

Döntési szempontok és az eszközös terápia elfogadásához szükséges idő előrehaladott Parkinson-kórban

Egy nagy betegforgalmú közép-európai központ retrospektív adatai

Szász József Attila dr.^{1, 2*} ■ Szatmári Szabolcs dr.^{1, 2*}
 Constantin Viorelia dr.² ■ Mihály István dr.^{2, 3} ■ Rácz Attila dr.⁴
 Frigy Attila dr.^{5, 6} ■ Nagy Előd dr.⁷ ■ Kelemen Krisztina dr.^{2, 3, 8}
 Forró Timea dr.^{2, 8} ■ Almásy Emőke dr.⁹ ■ Orbán-Kis Károly dr.³

¹Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Neurológiai Tanszék, Marosvásárhely, Románia

²Maros Megyei Klinikai Sürgősségi Kórház, 2. Sz. Neurológiai Klinika, Marosvásárhely, Románia

³Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Élettani Tanszék, Marosvásárhely, Románia

⁴Maros Megyei Klinikai Kórház, 2. Sz. Pszichiátriai Klinika, Marosvásárhely, Románia

⁵Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, 4. Sz. Belgyógyászati Tanszék, Marosvásárhely, Románia

⁶Maros Megyei Klinikai Kórház, Kardiológiai Osztály, Marosvásárhely, Románia

⁷Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Biokémia és Környezeti Kémia Tanszék, Marosvásárhely, Románia

⁸Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Doktori Iskola, Marosvásárhely, Románia

⁹Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Aneszteziológia és Intenzív Terápia Tanszék, Marosvásárhely, Románia

Bevezetés: Az előrehaladott Parkinson-kór bizonyos fázisában a motoros komplikációk már nem befolyásolhatók hatékonyan a hagyományos orális, illetve transzdermalis gyógyszerekkel. Ilyenkor meg kell fontolni, komplex felmérési és döntési folyamatot követően, az invazív eszközös terápiák bevezetését.

Célkitűzés: A döntéshozatal és a fontosabb klinikai paraméterek elemzése levodopa-karbidopa intestinalis géllal kezelt betegeinknél az elfogadás időtartamának függvényében.

Módszer: Retrospektíven vizsgáltuk azon betegeink adatait, akiknél a marosvásárhelyi 2. Sz. Ideggyógyászati Klinikán 2011. június 1. és 2019. december 31. között vezettük be a levodopa-karbidopa intestinalis géllal történő terápiát. A kezelés elfogadásához szükséges időintervallum szerint két csoportot alkottunk: egy hónap vagy annál rövidebb, illetve egy hónapnál több idő az első, célzott kivizsgálás és a tesztelés megkezdése között.

Eredmények: A vizsgált időszakban 163 betegnél teszteltük orrszondán a kezelés hatékonyságát, közülük 127 esetben történt meg a terápia véglegesítése. A döntéshozatal 56 betegnél egy hónap vagy annál rövidebb időt, míg 71 betegnél egy hónapnál több időt igényelt. A dyskinesisek átlagos időtartamának szempontjából szignifikáns különbséget találtunk a két csoport között ($3,1 \pm 0,7$ vs. $2,8 \pm 0,8$ óra, $p = 0,02$). Az eszközös terápia bevezetése előtti levodopa-átlagadag $821,5 \pm 246,6$ mg volt, naponta átlagosan 5-ször adagolva. A kiegészítő terápiák alkalmazási arányai: a dopaminagonisták 80,3%-ban, a catechol-O-metiltransferáz-gátlók 62,2%-ban, illetve a monoaminoxidáz-B-gátlók 68,5%-ban. Az átlagos *off*-időtartam $4,7 \pm 1,1$ óra volt, és 85 betegünkönél tapasztaltunk $2,9 \pm 0,8$ óra átlag-időtartamú dyskinesist.

Következtetés: Hamarabb fogadják el az eszközös terápiát azok az előrehaladott Parkinson-kóros betegek, akiknek hosszabb időtartamú a napi dyskinesisük, illetve régebbi a betegségük. A terápiás irányelvek gyakorlatba ültetésekor figyelembe kell venni a helyi sajátosságokat: a kiegészítő gyógyszerekhez, illetve az eszközös terápiákhoz való hozzáférést. Orv Hetil. 2021; 162(21): 839–847.

Kulcsszavak: előrehaladott Parkinson-kór, levodopa-karbidopa intestinalis gél, motoros komplikációk, döntési idő

*Megosztott első szerzőség.

Decision-making and duration to accept device-aided therapy in advanced Parkinson's disease

Retrospective data from a Central European center with high patient turnover

Introduction: In advanced stages of Parkinson's disease, motor complications cannot be effectively controlled with conventional therapies. In such cases, the complex assessment and decision-making process that leads to device-aided therapies should be considered.

Objective: To analyze the decision-making and key clinical parameters, as a function of duration of acceptance, patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel.

Method: We retrospectively examined the data of patients who started levodopa-carbidopa intestinal gel therapy at the 2nd Department of Neurology Târgu Mureș, between 1 June 2011 and 31 December 2019. Two groups were formed: less than one month and more than one month between the first targeted examination and the start of testing.

Results: Therapeutic efficiency was tested with nasal tube on 163 patients, out of whom 127 patients remained on treatment. Decision-making took one month or less for 56 patients and more than a month for 71 patients. Duration of dyskinesias was significantly different between the two groups (3.1 ± 0.7 vs 2.8 ± 0.8 hours, $p = 0.02$). Mean dose of levodopa prior to the introduction of device-aided therapy was 821.5 ± 246.6 mg, administered 5 times daily. Dopamine agonists were used in 80.3%, catechol-O-methyltransferase inhibitors in 62.2%, and monoamine oxidase-B inhibitors in 68.5% of cases. The mean *off*-time was 4.7 ± 1.1 hours and data from 85 patients showed 2.9 ± 0.8 hours of dyskinesia.

