

Levodopa/carbidopa intesztinális gél alkalmazása előrehaladott Parkinson-kórban

TÓTH ADRIÁN¹, NAGY HELGA^{1,2}, WACHA JUDIT³, BERCZKI DÁNIEL¹ ÉS TAKÁTS ANNAMÁRIA¹

¹ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest

² Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Budapest

³ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Sebészeti Klinika, Budapest

A Parkinson-kór a második leggyakoribb degeneratív idegrendszeri betegség a világon. A kezelés aranystandardja évtizedek után is a levodopa, melynek krónikus alkalmazása után a betegek nagy százalékában motoros szövödmények alakulnak ki. A motoros komplikációk megjelenésétől előrehaladott Parkinson-kórról beszélünk. Az előrehaladott Parkinson-kór klinikai képét ezek a szövödmények uralják: a motoros és nem motoros fluktuáció, illetve a zavaró diszkinéziák. A folyamatos dopaminerg stimuláció biztosítása csökkentheti e szövödmények kialakulását. Előrehaladott Parkinson-kórban a levodopa még hatékony, ez képezi az alapját az úgynevezett előrehaladott, vagy műszeres kezelési módszereknek. Három előrehaladott terápiás lehetőség áll rendelkezésünkre: az apomorfinpumpa, a mély agyi stimuláció és a levodopa/carbidopa intesztinális gél. Az utóbbi kezelés esetében a levodopa tartalmú gél közvetlenül a jejunumba, a felszívódás helyére kerül, melyet egy speciális pumpa adagol percután endoszkópos gasztrosztómán/jejunosztómán keresztül. A kezelés nagy előnye, hogy monoterápiaként alkalmazható, tesztelhető, személyre szabottan állítható és reverzibilis. Számos klinikai vizsgálat bizonyította, hogy ez a terápia hosszú távon alkalmazható, jelentősen javítja a betegek életminőségét és sikeresen csökkenti, vagy megszünteti a motoros fluktuációt, illetve a diszkinéziát.

(Neuropsychopharmacol Hung 2015; 17(4):191–196)

Kulcsszavak: előrehaladott Parkinson-kór, motoros és nem motoros fluktuáció, diszkinézia, folyamatos dopaminerg stimuláció, előrehaladott kezelés, levodopa/carbidopa intesztinális gél

A Parkinson-kór a második leggyakoribb degeneratív idegrendszeri betegség, amelyben a substantia nigra pars compacta dopaminerg neuronjai fokozatosan pusztulnak. A neuron pusztulás következtében dopamin hiány alakul ki a striátumban, amely végül a betegség fő motoros tüneteinek vezet (Olanow, 2014). A levodopa kezelés az aranystandard, hiszen a mai napig a leghatásosabban tudja javítani a Parkinson-kór kardinális tüneteit. A tartós, több éves levodopa kezelést követően a levodopa terápiás ablaka folyamatosan szűkül, tehát egyre keskenyebb az a plazmaszint, ami jó mozgásteljesítményt biztosít. Legalább öt év levodopa terápia után a betegek több mint ötven százalékában gyógyszer okozta szövödmények alakulnak ki, mint például a motoros és nem motoros fluktuáció, illetve a diszkinézia (Takáts et al., 2013; Pickut et al., 2014). A motoros fluktuáció két fő komponense a levodopa hatás alatti kedvező

mozgásteljesítmény („on” idő), valamint a gyógyszerhatás elmúlása és a klasszikus parkinsonos tünetek előtérbe kerülése („off” idő). A diszkinézia akaratlan túlmozgást jelent, általában „on”-ban jelentkezik. A levodopa dózisának emelése csökkentheti az „off” időt, de könnyebben diszkinéziához vezethet, ellenben a levodopa dózisának csökkentése mérsékelheti az akaratlan túlmozgás mértékét, de ronthatja az „off” időt (Olanow et al., 2014). Ezen jelenségek a levodopa kezelés hátrányát jelentik, de ma már tudjuk, hogy a levodopa nem toxikus, nincsen hozzászokás a kezeléshez, illetve a gyógyszer sem veszti el a hatékonyságát, a fokozatosan növekvő dózissal pedig a betegség progressziója miatt van szükség (Fahn, 1996; Agid, 1998; Takáts et al., 2013). A szövödmények jól korrelálnak a levodopa plazmakoncentrációjával, ami a levodopa farmakokinetikájával magyarázható. A levodopa felezési ideje rövid (60-

