

AJÁNLÁS A PARKINSON-KÓR ELŐREHALADOTT STÁDIUMÁNAK KEZELÉSÉHEZ

ASCHERMANN Zsuzsanna, DIBÓ György, KLIVÉNYI Péter, KOVÁCS Norbert, KOVÁCS Tibor, TAKÁTS Annamária, TAMÁS Gertrúd, VARANNAI Lajos

Magyar Tudományos Parkinson Társaság, Budapest



Hungarian |

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0367> |

www.elitmed.hu

RECOMMENDATION FOR TREATMENT OPTIONS IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE

Aschermann Zs, MD; Dibó Gy, MD; Klivényi P, MD; Kovács N, MD; Kovács T, MD; Takáts A, MD; Tamás G, MD; Varannai L MD

Ideggogy Sz 2016;69(11–12):367–372.

A Parkinson-kór előrehaladott stádiumának kezelése komoly kihívást jelent mind az orvos, mind a hozzátartozók számára. Az utóbbi évtizedekben az eszközös terápiák térhódításával a kezelés jelentősen specializálódott. A jelen összeállítás célja, hogy az előrehaladott stádium kezelésével kapcsolatos nemzetközi adatokat és ajánlásokat a magyarországi ellátásra adaptálják és ajánlásokat fogalmazzanak meg a napi gyakorlat számára.

Kulcsszavak: Parkinson-kór, előrehaladott stádium, mély agyi stimuláció, jejunalis levodopaadagolás, betegkiválasztás

The treatment of advanced Parkinson's disease is challenging for both physicians and caregivers. The device-aided therapies need expertise and dedicated hospital centers. In this summary we have concluded the available data and recommendation for the treatment options in advanced Parkinson's disease and adopt them to the daily care in Hungary.

Keywords: Parkinson's disease, advanced stage, deep brain stimulation, levodopa-carbidopa intestinal gel, patient selection

Levelező szerző (correspondent): Dr. KLIVÉNYI Péter, Magyar Tudományos Parkinson Társaság; 1083 Budapest Balassa u. 6. E-mail: klivenyi.peter@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2016. október 28. Elfogadva: 2016. november 2.

A Parkinson-kór előrehaladott stádiumának definíciója

Erről a stádiumról akkor beszélhetünk, ha a beteg motoros vagy nem motoros tüneteiben fluktuációt

tapasztal, amelyek során jó és rossz időszakok váltják egymást, és ez hagyományos, orális gyógyszeres kezeléssel nem szüntethető meg. Ebben a stádiumban gyakoribbá válnak az orális levodopára rosszul vagy egyáltalán nem reagáló motoros tüne-

tek (járászavar, tartási instabilitás, nyelészavar), illetve nem motoros tünetek (dementia, vegetatív zavar, pszichiátriai tünetek).

AZ ELŐREHALADOTT STÁDIUM KIALAKULÁSÁNAK RIZIKÓFAKTORAI

- Életkor: 50–60 év között a betegség progressziója gyorsul.
- Betegségtartam: hosszabb betegségtartam nagyobb rizikót hordoz.
- Axiális tünetek megjelenése esetén gyorsabb progresszió várható.
- A szaglászavar súlyossága korrelál a kognitív deficittel és a hallucinációk megjelenésével.
- REM-alvászavar preszimptomás markere a betegségnek és jelenléte esetén súlyosabb kórlefolyás várható.
- Hallucinációk és deluzív tünetek megjelenése rosszabb prognózist, magasabb mortalitást és fokozott demenciakockázatot jelentenek.
- Impulzuskontroll-zavar megjelenése súlyosabb dyskinesissel jár együtt.

A későbbi prognózis szempontjából két klinikai fenotípus észlelhető

1. 60 év feletti életkor a betegség kezdetekor:
 - a. általában akinetikus-rigid tünettan
 - b. gyorsabb progresszió
 - c. kifejezettebb hanyatlás a motoros funkciókban
 - d. kifejezettebb axiális tünetek
2. 60 alatti életkor a betegség kezdetekor:
 - a. lassabb kórlefolyás
 - b. enyhébb motoros tünetek
 - c. gyakoribb motoros komplikációk (dyskinesia)
 - d. ritka a kognitív érintettség

A betegség lefolyásának követése

KLINIKAI-NEUROLÓGIAI VIZSGÁLAT

- Legalább félévente, de a gyógyszerbeállítás során szükséges gyakorisággal.
- Terápiás problémák esetén soron kívül.

KLINIKAI ÁLLAPOT ORVOSI ÉRTÉKELÉSÉHEZ

- Hoehn–Yahr-skála évente.
- MDS-UPDRS legalább félévente.
- PDQ-39 teszt félévente.