Conclusion: Device-aided therapy is adopted sooner by patients with advanced Parkinson's disease with longer disease duration and more dyskinesias. Local specificities, such as access to add-on medication and device-aided therapies, must be taken into account when implementing therapeutic guidelines.

Keywords: advanced Parkinson's disease, levodopa-carbidopa intestinal gel, motor complications, decision time

Szász JA, Szatmári Sz, Constantin V, Mihály I, Rácz A, Frigy A, Nagy E, Kelemen K, Forró T, Almásy E, Orbán-Kis K. [Decision-making and duration to accept device-aided therapy in advanced Parkinson's disease. Retrospective data from a Central European center with high patient turnover]. *Orv Hetil.* 2021; 162(21): 839–847.

(Beérkezett: 2020. október 15.; elfogadva: 2020. december 6.)

Rövidítések

COMT = (catechol-O-methyltransferase) catechol-O-metiltranszferáz; DA = dopaminagonista; DBS = (deep brain stimulation) mély agyi stimuláció; LCIG = (levodopa-carbidopa intestinal gel) levodopa-karbidopa intestinalis gél; LD = levodopa; LED = (levodopa-equivalent dose) levodopa-egyenértékű dózis; LEDD = (levodopa-equivalent daily dose) levodopa-egyenértékű napi adag; MAO-B = monoaminoxidáz-B; SD = standard deviáció; UMFST = (Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș) Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem

A Pápai Páriz Ferenc által leírt (1690), utólag James Parkinsonról elnevezett kórkép mára eredményesen kezelhető betegségnek számít. Ellátásának alapját jelenleg is a kb. 50 éve sikeresen alkalmazott dopaminpótlás képezi [1, 2].

A Parkinson-kóros betegek várható élettartamának növekedése, a betegség különböző stádiumaiban alkalmazható hatékony kezelések azt eredményezik, hogy igény van arra, hogy a fő tüneteken kívül a mellékhatások, a dopaminerg szerekre kiszámíthatatlanul reagáló

tünetek, illetve számos, levodopára (LD) nem reagáló tünet is több figyelmet kapjon [3–5].

Előrehaladott Parkinson-kórosban a motoros teljesítmény ingadozásai és a dyskinesisek már nem oldhatók meg a hagyományos orális, illetve transzdermalis gyógyszerrel, a betegek életminősége pedig folyamatosan romlik. Ilyenkor a folyamatos dopaminerg stimuláció elvén alapuló eszközös terápiák (device-aided therapies) jelenthetnek segítséget [6–8]. Ezeknek az invazív módszereknek az alkalmazása komplex felmérés és döntési folyamat után, a beteg és az orvos közös erőfeszítésével lehetséges. A beteg szempontjából nézve fontos lehet, hogy számára mikortól szükséges az eszközös terápia, melyek ezek előnyei és hátrányai, melyik a legjobb választás, figyelembe véve az életminőséget is.

Az előrehaladott Parkinson-kóros betegét hosszú időn át követő kezelőorvos többek között az alábbi, gyakran nehezen megválaszolható kérdésekkel szembesülhet:

1. Melyek az alkalmazható LD-adagok és az adagolási frekvencia felső határai (a terápiahűség csökkenésének veszélye nélkül), a motoros és nem motoros komplikációk függvényében, a rendelkezésre álló kiegészítő

terápiás lehetőségek maximális kiaknázásával (a szakirodalomban említett „optimized medication” koncepció)?

2. Meddig (időtartam, illetve adagolás) érdemes „erőltetni” a rendelkezésre álló kiegészítő terápiás lehetőségeket, illetve az elérhető vagy éppenséggel nem elérhető alternatívák hogyan módosítják ezeket?

3. Hogyan lehetne pontosabban felmérni/meghatározni a motoros komplikációk súlyosságát (a szakirodalomban említett „medically refractory motor complications” koncepció), mivel azok megítélése gyakran eltérő a beteg, a családtagok és természetesen a kezelőorvos szemszögéből?

4. Mikor remélhető a legtöbb eredmény (biztonságos, hosszú távú, kiszámítható klinikai javulás) az eszközös terápia bevezetésétől?

5. Melyik betegnek melyik eszközös terápiás lehetőség a legmegfelelőbb: levodopa-karbidopa intestinalis gél (LCIG), apomorfinpumpa, illetve mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS) [6, 7]?

Ideális körülmények között minden tényező ismeretében, az összes választási lehetőség birtokában kellene felajánlani a betegnek az esetében legjobbnak ítélt megoldást.

Célkitűzés, módszer

Célunk a marosvásárhelyi 2. Sz. Ideggyógyászati Klinikán LCIG-el kezelt előrehaladott Parkinson-kóros betegek fontosabb klinikai paramétereinek, az alkalmazható dopaminerg terápia korlátainak leírása, illetve a döntéshozatal elemzése volt.

Retrospektív vizsgálatunkban olyan, előrehaladott Parkinson-kóros betegek adatait dolgozzuk fel, akiknél a marosvásárhelyi 2. Sz. Ideggyógyászati Klinikán 2011. június 1. és 2019. december 31. között kezdtük el a LCIG-kezelést. Romániában 2009-ben törzskönyvezték a LCIG-t. Klinikánkon 2011 májusában alakult az az interdiszciplináris munkacsoport (neurológus, pszichiáter, belgyógyász/gasztroenterológus, aneszteziológus), amely a LCIG-terápia bevezetésének és hosszú távú, sikeres alkalmazásának elengedhetetlen feltétele.