90 perc), ezáltal hamar alakulnak ki plazmacsúcsok és -mélypontok a gyógyszer bevitelét követően (Nutt et al., 1994; Hardoff et al., 2001; Takáts et al., 2013). Ez az intermittáló, pulzatív hatás károsan befolyásolja a dopamin receptorok működését, genetikai és molekuláris átalakulások történnek a striatális neuronokban, megváltozik a receptorok sűrűsége és érzékenysége, illetve idővel kimerülnek a dopaminhiányt kompenzáló mechanizmusok (dopaminfelszabadulás, -tárolás, -transzport és reuptake), mely a szinaptikus aktivitás zavarához, majd összességében a motoros fluktuációhoz és diszkinéziához vezet (Nyholm et al., 2003; Olanow et al., 2006; Nyholm, 2007; Cenci et al., 2011). A fenti jelenségekhez hozzájárul még, hogy a Parkinson-betegekben csökken a gastrointesztinális rendszer motilitása (késleltetett gyomorürülés), és a táplálékban található aminosavak felszívódásukkor kompetitív módon versengenek a levodopával, ami szintén kedvezőtlenül befolyásolja annak hasznosulását (Takáts et al., 2013; Olanow et al., 2014). A motoros fluktuáció kialakulásában szerepe van a beteg életkorának a betegség kezdetekor (fiatal), a betegség klinikai altípusának (akinetikus-rigid), a beteg nemének (női nem) és a levodopa adagjának (nagyobb dózis) (Takáts et al., 2013).

A wearing off (gyógyszerhatás rövidülés) és a motoros szövődmények (fluktuációk) megjelenésétől előrehaladott Parkinson-kórról beszélünk. A betegség e stádiumában a klinikai képet a zavaró diszkinézia, illetve a motoros és nem motoros fluktuáció határozza meg (Fox et al., 2011; Takáts et al., 2013).

Fiziológiás körülmények között a striatális dopaminreceptorokat állandó és folyamatos dopamin hatás éri (dopaminfürdőben vannak), és ezt a hatást a jelenlegi per os készítményekkel nem tudjuk biztosítani. A kialakult motoros fluktuációt nagyon nehéz kontrollálni. A terápiás cél a fiziológiás viszonyokat jobban megközelítő állapot megteremtése, az úgynevezett folyamatos dopaminerg stimuláció (continuous dopaminergic stimulation, CDS) biztosítása (Aschermann et al., 2013). A striatális dopaminreceptorok folyamatos stimulációját biztosító dopaminerg hatóanyagok késleltethetik a levodopával kapcsolatos motoros szövődmények megjelenését és csökkenthetik a motoros komplikációk gyakoriságának a kockázatát (Olanow et al., 2006).

A klinikai gyakorlatban több készítmény áll rendelkezésünkre az egyenletesebb gyógyszer szint biztosítására. Az egyik ilyen csoport a lassú, vagy elhúzódozó felszívódású készítmények: a hosszú hatású dopaminagonisták [controlled release (CR)], a tapaszformájú készítmények, valamint a COMT-inhibitorok, melyek

