mutatott a betegség fennállása, a LD átlagadagja, adagolási frekvenciája (2. és 3. ábra), valamint az off, illetve a dyskinesisek periódusok hosszának tekintetében.

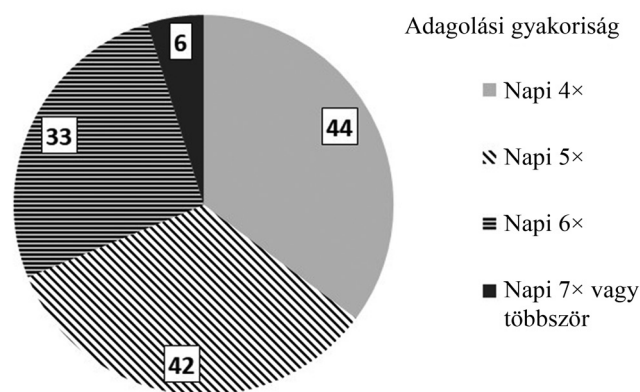
A 161, továbbra is konzervatív kezelést folytató beteg közül 42 esetében javasoltunk levodopadózis-emelést, ők azelőtt napi átlag  $531,0 \pm 111,0$  mg-ot kaptak.

### Megbeszélés

Számos szerző szerint az EPK a motoros komplikációk jelentkezésétől számítandó [7]. A kórkép további progresszióját követően, főleg az életminőséget jelentősen rontó nem motoros tünetek (dementia, pszichózis, esések stb.) jelentkezésekor, a motoros komplikációk akár háttérbe is szorulhatnak. Ez az úgynevezett késői PK, amelyet átlagban 14 év kórlefolást követően érnek el a



2. ábra | Konzervatív kezelésre javasolt, előrehaladott Parkinson-kóros betegek napi levodopaadagolási frekvenciájának eloszlása, n = 161



3. ábra | Eszközös kezelésre javasolt, előrehaladott Parkinson-kóros betegek napi levodopaadagolási frekvenciájának eloszlása, n = 125

betegek [7, 8]. Ebben a stádiumban gyakran gondozásra szorulnak otthoni, illetve – ahol elérhető – intézményes keretek között. E két stádium pontos elhatárolása, illetve az optimális terápia alkalmazása gyakran még mozgászavarokban jártas ideggyógyász számára is kihívás. Sok esetben csak szakértői ajánlásokra lehet hagyatkozni, viszont a közeljövőben az irányelvek további finomítására lehet számítani [4, 9]. A jelenlegi álláspont szerint az EPK kritériumai kiterjednek a betegség időtartamára, a mindennapi tevékenységre, a kezelés következtében jelen levő motoros fluktuációkra, a nyelészavarra, az esésekre, a hallucinációkra, a demenciára [10, 11]. A PK ellátásában az utolsó évtizedekben megjelenő számos, bizonyítottan hatékony tüneti terápia ellenére a LD-készítményekkel történő szubsztitúciós terápia nyújtja a legerőteljesebb klinikai javulást. Ez a tény a PK minden stádiumára vonatkozik, jóllehet a több évtizedes klinikai tapasztalat ellenére hiányoznak az egyértelmű ajánlások mind a kórkép korai, mind késői stádiumaiban, az viszont vitán felül áll, hogy az adagolást szigorúan egyénre szabott módon kell alkalmazni. A LD-kezelés nagy hátránya, hogy 4–6 éves alkalmazást követően a betegek mintegy 40%-ánál motoros teljesítményingadozások és

dyskinesisek jelentkeznek, melyek aránya 10 év után a 90%-ot is meghaladja [12].

Mindemellett a betegség progressziójával párhuzamosan a levodopa terápiás hatékonysága fokozatosan beszűkül, és gyakrabban jelentkeznek a mellékhatások. Eme hátrányok is ösztönözték a harmadik generációs MAO-Bg-val, illetve COMTg-val végzett intenzív klinikai vizsgálatokat, valamint a kezelési irányelvek módosításait [13–16]. Romániában a szafinamid és az opikapon még nem került törzskönyvezésre [17], az apomorfinpumpa sem szerezhető be, a mély agyi stimuláció pedig, bár elvi szinten kivitelezhető lenne, a gyakorlatban nem érhető el az arra alkalmas betegek számára.