A mindennapi gyakorlatban jól bevált három eszközös terápia közül klinikánkon csak a LCIG alkalmazható. Korábbi közleményeinkben ismertettük munkacsoportunk módszereit, első hatéves tapasztalatának részeredményeit (az eszközös terápiára alkalmas, valamint a konzervatív terápiát folytató betegek motoros komplikációinak spektrumát, továbbá az orális/transzdermalis dopaminerg terápia sajátosságait illetően). Előrehaladott Parkinson-kór esetében többlépcsős kivizsgálás során elemezzük a további kezelési stratégiát, és megállapítjuk az elérhető eszközös terápiákra való alkalmasságot [9–13]. A döntéshozatal során minden egyes beteggel a saját anyanyelvén ugyanaz a neurológus, a munkacsoport vezetője kommunikált.

A LCIG-terápia elfogadásához szükséges időintervallum szerint két csoportot alkottunk: egy hónap vagy an-

nál rövidebb, illetve egy hónapnál több idő az előrehaladott Parkinson-kóros beteg első, célzott kivizsgálása/felvilágosítása és a tesztelés megkezdése között. Ezt a felosztást adminisztratív szempontok is indokolják. Romániában a Parkinson-kór kezelése térítésmentes, két felírás viszont nem fedheti egymást (stabil mozgásteljesítő betegekre részére a gyógyszerkiírás legrövidebb időtartama egy hónap, a leghosszabb pedig három hónap). A romániai szabályozások értelmében az eszközös terápiákra való alkalmasság felmérése kórházi körülmények között történik, ennek időpontját célszerű az utolsó gyógyszerkiíráshoz igazítani.

Az adatok statisztikai feldolgozását Prism 5.0 programcsomag (GraphPad Software, San Diego, CA, Egyesült Államok) segítségével végeztük. A statisztikai analízis során, az adatok típusától függően, leíró statisztikát, Fisher-féle egzakt, illetve Mann-Whitney-tesztet alkalmaztunk, a statisztikai szignifikanciaszint $p < 0,05$ volt. Az etikai engedély száma: UMFST 94/19.05.2017.

Eredmények

A vizsgált időszakban 163, előrehaladott Parkinson-kóros betegnél teszteltük orrszondán a LCIG-terápia hatékonyságát, és közülük 127 esetben történt meg az eszközös terápia véglegesítése, a percutan endoszkópos gastrostomán keresztüli további adagolás.

A többi 36 betegnél 11 esetben javult az állapot, de a kezelés megkezdését elhalasztották, viszont később sem kerültek be az adatbázisunkba; 10-nél mérsékelt volt a hatékonyság, vagy hatástalanságot észleltünk; 5 esetben a tesztelés során akut pszichózis miatt kellett lemondani a további kezeléstről; 6 esetben a tesztelés során derült ki olyan áthidalhatatlan alkalmatlanság az eszköz használatában, amely lehetetlenné tette a folytatást; 2 esetben mégsem bizonyult elegendőnek a családi támogatás; 1 betegnél a gyomortükrözés során gyomorcarcinoma derült ki; 1 esetben súlyos ritmuszavar lépett fel a percutan endoszkópos gastrostoma előkészítése során.

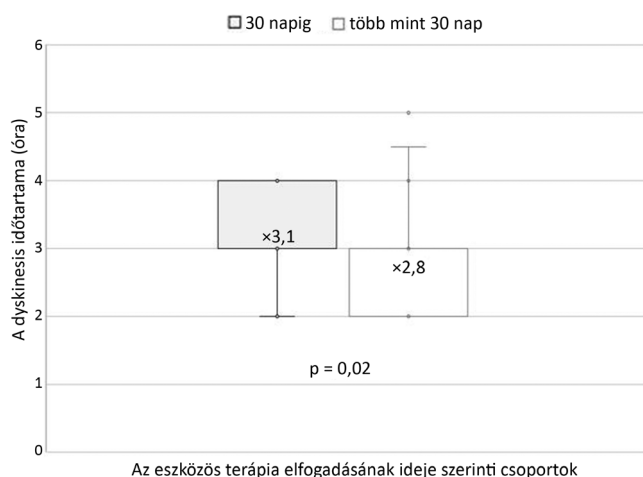
A 127 beteg jellemzőit összességükben, illetve az elfogadáshoz szükséges idő szerinti elosztásban az 1. táblázatban mutatjuk be.

Az eszközös terápia elfogadásához egy hónapnál több időt igénylő betegek csoportjában 2 esetben több mint egy évre, illetve 5 esetben több mint két évre volt szükség a döntéshozatalhoz. Ha minden beteg adatait elemezzük, a két csoport között az egyetlen szignifikáns különbséget a dyskinesisek átlagos időtartama szempontjából találtuk: az egy hónap alatt elfogadók csoportjában ez nagyobb bizonyult (1. ábra). Ha nem vesszük figyelembe a 7 beteg szélsőséges, minimum egyévnnyi döntési idejét, mind a dyskinesisek, mind a betegség időtartama szignifikánsan nagyobb volt a gyorsabb döntésű csoportban, és a teljes betegcsoport esetében is fordított korreláció volt a betegség megállapításától számított idő és a döntéshozatali idő között (2. ábra).

1. táblázat | A LCIG-el kezelt, előrehaladott Parkinson-kóros betegek jellemzői az invazív terápia elfogadásához szükséges időtartam függvényében