javítják a levodopa biohasznosulását, de a súlyos motoros fluktuáció megszüntetésére nem váltak be (Varanese et al., 2011; Ossig & Reichmann, 2013). Előrehaladott Parkinson-kórban a levodopa még hatékony, és ez az egyik feltétele az úgynevezett device-aided, műszeres, vagy előrehaladott kezelési módszereknek. Jelenleg három ilyen kezelési mód áll a rendelkezésünkre: az apomorfinpumpa, a levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG), és a mély agyi stimuláció (DBS), melyek a betegség előrehaladott stádiumában is jelentősen képesek javítani a betegek életminőségét (Antonini et al., 2008; Honig et al., 2009; Gerschanik & Jenner, 2012). Hangsúlyozni kell, hogy ezen terápiák nem gyógyítják meg a betegséget, csupán a korábbi legjobb gyógyszeres állapot érhető el velük (Takáts et al., 2013). Számos klinikai vizsgálat bizonyította, hogy az előrehaladott kezelési módszerek egyenletes mozgásteljesítményt biztosítanak, átlagosan 82%-kal csökkenthetik az „off” időt, 30-90%-kal redukálhatják, vagy megszüntethetik a zavaró diszkinéziát, 80-100%-kal növelhetik az „on” időt, valamint javíthatják a nem motoros tüneteket is (Antonini & Odin, 2009; Clarke et al., 2009; Neville et al., 2012; Nyholm et al., 2012; Johansson & Nyholm, 2012; Volkamann et al., 2013; Antonini et al., 2013; Olanow et al., 2014; Antonini et al., 2015). Az eszközös terápiák alkalmazási feltétele, hogy a levodopa még hatékony legyen és a hagyományos per os, vagy transzdermális gyógyszeres kombinációktól nem várható a beteg életminőségének a további javulása (Fernandez & Odin, 2011; Abbruzzese et al., 2012). Az apomorfinpumpa Magyarországon nem érhető el, ellentétben a másik két kezelési lehetőséggel. Hazánkban a DBS 2001 óta, az LCIG terápia pedig 2011 óta alkalmazható társadalombiztosítási támogatással (Fehér et al., 2010; Tamás et al., 2013; Takáts et al., 2013).

Korábban több kísérlet is történt a levodopa folyamatos adagolását illetően. Már 1975-ben intravénás levodopa infúzió adásával próbálkoztak hét előrehaladott Parkinson-kóros betegnél, mely stabil plazma levodopa koncentrációt eredményezett és megszüntette a motoros fluktuációt (Shoulson et al., 1975). 1986-ban három motoros fluktuációban szenvedő beteg esetében a folyamatos duodenális levodopa infúzió adagolását kísérelték meg nazoduodenális szondán keresztül, mely csökkentette a motoros fluktuáció mértékét (Kurlan et al., 1986). Maga az alapötlet mindkét esetben mérföldkönek számított, és azt a következtetést engedte levonni, hogy a folyamatos levodopa adagolás alkalmas lehet a motoros fluktuáció hosszú távú kezelésére, de gyakorlati

megfontolásokból a klinikumban egyik módszer sem tudott elterjedni. A levodopa vízdékonysága rossz, így gyógyszer-technológiailag igen nagy jelentőségű volt, hogy 1993-ban Sten-Magnus Aquilonius és csoportja a levodopát elő tudta állítani gél formában, ami az egyik alappillére az LCIG terápiának (Bredberg et al., 1993). Az orvoslás történelmében a csövön keresztüli táplálásról már az ókori Egyiptomból és Görögországból is ismertek feljegyzések, majd 1790-ban írtak először a gumicsövön keresztüli gyomortáplálásról, később az első sikeres gasztrosztómiai műtétet is elvégezték (1876), melyet az első jejunális csövön keresztüli táplálás követett (1910) és végül 1980-ban végrehajtották az első sikeres PEG műtétet is (Chernoff, 2006; Cresci & Mellinger, 2006). Elméleti megfontolások alapján, ha az enterális szondákon keresztül a táplálás lehetséges, akkor ugyanezen az úton gyógyszereket is be lehet juttatni. Ezt az elvet használja ki az LCIG kezelés.

LCIG terápia során a jejunumba, közvetlenül a felszívódás helyére kerül a félfolyékony levodopa gél egy PEG-PEJ rendszeren (hasfalon és gyomron keresztül haladó vékony műanyag „csőrendszer”) keresztül, melyet egy speciális pumpa adagol. Azáltal, hogy a jejunális szonda a vékonybélben végződik, a levodopa felszívódását nem befolyásolja a gyomor motilitása (gyomorteltség, gyomorürülés), illetve kevésbé befolyásolja a táplálék aminosavtartalma, így kiküszöbölhető a késői (late) „on”, valamint nem fordul elő, hogy elmarad a gyógyszerhatás („no on”). A gél egy 100 ml-es kazettában található, melyben 2000 mg levodopa, 500 mg carbidopa és segédanyagként karmellóz-nátrium és tisztított víz van. Ha a gyógyszer nem gél állapotú, hanem folyadék lenne, akkor a kazetta űrtartalma három liter volna. A kazettákat hűtőben kell tárolni (2°C–8°C) és bontatlanul tizenöt hétig is elállnak. A kazetták tartalma fényérzékeny, felbontás után fel kell őket használni, melyek egyszer használatosak és tizenhat órán keresztül biztosan stabilak (gyakorlatban tovább is). A pumpa programozható, így lehetővé teszi a gyógyszer folyamatos és egyenletes adagolását az aktuális igényeket figyelembe véve, teljesen személyre szabottan. A pumpán három fő adagolási mód található. Az egyik a reggeli adag, melynek célja a terápiás dózis gyors elérése (10-30 perc). A következő a folyamatos adag, melynek funkciója az egyenletes plazma koncentráció biztosítása, melyet a reggeli adag elért. A harmadik mód az extra adag, melyet a beteg akkor használhat, ha hipokinetikussá válna a nap folyamán, illetve megterhelőbb fizikai, vagy szellemi munka végzésekor. A pumpa paramétereit a beteg