Kevés közlemény ismerteti az EPK-ban alkalmazott LD mennyiségét, az adagolási frekvenciát és ezek felső határait. Gyakran még összefoglaló jellegű közleményekben sincs egyértelmű utalás a használt LD-adagokra, csak a kezelés időtartamát, illetve az egyes gyógyszerkombinációk jellegzetességeit taglalják [18]. A gyakorlat szempontjából az is nehézséget okozhat, hogy számos cikkben dózisillesztést közölnek (levodopa equivalent dose, LED és levodopa equivalent daily dose, LEDD), melyekből esetenként körülményes a LD-adagokra következtetni [19, 20]. A dózisillesztéssel kapcsolatos iránymutatások szerint 100 mg LD megfelelői: 133 mg retard LD, 1 mg pramipexol, 5 mg ropinirol, 3,3 mg rotigotin, 10 mg szelegilin, 1 mg razagilin, 90 mg LCIG. Továbbá 200 mg entakapon 33%-kal emeli meg a LD biodisponibilitását [19].

A PK előrehaladott szakaszában a gyakori mellékhatások miatt a kezelőorvos a dopaminerg szerek adagjainak csökkentésére kényszerülhet. Ilyen körülmények között sokszor nehéz eldönteni, hogy a motoros teljesítményekben jelentkező állapotromlás a kórkép progressziójának és a LD-érzékenység következményes kimerülésének vagy pedig a dóziscsökkentésnek tulajdonítható [7]. Ezért is lenne gyakorlati szempontból nagy segítség az ilyen betegeket ellátó neurológusnak a LD-terápia felső határainak és korlátainak pontos, részletes ismerete. A tapasztalat azt mutatja, hogy azok a közlemények, amelyek alapját az egyes antiparkinsonikumok piaci részesedése, illetve különböző költségvetési paraméterek

szolgáltatják, nem alkalmasak a fenti kérdések megválaszolására [21–23].

Úgy tűnik, hogy az EPK-ban alkalmazott LD-adagokról a legátfogóbb képet az egyes eszközös terápiák alkalmazása kapcsán közölt adatok szolgáltatják. A 2017-ben bemutatott GLORIA-regiszterben, amely 18 országból 375, LCIG-lal kezelt EPK-beteg adatait dolgozta fel, az alkalmazott LD-átlagadag az invazív terápia bevezetése előtt  $884 \pm 444$  mg/nap volt [24, 25]. Ugyanez az adag az *Olanow és mtsai* által 2014-ben közölt kulcsfontosságú amerikai vizsgálatban  $1005,4$  mg/nap volt [26]. A 2016-ban közölt, a romániai tapasztalatot összefoglaló cikkben a 113, LCIG-lal kezelt betegnél a terápiát megelőző LD-átlagadag  $967,74$  mg volt [27]. A magyarországi tapasztalatot összefoglaló, 2017-ben közölt cikkben a 34, LCIG-lal kezelt betegnél az utolsó LD-kezelés átlagadagja  $1000,2$  mg volt [28]. Mindezekhez viszonyítva a saját anyagunkban a LCIG-terápia bevezetése előtt tesztelt 107 betegnél a LD-átlagadag  $758,8 \pm 250,6$  mg, az adagolási átlag  $5 \pm 1$  volt (minimálisan napi 4, illetve maximálisan napi 10-szer adagolva) (3. táblázat). Több magyarázatot is találunk arra nézve, hogy az általunk vizsgált anyagban a legalacsonyabb a LD-átlagadag. Egyrészt kiemeljük, hogy az elemzésre került időintervallum második felében eltűnt a romániai gyógyszerpiacról a LD + benszerazid kombináció (200 mg LD/50 mg benszerazid), és a fennmaradt LD + karbidopa készítményekre (250 mg LD/25 mg karbidopa) való kényszerű átállás esetenként nehézkes volt. Másrészt pedig az egyidejű kombinált terápia elemzésekor kiderült, hogy a DA-k alkalmazási aránya a saját anyagban 79,4% (a 107 betegből 85-nél kerültek alkalmazásra, három esetben két DA kombinációjára is sor került), míg a GLORIA-regiszterben ez az arány 67,5%, az amerikai vizsgálatban 59,5%, a magyarországi cikkben pedig 61,8%. A COMTg alkalmazási aránya is magasabb a saját anyagban (66,3%), mint a GLORIA-regiszterben (56,5%), illetve az amerikai vizsgálatban (48,6%), egyedül a magyar cikkben közölt arány volt magasabb (76,5%). Ugyancsak a saját anyagban a legmagasabb a MAO-Bg-k alkalmazási aránya (67,2%), míg a GLORIA-regiszterben 35,5%, az amerikai vizsgálatban 40,5%, a