Jellemzők	Teljes esetszám n = 127	A LCIG-terápia elfogadásához szükséges időtartam ≤1 hónap n = 56	A LCIG-terápia elfogadásához szükséges időtartam >1 hónap n = 71	p
Férfiak, n (%)	68 (53,5)	29 (51,8)	39 (54,9)	ns
Nők, n (%)	59 (46,5)	27 (48,2)	32 (45,1)	
Átlagéletkor (± SD)				
Mindegyik beteg	64,3 ± 8,2	63,9 ± 8,7	64,6 ± 7,8	ns
Férfi	63,6 ± 8,9	63,6 ± 10,0	63,6 ± 8,0	ns
Nő	65,1 ± 7,4	64,2 ± 7,2	65,8 ± 7,5	ns
Lakhely				
Város	87 (68,5)	39 (69,6)	48 (67,6)	ns
Falu	40 (31,5)	17 (30,4)	23 (32,4)	
A PK diagnózisa óta eltelt időtartam (év), átlag ± SD	11,1 ± 4,5	11,9 ± 4,6	10,5 ± 4,3	0,07
medián	11	11	9	0,06
„Off” időtartam (óra, átlag ± SD)	4,7 ± 1,1	4,8 ± 1,3	4,7 ± 1,0	ns
Dyskinesia				
Időtartam (óra, átlag ± SD)	2,9 ± 0,8	3,1 ± 0,7	2,8 ± 0,8	0,02
n	85	38	47	
Dystonia				
Időtartam (óra, átlag ± SD)	1,8 ± 0,8	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,7	ns
n	27	12	15	
Hajnali akinesia (n, %)	114 (89,8)	48 (85,7)	66 (93,0)	ns
Megkésétt „on” (n, %)	80 (63,0)	36 (64,3)	44 (62,0)	ns
„No on” (n, %)	32 (25,2)	14 (25)	18 (25,4)	ns
„Sudden off” (n, %)	49 (38,6)	21 (37,5)	28 (39,5)	ns
„Freezing” jelenség (n, %)	77 (60,6)	34 (60,7)	43 (60,6)	ns
A Hoehn–Yahr-skála pontszáma				
„On” állapotban				
Medián	3	3	3	ns
Átlag	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,4	ns
„Off” állapotban				
Medián	4	4	4	ns
Átlag	4,4 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,5	ns
MMSE-pontszám (átlag ± SD)	25,8 ± 2,4	25,7 ± 0,5	25,9 ± 2,2	ns
Depresszió (n, %)	86 (67,7)	37 (66,1)	49 (69,0)	ns
Szorongás (n, %)	58 (45,7)	22 (39,3)	36 (50,7)	ns
Pszichózis (n, %)	16 (12,6)	5 (8,93)	11 (15,5)	ns
Levodopa:				
A kezelés időtartama (év)	10,8 ± 4,5	11,5 ± 4,7	10,2 ± 4,2	ns
Átlagadag (mg/nap)	821,5 ± 246,6	825,5 ± 241,1	818,3 ± 252,5	ns
Medián adag (mg/nap)	750	750	750	1
Átlagos adagolási frekvencia, ×/nap	5,1 ± 1,0	5,1 ± 1,0	5,1 ± 0,9	ns
Adagolási frekvencia, ×/nap, medián	5	5	5	ns
Dopaminagonista (n, %)	102 (80,3)	47 (83,9)	55 (77,5)	ns
Pramipexol (n; átlagadag mg)	38; 2,3 ± 0,6	21; 2,2 ± 0,7	17; 2,3 ± 0,5	ns
Ropinirol (n; átlagadag mg)	25; 14,1 ± 5,3	9; 18,2 ± 5,3	16; 11,8 ± 3,7	0,002
Rotigotin (n; átlagadag mg)	42; 7,9 ± 2,8	19; 7,8 ± 2,7	23; 8 ± 3,0	ns
MAO-B-gátló (n, %)	87 (68,5)	37 (66,1)	50 (70,4)	ns
COMT-gátló (n, %)	79 (62,2)	35 (62,5)	44 (62,0)	ns
Amantadin (n, %)	37 (29,1)	15 (26,8)	22 (31,0)	ns

COMT = catechol-O-metiltransferáz; LCIG = levodopa-karbidopa intestinalis gél; MAO-B = monoaminoxidáz-B; MMSE = Mini-Mentál Teszt; n = betegszám; ns = nem szignifikáns; PK = Parkinson-kór; SD = standard deviáció



1. ábra | A dyskinesisek időtartama az eszközös terápia elfogadásához kevesebb vagy több időt igénylő betegcsoportokban, $n = 85$

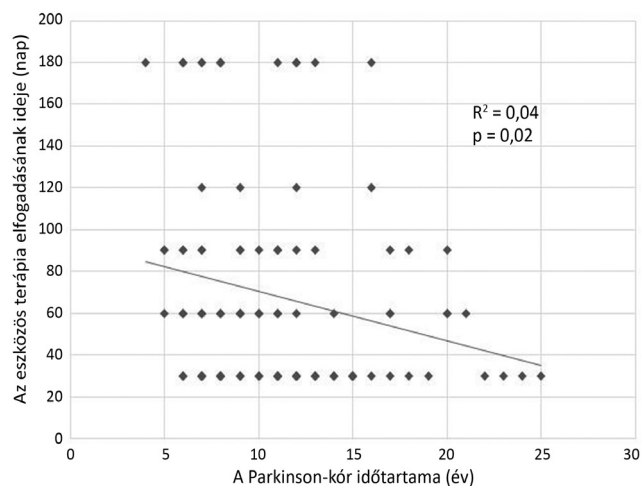
Nem találtunk különbséget a két csoport között a betegek kognitív állapotában, és bár a depresszió, a szorongás, a pszichózis gyakoribb volt abban a csoportban, amelynek 30 napnál több időre volt szüksége az eszközös terápia elfogadásához, a különbségek nem voltak statisztikailag szignifikánsak (1. táblázat).

Megbeszélés

Az előrehaladott Parkinson-kór megfelelő ellátása még a mozgászavarok kezelésében jártas neurológust is sokszor próbára teszi. Nehéz úgy alkalmazni az idevágó szakértői ajánlásokat, hogy a gyakorlatban már az előrehaladott Parkinson-kór kritériumai is nehezen illenek sok, egyértelműen előrehaladott állapotban levő beteg esetére. Ráadásul sem az ajánlások, sem a kezelésben bevált újabb módszerek nem érvényesíthetők mindig az általános ideggyógyász vagy a beteget követő családorvos tevékenységében. Talán ezzel is magyarázható az a megfigyelés, hogy az előrehaladott Parkinson-kóros betegek jelentős hányada megkésve vagy egyáltalán nem kerül az eszközös terápiára való alkalmasság kivizsgálására [4]. Mind a járóbeteg-rendelések neurológus szakorvosainak, mind a családorvosoknak fontos szerepük van a motoros és nem motoros komplikációk korai felismerésében, és a gyógyszerelés megfelelő hozzáigazításával hasznosítható maximálisan a LD-kezelés [10].