- NMS Quest évente.
- UDYkRS legalább félévente.

FAKULTATÍV TESZTEK ÉS VIZSGÁLATOK

L-dopa-teszt

Az L-dopa hatékonysága az idiopathiás Parkinson-kór megerősítő diagnosztikai kritériumai közé tartozik. Az L-dopa-tesztet (vagy ritkábban az apomorfintesztet) speciális farmakológiai működési próbaként alkalmazzák a Parkinson-betegeknél annak megállapítására, hogy a beteg tünetei visszavezethetők-e a nigrostriatalis rendszer működészavarára. Korai diagnózisként és a betegség minden fázisában javallható, ha a tünetek nem egyértelműek, vagy atipikusak. Az L-dopa-tesztnek különösen nagy jelentősége van mélyagyi stimulációs műtéti alkalmasság elbírálásában. A központi dopaminerg rendszert ábrázoló képalkotó vizsgálat előtt kell elvégezni.

Az L-dopa-teszt (vagy az apomorfinteszt) végrehajtása

- Előkezelés 3×20 mg domperidonnal (nem metoklopramid) 24 órán át (de legalább 30 mg körülbelül egy órával az L-dopa beadása előtt).
- Dopaminagonista kezelés legalább 48 órával, míg a levodopakezelés legalább 12 órával (általában az éjszakai időszakban) történő elhagyását követően javasolt az OFF állapot súlyosságának felmérése MDS UPDRS-skálával.
- A korábban alkalmazott reggeli dózis 1,5-szeresének megfelelő L-dopa és DDCI (dopa-dekarboxiláz-gátló) per os beadása, de novo betegeknél 200 mg L-dopa/DDCI adását követően az ON állapota kialakulása után a motoros funkciók ismételt felmérése MDS UPDRS-skálával.
- Másik lehetőségként apomorfინinjekció is lehetséges (50 µg/testsúlykg cubcutan) Ezt a mellékhatások miatt csak tapasztalt orvos végezze.
- A levodopatesztet ajánlott osztályos körülmények között elvégezni az esetleges komplikációk (például súlyos dystonia, akinetikus krízis) veszélye miatt.

Az L-dopa-teszt vagy az apomorfinteszt értékelése
Mérési paraméterként az MDS-UPDRS skála III. részét vesszük alapul a gyógyszer bevétele előtt, a beteg és az orvos véleménye szerint legjobb „ON”, illetve a legrosszabb OFF időszakban.

Az értelmezéshez kapcsolódó megjegyzések

- A pozitív teszt (az MDS-UPDRS-III pontszám >24%-os javulása) alátámasztja az idiopathiás

Parkinson-kór klinikai diagnózisát, de nem bizonyítja minden kétséget kizáróan. Nagymértékű javulás (>50%) esetén nagy valószínűséggel feltételezhetjük a Parkinson-kórt.

– A tremor mint tünet nem kell, hogy ilyen arányban reagáljon a L-dopa-teszt során, annak ellenére, hogy Parkinson-kór fennállhat.

– A de novo betegek esetében a negatív L-dopa-teszt nem zárja ki teljesen a huzamosabb ideig tartó L-dopa-kezelés hatásosságát – a negatív előrejelzés értéke <80%.

– Mély agyi stimulátor beültetés (kivéve a gyógyszeres kezelésre nem reagáló tremordomináns formákat) legalább 30% javulás elérése esetén javasolt.

Az előrehaladott stádium gyógyszeres kezelésének szempontjai

Alapvetően ez a szakasz szokott a leghosszabb lenni a beteg életében.

A gyógyszerek kombinációjának a fázisa: dopaminagonista, levodopa és a korábban beállított MAO-B-gátló amantadin adásával.

Ebben a szakaszban rendszerint a nem motoros tünettan is erősödik, amely a nem dopaminerg terápia alkalmazásának szélesebb körét is igényli.

Gyakran a motoros és nem motoros tünetek együtt fluktuálnak és a beteg életében a „jó nap-szak” egyre rövidül.

A beteg az előrehaladott stádiumban a fenti gyógyszeres kezeléssel már nem tartható megfelelő szinten, az életminőség nem biztosítható.

Ebben a stádiumban kerülnek előtérbe az eszközös terápiák.

Az előrehaladott stádiumban lévő Parkinson-kórban szenvedő betegek eszközös kezelése

DUODOPA-KEZELÉS

A jejunumba – egyénileg programozható – motoros pumpa segítségével folyamatosan bejuttatott levodopa/carbidopa csökkenteni tudja a motoros komplikációk súlyosságát. A Duodopát általában monoterápiában alkalmazzuk, kivételes esetekben egyéb antiparkinson szerekkel is együttadható.