3. táblázat | A LCIG bevezetése előtti konzervatív terápia összehasonlítása más szerzők adataival

Vizsgálat	Esetszám	LD-átlag (mg/nap)	DA alkalmazása (%)	MAO-Bg alkalmazása (%)	COMTg alkalmazása (%)
Antonini A. és mtsai (GLORIA, 2017)	375	884	67,5	35,5	56,5
Olanow W. és mtsai (2014)	71	1005,4	59,5	40,5	48,6
Băjenaru O. és mtsai (2016)	113	967,74	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat
Juhász A. és mtsai (2017)	34	1000,2	61,8	20,6	76,5
Saját, jelen anyag	107	758,8	79,4	67,2	66,3

COMTg = catechol-O-metiltransferáz-gátló; DA = dopaminagonista; LCIG = levodopa-karbidopa intestinalis gél; LD = levodopa; MAO-Bg = monoamin-oxidáz-B-gátló

magyarországi cikkben pedig alig 20,6%-ban kerültek alkalmazásra [24, 26–28].

A LED az apomorfin szubkután infúzióval végzett vizsgálatokban is hasonló értékeket mutatott:  $1077,81 \pm 446,2$  mg egy 2011-ben, illetve  $1059,3 \pm 231,5$  mg/nap egy 2015-ben közölt anyagban [29, 30]. A 2018-ban közölt TOLEDO-vizsgálatban az utolsó, apomorfin előtti LD-átlagadag  $920,4 \text{ mg} \pm 518,7$  volt (LEDD  $1485,5 \pm 702,6$  mg) [31].

A Möller és mtsai által 2005-ben közölt vizsgálatban 6620 PK-beteg által kitöltött és visszaküldött kérdőívek adatait dolgozták fel. A kórtartam szerint 7 év alatti, illetve fölötti csoportokat alkottak. Az alkalmazott LED-átlag a 7 évnél hosszabb kórtartamú csoportban (nincs külön elemzés a motoros komplikációk függvényében)  $726 \text{ mg/nap}$  volt. Ugyanez a vizsgálat az alkalmazott LED-átlagértékeket a HY-skálán mért súlyossági fok szerint is elemezte: a 4. stádiumban  $754 \text{ mg/nap}$ , míg az 5. stádiumban csak  $681 \text{ mg/nap}$  volt [32]. A 2006-os közleményükben Benbir és mtsai által 555, LD-val kezelt beteg közül a *wearing-off* csoportban  $511,4 \pm 200,1$  mg/nap a LD-átlagadag, szemben a motoros fluktuációk nélküli csoport  $329,5 \pm 129,5$  mg/nap LD-adagjával [33]. Brun és mtsai a nem motoros fluktuációkat vizsgálták: bár az esetek 86%-ánál motoros komplikációk is társultak, betegeiknél az alkalmazott LEDD-átlag  $910 \pm 384$  mg/nap volt [34]. A 2017-ben megjelent észtor-szági vizsgálat adatai szerint a motoros komplikációk csoportjában talált  $555,3 \pm 271,8$  mg/nap átlagos LD-adag szignifikánsan magasabb a motoros komplikációk nélküli csoport  $390,8 \pm 184$  mg/nap adagjánál [35]. Saját anyagunkban azoknál a betegeknél, akiknél úgy ítéltük meg, hogy a konzervatív terápiának még nem értük el a korlátait (161 beteg), a LD-átlagadag  $624,2 \pm 156,3$  mg/nap volt. Ezek közül 42-nek LD-dózis-emelést javasoltunk, ők azelőtt napi átlag  $531,0 \pm 111,0$  mg LD-t kaptak.