Az eszközös terápia elfogadásáig eltelt idő függvényében az előrehaladott Parkinson-kóros betegek jellegzetességeire utaló adatokat az irodalomban nem találunk. Saját anyagunkban az eszközös terápiát kevesebb mint egy hónap alatt elfogadó 56 beteg tulajdonképpen az „első pillanatban” döntött.

Vannak olyan vélemények, miszerint a LCIG-kezelést járóbeteg-rendelésen vagy akár telemedicina segítségével érdemes elkezdni [14, 15]. Ennek előnyei közé sorolhatjuk, hogy olyankor is alkalmazható, ha a kijelölt köz-



2. ábra | Az eszközös terápia elfogadásának ideje a Parkinson-kór időtartamának függvényében, $n = 120$

pont nagyon távol van, vagy egyéb okok miatt nehezen érhető el (például járvány lép fel). Hátránynak számít, hogy a beteg nem kerül személyes kapcsolatba a szakosodott munkacsoporttal, a próbaidő lerövidül, nincs lehetőség a napokig tartó folyamatos megfigyelésre és a kezelés első finomhangolására, az esetleges szövődmények gyors megoldására [16]. Saját megfigyeléseink szerint a kórházban tesztelt betegek 22%-ánál a LCIG-kezelést nem véglegesítették.

Az előrehaladott Parkinson-kór progressziója során az életminőséget jelentősen befolyásoló, nem motoros tünetek miatt a motoros komplikációk gyakran háttérbe szorulnak [4, 17]. Ebben a stádiumban általában gondozásra szorulnak a betegek: ezt az állapotot nevezzük késői Parkinson-kórnak, amikor a már lecsökkent LD-reszponzivitás mellett egy sor, többnyire nem motoros komplikáció (dementia, pszichózis, vegetatív zavarok, esések) kizárja az eszközös terápiát. A késői Parkinson-kór és az előrehaladott Parkinson-kór pontos elhatárolását, illetve az eszközös terápia bevezetésének optimális időpontját illetően csak szakértői ajánlásokra lehet hagyatkozni, a közeljövőben az irányelvek további pontosítása várható [4, 7].

2015 második felében jelent meg az a szakértői állásfoglalás, mely szerint ha az előrehaladott Parkinson-kóros betegnél a naponta 5-ször adagolt, kombinált LD-terápia („optimized medication”) ellenére napi 2 óra *off* állapot (gyógyszerhatás-rövidülés, az utolsó LD-adag klinikai hatékonyságának kimerülése) és/vagy 1 óra súlyos dyskinesis jelentkezik, megfontolandó az eszközös terápiás lehetőségek alkalmazása [6]. Ezt az „5-2-1 szabályt” későbbi közlemények tovább pontosították [18, 19]. Ez az ajánlás nagyrészt tükröződik a 2019-ben közzétett OBSERVE-PD tanulmányban (18 ország 128, mozgászavarok ellátásában jártas klinikáján kezelt 2615, előrehaladott Parkinson-kóros beteg keresztmetszeti vizsgálata) [20]. Mindazonáltal a mindennapos klinikai gyakorlat azt jelzi, hogy a végül eszközös terápiára kerü-

lő betegeknel a klinikai kép jelentősen súlyosabb. Régi-önk sajátosságait figyelembe véve az „5-2-1 szabálynak” az előrehaladott Parkinson-kóros betegek terápiahűsége szempontjából „gyenge láncszeme” a napi 5-szöri adagolás [9]. A gyakorlat azt bizonyítja, hogy a 4-nél gyakoribb adagolás a betegek jelentős hányadánál a ’compliance’ jelentős csökkenéséhez vezet. Másrészt nemritkán tapasztaljuk, hogy az adagolási frekvencia növelése nem jár jelentős klinikai javulással, vagy a dózisznövelésnek a súlyos mellékhatások szabnak határt [9, 10]. Jelen vizsgálatunkban 31 beteg (24,4%) kapott „csak” napi 4-szer LD-t (14 esetben volt dokumentálható próbálkozás az adagolási frekvencia növelésére, másik 9 esetben a mellékhatások miatt nem volt kivitelezhető a módosítás). A LCIG-el kezelt betegünknel az átlagos *off*-időtartam $4,7 \pm 1,1$ óra volt. Korábban közölt irodalmi adatok még ennél is súlyosabb klinikai képet sugallnak (6–7,5 óra) [21, 22]. Hasonló tendencia figyelhető meg a dyskinesisek esetében (85 betegünknel tapasztaltunk $2,9 \pm 0,8$ óra átlag-időtartamú dyskinesist). A klinikai döntéshozatalt és a szakértői ajánlások megfogalmazását egyaránt nehezíti, hogy az *off*-periódusok életminőségre gyakorolt hatásának felmérésekor az időtartamnál nagyobb jelentőségű az *off*-állapot súlyossága, illetve kiszámítható vagy éppenséggel kiszámíthatatlan jelentkezése (a LD-adagolástól független, hirtelen jelentkező, ún. *sudden off* vagy *random off*). Szintén nehéz definiálni a súlyos, zavaró dyskinesist (a klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy az enyhe/középsúlyos dyskinesisek kisebb mértékben zavarják a betegeket, mint a súlyos *off*-állapot). A klinikus gyakran tapasztalja, hogy a betegek igénylik a LD-adagok emelését, még ha ennek következtében súlyosbodnak is a dyskinesisek.