Előrehaladott Parkinson-kórban 12 hetes Duodopa-kezelés mellett az OFF időszak átlagosan napi négy órával csökkenthető, míg az ON időszak átlagosan napi 4,1 órával növelhető, ami jelentősen

meghaladja a hagyományos gyógyszeres kezeléssel elérhető változást. Ezzel párhuzamosan szignifikáns javulás érhető el az életminőségben – a PDQ-39 összesített index 10,9 pontos csökkenését észlelték 12 hetes Duodopa-kezelés után.

Indikációi

– súlyos motoros fluktuáció zavaró dyskinesiakal

– súlyos nem motoros fluktuáció fájdalommal és dysphoriával az „off” órákban

– töredezett alvás az „off”-ban fellépő fájdalom, éjjeli dystonia miatt

– amennyiben mély agyi stimuláció nem javallt vagy a beteg nem egyezik bele

Ellenjavallatok

– Szűk zugú glaucoma.

– Súlyos szívelégtelenség, súlyos szívritmuszavar, akut stroke.

– Nem szelektív MAO-gátlók, valamint szelektív MAO-A-gátlók együttes alkalmazása Duodopával ellenjavallt. Ezeknek a gátlószereknek az alkalmazását legalább két héttel a Duodopa-terápia megkezdése előtt le kell állítani.

– Olyan állapotok, amelyekben ellenjavallt az adrenerg szerek alkalmazása, például pheochromocytoma, hyperthyreosis és Cushing-kór.

Mivel a levodopa melanoma malignumot aktiválhat, a Duodopa nem alkalmazható, ha a beteg bőrén gyanús, nem diagnosztizált bőrelváltozások láthatók, vagy melanoma szerepel a kórelőzményében.

A mellékhatások a levodopára jellemzőek, de számolni kell az eszköz meghibásodásából származó technikai hibákkal is, ezért technikai háttérként képzett személyzet 24 órás elérhetősége indokolt.

A Duodopa-rendszer alkalmazása során többek között hányinger és dyskinesia jelentkezhet gyakori, gyógyszerfüggő mellékhatásként.

A Duodopa-rendszer alkalmazásakor gyakran előforduló, az eszközzel és a beavatkozással összefüggő mellékhatások többek között: hasi fájdalom, az eszköz behelyezésének szövödményei, túlzott mértékű sarjszövetképződés, bőrpír a bemetszés helyén, posztoperatív sebfertőzés, váladékozás a beavatkozás után, a beavatkozás fájdalmassága, reakció a beavatkozás helyén.

Ezeknek a mellékhatásoknak a zömét a vizsgálatok korai szakaszában jelentették, a percutan endoszkópos gastrostomia elvégzését követő első 28 napon belül.

Beválasztási kritériumok

1. Idiopathiás Parkinson-betegség fennállása (BNO kód: G20H0).

2. Legalább ötéves, orvosi dokumentációban követhető betegségtartam.

3. Orvosilag dokumentált az L-dopa-kezelés hatásossága a kórlefordulás során. A levodopaszubsztitúció időtartama legalább négy év kell, hogy legyen. A testsúlykg-ra vonatkoztatott dózist meg kell adni. A pumpa esetében nem javasolt feltétlenül levodopateszt, a motoros fluktuáció önmagában jelzi a hatékonyságot. A nasojejunalis Duodopatesztelés pótolja a levodopatesztet, és azt a célt szolgálja, hogy a klinikai hatékonyságot megítéljük.

4. Orvosilag dokumentáltan legalább egy éve fennálló motoros és nem motoros komplikációk/fluktuációk optimalizált gyógyszeres kezelés (levodopa, COMT-gátló, dopaminagonista kombináció) mellett (UDysRS-pontszám 40 felett) is fennállnak. A fluktuációt betegnaplóval dokumentálhatjuk.

5. A beteg mély agyi stimulációs műtetre nem alkalmas, vagy nem egyezik bele.

6. Életminőséget, vagy életkilátásokat jelentősen befolyásoló társbetegségek nincsenek. Daganatos megbetegedés esetén onkológus egyetértésével, az életkilátásokat és az életminőséget figyelembe véve a kezelés megfontolható.

7. Támogató hozzátartozója/gondozója van.

8. Nincs súlyos gastrointestinalis betegsége, súlyos látászavara (visus <0,2-nél rosszabb mindkét szemén) vagy súlyos demenciája (MMSE: <15/30 pont).