EPK-ban, illetve KPK-ban gyakori megfigyelés a terápiás adherencia csökkenése. Elégtelen együttműködés során tovább romlik a betegek klinikai állapota, következésképpen mind a betegek, mind a hozzátartozók életminősége. Az a tény, hogy a betegek jelentős része intézményes gondozásra szorul, tovább növeli az egészségügyi kiadásokat [36–38]. Számos EPK-os beteg állapotában jelenthetne lényeges áttörést a kellő időben alkalmazott eszközös terápia, amelyhez ismerni kell a LD-kezelés határait az adott betegnél. Kezdetben klinikánkon, megfelelő útmutató hiányában, a napi minimum négyszeri LD-adagolást tekintettük beválogatási kritériumnak LCIG-kezelésre. Az utóbbi évek ajánlásaiban egyre inkább körvonalazódik az a szemlélet, mely szerint ha a klinikai kép súlyossága megköveteli a LD napi 5-szöri adagolását, mérlegelni kell az eszközös terápiák valamelyikét [39].

Romániában kórházi körülmények között történik az EPK-ban az eszközös terápiákra való alkalmasság felmérése. A klinikánk vonzáskörzetéből származó, 6 év alatt összegyűlt, megfelelően dokumentált, nagy betegszám alapján azt gondoljuk, hogy elemzésünk megfelelően tükrözi a LD-kezelés jellegzetességeit az EPK ellátásában. Tanulmányunk a retrospektív jellege ellenére megbízható adatokat szolgáltat, erényeiként említhetők: a pontos dokumentáció, a motoros komplikációk komplex felmérése, elemzése, a nagy esetszám és a hosszú követési időtartam, ami reálisabb képet nyújt a mindennapi gyakorlatban alkalmazott terápiás döntésekről, mint egy szigorú beválasztási kritériumokra épülő klinikai vizsgálat. Az itt közölt eredményeket befolyásolta az a tény, hogy Romániában számos, az EPK kezelésében jól bevált gyógyszer, illetve eszközös terápia nem hozzáférhető.

## Következtetés

Klinikánk vonzáskörzetében, a vizsgált periódusban, előrehaladott Parkinson-kórban az irodalmi adatokhoz viszonyítva kisebb levodopaadagokat találtunk, az adjuváns terápiával való kombináció viszont gyakoribb volt. Előrehaladott Parkinson-kórban érdemes az eszközös terápiát mérlegelni, ha a napi átlagos levodopaadag legalább 750–1000 mg, minimum ötszöri adagolásra elosztva, illetve az ezzel kombinált adjuváns terápia (DA, MAO-Bg, COMTg, amantadin) ellenére az életminőséget jelentősen csökkentő motoros komplikációk jelen vannak. Ezeket a betegeket az erre szakosodott központokban multidiszciplináris csapat közreműködésével kell tesztelni, és a legjobb döntést meghozni a további teendőkkel illetően.

*Anyagi támogatás:* Studium-Prospero Alapítvány és a MTA közös pályázata: 138/2017. 01. 26.

*Szerzői munkamegosztás:* Sz. J. A., Sz. Sz., C. V., O.-K. K.: Adatgyűjtés, elemzés, a közlemény szerkesztése, megírása. M. I., R. A., D. L. Cs., V. T.: Adatgyűjtés, elemzés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* Sz. J. A.: tanácsadói/előadói tiszteletdíj: Abbvie, Boehringer-Ingelheim, GSK, Lundbeck, Novartis, Pfizer, UCB. C. V.: előadói tiszteletdíj: Abbvie. A többi szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a következő kollégák segítségét: Szócs Ildikó, ifj. Szatmári Szabolcs, Bancu Ligia, Georgescu Dan, Szedzerjesi János, Rad Paul.