A motoros komplikációkat a rendelkezésre álló különböző gyógyszerterápiákkal – változó hatékonysággal ugyan, de – mérsékelni lehet. Az erre a célra alkalmas dopaminagonisták (DA-k), de különösen a harmadik generációs catechol-O-metiltransferáz (COMT)-gátló opikapon [23], illetve a monoaminoxidáz-B (MAO-B)-gátló és glutamátmodulátor szafinamid [24, 25] egyelőre nem férhető hozzá Európa minden országában (például Romániában, akárcsak Közép- és Kelet-Európa több országában; az utóbbi kettőt nem is törzskönyvezték) [10]. Az előrehaladott Parkinson-kórban gyakran károsodott gastrointestinalis motilitás (főleg a gastroparesis, mely a LD plazmaszintjének egyik legfontosabb destabilizáló tényezője) megkerülhető a LD inhalátoron (aeroszol formájában) való adagolásával, melynek gyors, *off*-állapotot javító hatását klinikai vizsgálatok és a mindennapos gyakorlat egyaránt igazolta [26]. Az egyre összetettebb kezelési sémák viszont – a gyakori gyógyszerkölcsonhatásokon és az antiparkinsonikumok amúgy is előnytelen mellékhatásprofilján túl – gyakran a terápiahűség romlásához vezethetnek. Ezt még fokozhatja az előrehaladott Parkinson-kórban gyakori kognitív hanyatlás, egy segítőkész hozzátartozó hiánya vagy az intézményes keretek között történő gondozás is [10, 27]. Ese-

tükben az ellátás megszervezésében a családorvosnak kiemelt szerepe van. Ilyen körülmények között paradox módon inkább a kezelés leegyszerűsítésére volna szükség.

A szakirodalomban kevés közlemény elemzi az előrehaladott Parkinson-kórban alkalmazott LD-kezelés sajátosságait (dózisok és adagolási frekvencia, illetve ezek felső határai). Gyakorlati szempontból további hátrány, hogy számos cikkben dózisillesztést közölnek (levodopa-equivalent dose, LED és levodopa-equivalent daily dose, LEDD), melyekből nehézkes a LD-adagokra következtetni [9, 10]. Az eszközös terápia bevezetése előtti utolsó LD-kezelés átlagadagja 884 mg-tól 1077 mg-ig [21, 22, 28–30], illetve 1152 mg-tól 1485 mg-ig (LEDD) terjedt [31, 32]. Ezen értékekhez viszonyítva, klinikánk első hatéves gyakorlatában, a LCIG-terápia megkezdése előtti LD-átlagadag $758,8 \pm 250,6$ mg volt [9, 10]. Mostani elemzésünk szerint ez az érték $821,5 \pm 246,6$ mg-ra nőtt, naponta átlagosan 5-ször adagolva, ami viszont még mindig az irodalomban fellelhető „szórás” alsó határán található. Több magyarázatunk is van arra nézve, hogy az általunk vizsgált anyagban továbbra is alacsony a LD-átlagadag. Egyrészt a vizsgált 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 a kombinált terápia elemzésekor kiderült, hogy mind a DA-k alkalmazási aránya (80,3%, három esetben két DA kombinációjára is sor került), mind a COMT-gátlók (62,2%), illetve a MAO-B-gátlók (68,5%) alkalmazási aránya magasabb a saját anyagban, mint az irodalomban talált értékek [9, 10]. Említésre méltó, hogy a DA-k a hatékony terápiás intervallum felső harmadában kerültek alkalmazásra: pramipexol $2,3 \pm 0,6$ mg, ropinirol $14,1 \pm 5,3$ mg, illetve rotigotin $7,9 \pm 2,8$ mg (1. táblázat). Adataink szerint a ropinirol átlagadagja szignifikánsan nagyobb volt ($18,2 \pm 5,3$ mg vs. $11,8 \pm 3,7$ mg; $p = 0,002$) azon előrehaladott Parkinson-kóros betegek körében, akik hamarabb elfogadták az eszközös terápiát, de nem tartjuk értékelhetőnek ezt a különbséget az aránylag kis esetszám miatt. Az általunk vizsgált irodalomban nem találtunk hasonló adatokat, általában csak a DA-k alkalmazási arányát elemezték (igen/nem).

A LCIG-kezelés során azzal érünk el jelentős javulást, hogy a már említett gastroparesist „kiiktatva”, közvetlenül a felszívódás helyére, folyamatosan, egyénre szabott módon adagoljuk a LD-t. Ennek hatékonyságát célzott klinikai vizsgálatok és a már több mint egy évtizedes klinikai gyakorlat egyaránt bizonyította [21, 28–30, 33, 34].

A Parkinson-kóros betegek „gastrointestinalis profil”-ja fontos tényezője a kezelés megtervezésének [35]. Amíg a konzervatív terápia még hatásos, a tápcsatornát „megkerülő” módszerekkel – transzdermalis DA, LD-aeroszol, előre töltött apomorfinfecskendő (az utóbbi

kettő Romániában nem érhető el) – javítani lehetne a motoros fluktuációkat és késleltetni az eszközös terápia bevezetését.