korábbi antiparkinson gyógyszerei alapján állítjuk be levodopa ekvivalens dózisuknak megfelelően. Nagyon fontos a megfelelő beteg kiválasztása a terápiára, melyet a „megfelelő betegnek, a megfelelő időben, a megfelelő terápiát”-elv alapján kell végezni (Takáts et al., 2013).

A kezelés leiratában szerepel számos kontraindikáció: levodopával, carbidopával, vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, szűk zugú glaukóma, súlyos szívelégtelenség, súlyos kardiális aritmiák, akut stroke, párhuzamosan szedett nem-szelektív MAO-gátlók és szelektív MAO-A-gátlók, olyan állapotok, melyekben adrenerg szerek alkalmazása ellenjavallt (phaeochromocytoma, hipertireózis, Cushing-szindróma), valamint gyanús, diagnosztizálatlan bőrléziók, vagy melanóma az anamnézisben.

Új beteg beállításakor a kezelésnek két fő szakasza van: az első a tesztelési, nazointesztinális fázis, a második pedig a gasztrointesztinális fázis. A tesztelési fázis a nazojejunális szonda behelyezésével kezdődik, melyet gasztroenterológus, vagy sebész végez általában endoszkópos (gasztroszkópia) módszerrel, de ismert a fluoroszkópiás kontroll és a passzív módszer (perisztaltika által) is. A szonda helyzetét röntgen kontrollal határozzák meg. Ha a szonda jó pozícióban van, a pumpa megfelelő beállítását követően kezdődhet a tesztelés, melyben ellenőrizhető, hogy alkalmas-e a terápia, valamint további finomhangolást lehet végezni a megfelelőbb mozgáskészség elérése érdekében. Nemcsak orvosi szempontból fontos a tesztelés, hanem a beteg szempontjából is. A betegnek lehetősége van néhány napig kipróbálni a pumpát, így tud mérlegelni, hogy el tudja-e képzelni az életét ezzel a szerkezettel az oldalán. A tesztelési fázis végén a szondát eltávolítják és sikeres esetben a betegnek méltányossági kérelmet kell benyújtania az OEP felé. Miután a beteg megkapta a hivatalos engedélyt, kezdetét veheti a gasztrointesztinális fázis. Gasztroenterológus vagy sebész alakítja ki a PEG-PEJ rendszert lokális érzéstelenítésben, profilaktikus antibiotikum adása mellett. A beavatkozás körülbelül fél órát vesz igénybe. Ezután elindítható a pumpa a teszteléskor beállított értékekkel, melyen továbbra is lehet változtatni a beteg mozgásteljesítményétől és igényétől függően. Ebben a fázisban történik a betegedukáció: a beteg elsajátítja a pumpa használatát, a gasztrosztóma gondozását, a kezeléssel kapcsolatos reggeli és esti rutin feladatokat. A pumpa könnyebb és kényelmesebb viseléséhez számos hordozó és kiegészítő eszköz áll a beteg rendelkezésére (nyakba akasztható táská, övtáska, mellény, női