## Irodalom

- [1] de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 525–535.
- [2] Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: a guide for neuroscientists. *J Neurochem.* 2016; 139(Suppl 1): 325–337.
- [3] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013; 20: 5–15.
- [4] Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21: 1133–1144.
- [5] Aschermann Zs, Dibó Gy, Klivényi P, et al. Recommendation for treatment options in advanced Parkinson's disease. [Ajánlás a Parkinson-kór előrehaladott stádiumának kezeléséhez]. *Ideggyógy Szle.* 2016; 69: 367–372. [Hungarian]
- [6] Szász J, Constantin V, Orbán-Kis K, et al. Characteristics of dopaminergic treatments in advanced Parkinson's before levodopa – carbidopa intestinal gel infusion: Data from 107 tested patients [abstract]. International Congress, October 6, 2018. *Mov Disord.* 2018; 33(Suppl 2). Available from: <https://www.mdabstracts.org/abstract/characteristics-of-dopaminergic-treatments-in-advanced-parkinsons-before-levodopa-carbidopa-intestinal-gel-infusion-data-from-107-tested-patients/> [accessed: March 14, 2019].
- [7] Fabbri M, Coelho M, Abreu D, et al. Do patients with late-stage Parkinson's disease still respond to levodopa? *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 26: 10–16.
- [8] Rosqvist K, Horne M, Hagell P, et al. Levodopa effect and motor function in late stage Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8: 59–70.
- [9] Titova N, Martinez-Martin P, Katunina E, et al. Advanced Parkinson's or "complex phase" Parkinson's disease? Re-evaluation is needed. *J Neural Transm.* 2017; 124: 1529–1537.
- [10] Martinez-Martin P, Kulisevsky J, Mir P, et al. Validation of a simple screening tool for early diagnosis of advanced Parkinson's disease in daily practice: the CDEPA questionnaire. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018; 4: 20. doi: 10.1038/s41531-018-0056-2. eCollection 2018.
- [11] Luquin MR, Kulisevsky J, Martinez-Martin P, et al. Consensus on the definition of advanced Parkinson's disease: a neurologists-based Delphi study (CEPA study). *Parkinsons Dis.* 2017; 2017: 4047392. doi: 10.1155/2017/4047392. Epub 2017 Jan 23.
- [12] Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001; 16: 448–458.
- [13] Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014; 29: 229–237.
- [14] Borgohain 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. *Mov Disord.* 2014; 29: 1273–1280.
- [15] Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. First 2-year, controlled study to assess safinamide as add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2011; 26: 120–121.
- [16] Scott LJ. Opicapone: a review in Parkinson's disease. *Drugs* 2016; 76: 1293–1300.
- [17] Szász JA, Constantin V, Fazakas PA, et al. The role of selective monoamine oxidase B inhibitors in the therapeutic strategy of Parkinson's disease in the neurology clinics of Tirgu Mures County Emergency Clinical Hospital. [A szelektív monoaminoxidáz-B-gátlók helye a Parkinson-kór kezelési stratégiájában a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák gyakorlatában.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 2023–2028. [Hungarian]
- [18] Clarke CE, Worth P, Grosset D, et al. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15: 728–741.
- [19] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25: 2649–2653.
- [20] Fülesdi B, Mitre C, Molnár C. Perioperative management of patients with Parkinson's disease. A survey literature. [Parkinson-kórban szenvedő betegek perioperatív ellátása. Irodalmi összefoglaló.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1355–1359. [Hungarian]
- [21] Rosa MM, Ferreira JJ, Coelho M, et al. Prescribing patterns of antiparkinsonian agents in Europe. *Mov Disord.* 2010; 25: 1053–1060.
- [22] Morrish P. Prescribing in Parkinson's disease: a story of hope and adverse events. *Pract Neurol.* 2012; 12: 335–340.
- [23] Osinaga EA, Inchaurregui LC, Ikobaltzeta IE, et al. A pharmacoepidemiological study of the consumption of antiparkinson drugs in the Basque Autonomous Community (Spain) (1992–2004). *Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13: 500–504.
- [24] Chaudhuri KR, Pirtosek Z, Pickut B, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients: final long-term non-motor, quality of life and safety results from the GLORIA registry. *Mov Disord.* 2016; 31: 661.
- [25] Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 45: 13–20.
- [26] Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 141–149.
- [27] Băjenaru O, Ene A, Popescu BO, et al. The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience. *J Neural Transm.* 2016; 123: 407–414.
- [28] Juhász A, Aschermann Zs, Ács P, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: an open-label study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 37: 79–86.
- [29] Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, et al. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis.* 2011; 1: 197–203.
- [30] Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30: 510–516.
- [31] Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 749–759.
- [32] Möller JC, Körner Y, Dodel RC, et al. Pharmacotherapy of Parkinson's disease in Germany. *J Neurol.* 2005; 252: 926–935.
- [33] Benbir G, Ozekmekçi S, Apaydin H, et al. A hospital-based study: risk factors in development of motor complications in 555 Parkinson's patients on levodopa therapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006; 108: 726–732.
- [34] Brun L, Lefaucheur R, Fetter D, et al. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: prevalence, characteristics and management in a large cohort of parkinsonian outpatients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 127: 93–96.
- [35] Kadastik-Eerme L, Taba N, Asser T, et al. Factors associated with motor complications in Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2017; 7: e00837.