Nem lehet eléggé hangsúlyozni a korai felvilágosítás jelentőségét előrehaladott Parkinson-kórban (betegnek és hozzátartozóknak egyenlő mértékben) az alkalmazható eszközös terápiás lehetőségekről. Mivel többé-kevésbé invazív beavatkozásokról van szó, a betegeknek időre van szükségük elfogadni az új terápiákat a megfelelő ismeretek birtokában. Valószínű folyamatos és érthető dilemma a betegek zöménél az invazív kezelési lehetőségekkel szembeni visszafogottság és késleltetési tendencia, pedig az utóbbi években egyre többen vélik úgy, hogy az előrehaladott Parkinson-kór „korábbi” stádiumaiban bevezetett eszközös terápia biztonságosabb, és jelentősebb, kiszámíthatóbb életminőség-javulást eredményez [36]. Hasonló következtetésre jutottunk két, nagyszámú beteget ellátó erdélyi központ (Temesvár: 90 beteg, Marosvásárhely: 114 beteg) adatainak elemzésekor, amikor a LCIG-terápia megszakításának okait vizsgáltuk. Eredményeink szerint azon betegeinknél, akiknél a LCIG-terápia valamilyen okból megszakadt, súlyosabb klinikai képet (motoros tünetek/komplikációk, illetve kognitív hanyatlás) és hosszabb kórtartamot találtunk a terápia bevezetésekor [16]. Tekintettel a Parkinson-kór természetes lefolyására, illetve a késői stádiumot meghatározó, főleg nem motoros tünetekre/komplikációkra (pszichózis, demencia, esések stb.), az eszközös terápia alkalmazásának/bevezetésének életkorhoz kötött korlátaira is tekintettel kell lenni (például a szakértők többsége nem alkalmazná a DBS-t depressziós, demens, 70 évnél idősebb betegnél) [6, 37, 38]. Az idejében meghozott döntéshozatalban nagy jelentőségű a családorvos, általános neurológus, mozgászavarokban jártas neurológus („movement disorder specialist”) együttműködése. A családorvosra – mint a beteget és annak családi körülményeit a legjobban ismerő orvosra (a beteget gyakran a szintén idős, esetleg beteg házastárs gondozza) – fontos szerep hárul mind a ’compliance’ követésében, mind a beteg ellátása/gondozása okozta „teher” súlyának felmérésében (a megfelelő időben alkalmazott eszközös terápia az életminőség javítása mellett számottevően megnyújthatja azt az időt, amíg az előrehaladott Parkinson-kóros beteg még a családban gondozható) [9].

Számos szerző szerint az előrehaladott Parkinson-kór a motoros komplikációk: gyógyszerhatás-rövidülés („wearing-off, end-of-dose deterioration”) és/vagy csúcspdózis-dyskinesisek jelentkezésétől számítandó [17]. Még ha ilyenkor a tünetek megfelelően uralhatók is a hagyományos kezelési módszerekkel, célszerű lehet ismertetni a betegekkel azokat az eszközös terápiákat, amelyekkel később is jelentősen javítható az életminőség [7].

Tanulmányunk erőssége, hogy aránylag nagy tapasztalattal és esetszámmal rendelkező központ adataiból nyertünk olyan eredményeket, melyek nagy valószínűséggel mind a romániai, mind a közép-kelet-európai vi-

szonyokat tükrözik. Ebben a régióban a betegek is és az előrehaladott Parkinson-kórt kezelő orvosok is hasonló körülmények között kell, hogy meghozzák a legjobb döntéseket a legmegfelelőbb időpontban, rugalmasan alkalmazkodva a mindenkori helyi körülményekhez és lehetőségekhez. Kiemelnénk továbbá, hogy korábbi tanulmányaink eredményei azt mutatták, hogy a központunk vonzáskörzetéből származó betegeknél a Parkinson-kór ellátásában alkalmazott kezelési stratégia megfelel az irodalomban észlelhető tendenciáknak [39–41].

Gyenge pontok: a retrospektív adatfeldolgozás nem tette lehetővé, hogy egyénenként célzott kérdésekkel mérjük fel az eszközös terápia elfogadásának pszichoszociális vetületeit. A gyógyszerírás és a betegekkel történő kapcsolattartás 30 napos időintervallumai miatt nem pontosíthattuk az elfogadáshoz szükséges időt napokban kifejezve, ami némileg torzíthatja az erre vonatkozó eredményeket. Közép- és kelet-európai viszonylatban ritkán teljesül az a feltétel, hogy mindhárom eszközös terápiás lehetőség akadályok nélkül rendelkezésre álljon. Romániában az apomorfininfúzió nincs törzskönyvezve, a DBS pedig csak elenyésző számú betegnél alkalmazható. Az igazolt hatású készítmények egy részének hiánya a fenti korlátokkal együtt jelentősen befolyásolja a beteg és a kezelőorvos döntéshozatalát.

Következtetés

Hamarabb fogadják el az eszközös terápiát azok az előrehaladott Parkinson-kóros betegek, akiknek hosszabb időtartamú a napi dyskinesisük, illetve régebbi a betegségük. Központunkban közvetlenül a LCIG-kezelés megkezdése előtt a LD adagolási frekvenciája megfelelő, a napi átlagadag viszont az irodalmi adatok alsó határán volt, míg az adjuváns terápiával való kombináció gyakoribb. Tapasztalataink szerint a klinikus mozgásköre beszűkülhet, ha korlátozott a hozzáférés a kiegészítő gyógyszerekhez, illetve az eszközös terápiákhoz. Ilyen körülmények között esetenként hamarabb sor kerülhet azokra a kezelési módokra, amelyek mind adminisztratív, mind technikai szempontból elérhetők a betegek számára. A terápiás irányelvek gyakorlatba ültetésekor ezért is kell figyelembe venni a helyi sajátosságokat. A hatékonyabb kezelés érdekében fontos, hogy a Parkinson-kór ellátásában részt vevő orvosok ne késlekedjenek a megfelelő központba irányítani előrehaladott stádiumba lépő betegeiket.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. J. A., Sz. Sz., C. V., O.-K. K.: Adatgyűjtés, elemzés, a közlemény szerkesztése, megírása. N. E., F. A., K. K.: Adatgyűjtés, elemzés,

a kézirat és az irodalom javítása. M. I., R. A., F. T., A. E.: Adatgyűjtés, elemzés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: Sz. J. A. tanácsadói/előadói tiszteletdíj: Abbvie, Boehringer-Ingelheim, GSK, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Teva, UCB. C. V.: Előadói tiszteletdíj: Abbvie. A többi szerzőnek nincsenek érdeklőségei.