táska). Rendkívül fontos az utógondozás, melyben állandó telefonos konzultációs lehetőség, szakképzett, az LCIG terápiában járatos nővérhálózat és állandó orvosi (neurológus, sebész, gasztroenterológus) kontroll áll rendelkezésre. Mint minden orvosi és sebészeti beavatkozásnál, itt is előfordulhatnak mellékhatások, illetve szövődmények, melyek négy fő csoportba oszthatók: 1. sebészeti beavatkozáshoz köthető (lokális fájdalom, peritonitisz, más belső szerv perforációja), 2. sztomával kapcsolatos (lokális gyulladások, fertőzések, váladékozás, krónikus gyulladás, sarjszövet), 3. PEG-PEJ szondarendszerrel és csatlakozó rendszerrel kapcsolatos (jejunális szonda megtörése, csomóképződés, elzáródás, jejunális szonda visszacsúszása a gyomorba, jejunális szonda kicsúszása a csatlakozó rendszerből, csatlakozók elhasználódása), 4. pumpával kapcsolatos (riasztások, technikai probléma) problémák. A nemkívánatos hatások többsége enyhe, vagy közepes súlyosságú, általában az első két hét során jelentkeznek és jól kezelhető (Olanow et al., 2014). Az LCIG terápia nagy előnye, hogy monoterápiaként alkalmazható, tesztelhető, személyre szabottan állítható és bármikor megszüntethető, reverzibilis.

Összességében elmondható, hogy a PEG-PEJ rendszer alkalmas az LCIG terápia megvalósítására, és az intesztinális levodopa gél infúzió sikeresen tudja kezelni az előrehaladott Parkinson-kór motoros és nem motoros komplikációit (Olanow et al., 2014).

PÁLYÁZATI TÁMOGATÁS: KTIA-NAP-13-1-2013-0001

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CDS	continuous dopaminergic stimulation
COMT	katekol-O-metiltranszferáz
CR	controlled release
DBS	deep brain stimulation
LCIG	levodopa/carbidopa intesztinális gél
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
PEG	perkután endoszkópos gasztrosztóma
PEJ	perkután endoszkópos jejunosztóma

LEVELEZŐ SZERZŐ: Dr. Tóth Adrián, Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, 1083 Budapest, Balassa u. 6. Tel.: +36 20 6663357
E-mail: toth.adrian@med.semmelweis-univ.hu

IRODALOM

1. Abbruzzese G, Barone P, Bonuccelli U, Lopiano L, Antonini A. (2012) Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection. *Funct Neurol*, 27:147-54.
2. Agid Y. (1998) Levodopa: is toxicity a myth? *Neurology*, 50:858-63.
3. Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaias IU, Manfredi L, Pacchetti C, Zibetti M, Natuzzi F, Lopiano L, Nappi G, Pezzoli G. (2008) Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 5:244-6.
4. Antonini A, Odin P, Opiano L, Tomantschger V, Pacchetti C, Pickut B, Gasser UE, Calandrella D, Mancini F, Zibetti M, Minafra B, Bertaina I, De Deyn P, Cras C, Wolf E, Spielberger S, Poewe W. (2013) Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. *J Neural Transm (Vienna)*, 120(11):1553-8.
5. Antonini A, Odin P. (2009) Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 4:S97-100.
6. Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W; GLORIA study investigators and coordinators. (2015) Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord*, 21(3):231-5.
7. Aschermann Zs, Kovács N, Komoly S. (2013) Continuous dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: Possibilities in 2013. *Ideggyogy Sz*, 66:209-10.
8. Bredberg E, Nilsson D, Johansson K, Aquilonius SM, Johnels B, Nyström C, Paalzow L. (1993) Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol*, 45(2):117-22.
9. Cenci MA, Ohlin KE, Odin P. (2011) Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 10:670-84.
10. Chernoff R. (2006) An overview of tube feeding: from ancient times to the future. *Nutr Clin Pract*, 21(4):408-10.
11. Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. (2009) Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(10):728-41.
12. Cresci G, Mellinger J. (2006) The history of nonsurgical enteral tube feeding access. *Nutr Clin Pract*, 21(5):522-8.
13. Fahn S. (1996) Is levodopa toxic? *Neurology*, 47:184-95.
14. Fehér G, Balázs I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Zs, Balázs É, Nagy F, Kovács N. (2010) Analysis of antiparkinsonian drug reduction after bilateral subthalamic deep brain stimulation. *Ideggyogy Sz*, 63(9-10):314-9.
15. Fernandez HH, Odin P. (2011) Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin*, 27:907-19.
16. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. (2011) The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26:S2-41.
17. Gershanik O, Jenner P. (2012) Moving from continuous dopaminergic stimulation to continuous drug delivery in the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 19:1502-8.
18. Hardoff R, Sula M, Tamir A, Soil A, Front A, Badarna S, Honigman S, Giladi N. (2001) Gastric emptying time and gastric motility in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 16:1041-47.

19. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, Fox K, Mancini F, Canesi M, Odin P, Chaudhuri KR. (2009) Intraejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord*, 24:1468-74.
20. Johansson A, Nyholm D. (2012) Continuous delivery of energy or L-dopa: Identifying advantages and limitations of DBS and levodopa-carbidopa intestinal gel in the absence of head-to-head comparisons. *Basal Ganglia*, 2:221-6.
21. Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, Rivera-Calimlim L, Clarke A, Shoulson I. (1986) Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations. *Ann Neurol*, 20(2):262-5.
22. Neville AM, Parsons RW, Askmark H, Nyholm D. (2012) Treatment of advanced Parkinson's disease with levodopa/carbidopa intestinal gel is associated with improvements in Hoehn and Yahr stage. *Parkinsonism Relat Disord*, 18(5):686-7.
23. Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, Stone CK, Berggren K, Carter JH, Gancher ST, Hammerstad JP, Gordin A. (1994) Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology*, 44:913-19.
24. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, Aquilonius SM. (2003) Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol*, 26:156-63.
25. Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. (2012) Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 19(8):1079-85.
26. Nyholm D. (2007) The rationale for continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13:S13-17.
27. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A. (2014) Continuous intraejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*, 13(2):141-9.
28. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. (2006) Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol*, 5:677-87.
29. Ossig C, Reichmann H. (2013) Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage. *J Neural Transm (Vienna)*, 120:523-9.
30. Pickut BA, van der Linden C, Dethy S, Van De Maele H, de Beyl DZ. (2014) Intestinal levodopa infusion: the Belgian experience. *Neurol Sci*, 35(6):861-6.
31. Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. (1975) On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology*, 25(12):1144-8.
32. Takáts A, Nagy H, Radics P, Tóth A, Tamás G. (2013) Treatment possibilities in advanced Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz*, 66(11-12):365-71.
33. Tamás G, Takáts A, Radics P, Rózsa I, Csibri É, Rudas G, Golopencza P, Entz L, Fabó D, Eröss L. (2013) Efficacy of deep brain stimulation in our patients with Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz*, 66(3-4):115-20.
34. Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, Di Rocco A. (2011) Treatment of advanced Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2010:480260.
35. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, Deuschl G, Eggert K, Houeto JL, Kulisevsky J, Nyholm D, Odin P, Østergaard K, Poewe W, Pollak P, Rabey JM, Rascol O, Ruzicka E, Samuel M, Speelman H, Sydow O, Valldeoriola F, van der Linden C, Oertel W. (2013) Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol*, 260(11):2701-14.

Application of levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disorder around the world. Levodopa has remained the "gold standard" of the therapy even several decades after its introduction. Chronic levodopa treatment is associated with the development of motor complications in most patients. Advanced Parkinson's disease is characterized by these complications: motor and non-motor fluctuation and disturbing dyskinesia. Continuous dopaminergic stimulation might reduce these complications. In advanced Parkinson's disease levodopa is still effective. In the treatment of this stage there are several advanced or device-aided therapies: apomorphine pump, deep brain stimulation and levodopa/carbidopa intestinal gel. Levodopa/carbidopa intestinal gel is an aqueous gel that can be delivered to the jejunum via a percutaneous gastrojejunostomy tube which is connected to an infusion pump dosing the levodopa gel continuously to the place of absorption. Levodopa/carbidopa gel infusion can be used as monotherapy, can be tested, can be used individually and this therapy is reversible. Several clinical trials demonstrated that levodopa/carbidopa intestinal gel therapy is of long-term benefit, improves the quality of life of the patients and can reduce motor fluctuation and dyskinesia.

Keywords: advanced Parkinson's disease, motor and non-motor fluctuation, dyskinesia, continuous dopaminergic stimulation, advanced therapy, levodopa/carbidopa intestinal gel