- [36] Lucza T, Karádi K, Komoly S, et al. Neurocognitive disorders in Parkinson's disease. [Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 915–926. [Hungarian]
- [37] Csóka M, Molnár S, Kellős É, et al. Problem solving care models of Parkinson's disease. [Problémamegoldó ápolási-gondozási modell Parkinson-kórban.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 855–868. [Hungarian]
- [38] Takáts A, Nagy H, Radics P, et al. Treatment possibilities in advanced Parkinson's disease. [Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában.] *Ideggyogy Szle.* 2013; 66: 365–371. [Hungarian]
- [39] Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34: 2063–2073.

(Szatmári Szabolcs,  
*Marosvásárhely,*  
 Strada Gheorghe Marinescu 38,  
 Târgu Mureș 540139,  
 Románia  
 e-mail: szabolcs.szatmari@gmail.com)

## MEGHÍVÓ

**A Markusovszky Lajos Alapítvány Kuratóriuma és az Akadémiai Kiadó meghívja Önt**

az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottságának és Szerkesztőségének hagyományos évi

**Markusovszky Lajos-émlékülésére.**

**Időpont: 2019. május 16. (csütörtök) 10:30**

**Helyszín: az Aesculap Akadémia konferenciaterme**  
 (Budapest XI., Halmi u. 20–22. – Tétényi út 12–16. sarok)

### Program

Megemlékezés **Dr. Oláh Éva professzor asszonyról (1943–2019)**, a Markusovszky Lajos Alapítvány Kuratóriumának elnökéről

**Dr. Papp Zoltán professzor**, az Orvosi Hetilap főszerkesztője beszámol a 2018-as évről

**A Markusovszky Lajos Alapítvány és a Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány**  
**2019. évi kitüntetései ünnepélyes átadása**

- „Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-émlékérem”

Markusovszky Lajos-émlékelőadások

**Dr. Hankiss János:** *Ugyan mi köze van a gyógyításnak a művészetekhez?*

**Dr. Vértes László:** *50 év az Orvosi Hetilap szolgálatában*

- „Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-díj”-ak átadása
- Referensek munkájának elismerése
- „Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány-díj” átadása

**Dr. Réffy Balázs**, az Akadémiai Kiadó vezérigazgatójának előadása

### Fogadás

Az ünnepségre szeretettel várjuk!

Kérjük, jelezze részvételi szándékát Budai Editnél az [edit.budai@akademai.hu](mailto:edit.budai@akademai.hu) e-mail címen.