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: 290–293.
- [2] 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.
- [3] Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: a guide for neuroscientists. *J Neurochem.* 2016; 139(Suppl 1): 325–337.
- [4] Pirtošek Z, Bajenaru O, Kovács N, et al. Update on the management of Parkinson's disease for general neurologists. *Parkinsons Dis.* 2020; 2020: 9131474.
- [5] 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]
- [6] 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.
- [7] Krüger R, Hilker R, Winkler C, et al. Advanced stages of PD: interventional therapies and related patient-centered care. *J Neural Transm.* 2016; 123: 31–43.
- [8] Aschermann Zs, Dibó Gy, Klivényi P, et al. Recommendation for treatment options in advanced Parkinson's disease. [Ajánlás a Parkinson-kór előrehaladott stádiumának kezeléséhez.] *Ideggyogy Szle.* 2016; 69: 367–372. [Hungarian]
- [9] Szász JA, Constantin VA, Orbán-Kis K, et al. Profile of patients with advanced Parkinson's disease suitable for device-aided therapies: retrospective data of a large cohort of Romanian patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 3187–3195.
- [10] Szász JA, Szatmári S, Constantin V, et al. Characteristics of levodopa treatment in advanced Parkinson's disease in the experiences of the neurology clinics of Târgu Mures, Romania. [Az orális levodopakezelés jellegzetességei előrehaladott Parkinson-kórban a marosvásárhelyi neurológiai klinikák tapasztalatában.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 662–669. [Hungarian]
- [11] Szász JA, 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. *Mov Disord.* 2018; 33: S171.
- [12] Szász JA, Constantin V, Orbán-Kis K, et al. Spectrum of motor complications in advanced Parkinson's disease: data from a large Romanian case series evaluated for suitability for device aided therapy. *Mov Disord.* 2019; 34(Suppl 2): Abstract 210. Available from: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/spectrum-of-motor-complications-in-advanced-parkinsons-disease-data-from-a-large-romanian-case-series-evaluated-for-suitability-for-device-aided-therapy/> [accessed: April 15, 2021].
- [13] Szász JA, Constantin V, Orbán-Kis K, et al. Dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: data from a large cohort of Romanian patients. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9: 128.
- [14] Willows T, Dizdar N, Nyholm D, et al. Initiation of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion using telemedicine (video communication system) facilitates efficient and well-accepted home titration in patients with advanced Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7: 719–728.
- [15] Amjad F, Bhatti D, Davis T, et al. Current practices for outpatient initiation of levodopa-carbidopa intestinal gel for management of advanced Parkinson's disease in the United States. *Adv Ther.* 2019; 36: 2233–2246.
- [16] Constantin VA, Szász JA, Orbán-Kis K, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel infusion therapy discontinuation: a ten-year retrospective analysis of 204 treated patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020; 16: 1835–1844.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Fasano A, Fung VS, Lopiano L, et al. Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients. *BMC Neurol.* 2019; 19: 50.
- [21] 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. [Erratum: *Lancet Neurol.* 2014; 13: 240.]
- [22] 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.
- [23] Fabbri M, Ferreira JJ, Lees A, et al. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: a review of a new licensed medicine. *Mov Disord.* 2018; 33: 1528–1539.
- [24] Borgohain R, Szász 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.
- [25] Borgohain R, Szász 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.
- [26] Patel AB, Jimenez-Shahed J. Profile of inhaled levodopa and its potential in the treatment of Parkinson's disease: evidence to date. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018; 14: 2955–2964.
- [27] 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]
- [28] 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.
- [29] Juhász A, Aschermann Z, 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.
- [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] Dafşari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, et al. EuroInf 2: subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019; 34: 353–365.
- [33] Kovács N, Aschermann Z, Ács P, et al. The impact of levodopa-carbidopa intestinal gel on health-related quality of life in Parkinson's disease. [Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés hatása az életminőségre.] *Ideggyogy Szle.* 2014; 67: 245–250. [Hungarian]
- [34] Szász J, Simu M, Perju-Dumbrava L, et al. Efficacy, safety and patient's quality of life of long-term treatment with levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease in Romania: results from GLORIA observational study. *Rom J Neurol.* 2020; 19: 27–35.
- [35] Szász JA, Szatmári S, Constantin V, et al. The importance of evaluation of gastrointestinal symptoms in advanced Parkinson's disease. [A gastrointestinal panaszok felmérésének jelentősége előrehaladott Parkinson-kórban.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1681–1687. [Hungarian]
- [36] Regidor I, Santos-García D, Catalán MJ, et al. Impact of disease duration in effectiveness of treatment with levodopa-carbidopa intestinal gel and factors leading to discontinuation. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9: 173–182.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Szász JA, Constantin V, Fazakas P, 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]
- [40] Szász JA, Orbán-Kis K, Constantin VA, et al. Therapeutic strategies in the early stages of Parkinson's disease: a cross-sectional evaluation of 15 years' experience with a large cohort of Romanian patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 831–838.
- [41] Szász JA, Constantin V, Mihály I, et al. Dopamine agonists in Parkinson's disease therapy – 15 years of experience of the neurological clinics from Tirgu Mures. A cross-sectional study. [A dopaminagonisták jelentősége a Parkinson-kór kezelésében a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák 15 éves gyakorlatában – keresztmetszeti vizsgálat.] *Ideggyogy Szle.* 2019; 72: 187–193. [Hungarian]

(Szatmári Szabolcs dr.,
540136 *Marosvásárhely*, Ghe Marinescu u. 50.,
Románia
e-mail: szabolcs.szatmari@gmail.com)

„*Ni gradus servetur, nulli tutus est summus locus.*”
(Ha nem vigyázod lépteid, magas helyen biztonságban nem lehetsz.)