Kizárási kritériumok

1. Súlyos szellemi hanyatlás (MMST<15 pont).

2. Ismert, nem dopaminerg gyógyszer kiváltotta, az alapkezeléssel összefüggést nem mutató, tartós pszichiátriai tünetek megléte.

3. Súlyos látászavar.

4. Súlyos gastrointestinalis betegség.

5. A kórelőzményben szereplő melanoma malignum.

6. Ha a beteg a tesztvizsgálatok során képtelen együttműködni.

7. Ha a beteg szóban vagy írásban elutasítja a kezelést.

A kezelés megszüntetése a rendszeres betegkontrollok során észlelték alapján

1. Bármikor, ha a beválasztási kritériumok megváltoznak.

2. Bármikor, ha kizárási kritériumok valamelyike jelentkezik.

3. Ha olyan mellékhatás jelentkezik, amely alapján a kezelés megszüntetése javasolt.

4. Ha a beteg vagy törvényes gondviselője ezt írásban kéri.

FUNKCIONÁLIS IDEGSEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK

A Parkinson-kór kezelésére szolgáló idegsebészeti eljárások alapvetően két típusra sorolhatók, az ablatív (roncsolásos) és a mély agyi stimulációs eljárásokra.

Ablatív műtétek

Az ablatív műtétek során hő-, rádiófrekvenciás vagy ultrahangos módszerrel a pallidum belső szegmensének (pallidotomia) vagy a thalamus ventralis intermedius magcsoportjának (thalamotomia) irreverzibilis és szelektív roncsolását végzik. A féloldali pallidotomia levodopakezelés kiegészítéseként hatékony az ellenoldali motoros tünetek javítására és az ellenoldali motoros komplikációk (dyskinesia, fluktuáció) tüneti kezelésére (I. szintű evidencia). A féloldali thalamotomia valószínűleg hatékony az ellenoldali motoros tünetek (főleg tremor) kezelésére. Az ablatív műtétek megfelelő intraoperatív monitorizálás mellett biztonságos eljárásnak tekinthetők. Az ablatív műtétekkel jelentős fokú, több évig tartó, tüneti javulás érhető el, azonban kétoldali ablatív beavatkozások végzése nem javasolt magas morbiditás (nyelészavar, dysarthria, paraesthesia és ataxia) miatt. Bár jelenleg nem állnak rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálatok irreverzibilis jellege és a kétoldali műtéteknél jelentkező fokozott morbiditás kockázata miatt, az ablatív műtétek alkalmazása háttérbe került és elsősorban a mély agyi stimuláció elvégzése javasolható. Azonban bizonyos egyedi esetekben a féloldali pallidotomia és thalamotomia továbbra is alkalmazható.

Mély agyi stimuláció

A mély agyi stimuláció egy olyan funkcionális idegsebészeti kezelési eljárás, mely hatását bizonyos agyi központok elektromos ingerlésén, az úgynevezett neuromoduláción keresztül fejt ki. Az ablatív (roncsolásos) műtétekkel szemben a mély agyi stimuláció alkalmazása korszerűbb és a klinikai gyakorlat alapján kevesebb mellékhatással járó eljárás. Kétoldali stimuláció biztonságosan alkalmazható; számos mellékhatás a stimulációs paraméterek állításával megszüntethető vagy csökkenthető. Hatása reverzibilisen módosítja az idegsejtek működését, a tünetek súlyosságától függően a stimulációs paraméterek változtathatók.

Irányvonal a mély agyi stimuláció alkalmazásához
Három műtéti célpont stimulációja javasolt Parkinson-kórban.

Subthalamicus mag

A kétoldali subthalamicus mély agyi stimuláció (STN DBS) a bradykinesia, a rigiditás, a tremor, a mozgásindítási nehezítettség és a motoros komplikációk javulását eredményezi. Az STN DBS-kezelés mellett OFF stádium tünetei átlagosan 50–70%-kal csökkenthetők, míg az ON időszak átlagosan hat órával megnövelhető.

Az STN DBS-kezelés egyik előnye, hogy általában körülbelül 50%-kal csökkenthető a korábban szedett antiparkinson gyógyszerek mennyisége is, és ez hozzájárul a levodopa indukálta dyskinesia csökkentéséhez, megszűnéséhez. Néhány tünet, mint a járászavar vagy a Parkinson-kórra jellemző dysarthria, a műtét után fokozódhat. Az első 10 éven át tartó követéses vizsgálat a nucleus subthalamicus (STN-) stimuláció tartós hatását igazolta (III. szintű evidencia).

Pallidalis stimuláció

A pallidum belső szegmensének ingerlése (GPi DBS) aktívan képes a hyperkinesisek csökkentésére. Valószínűleg egyenrangúan hatásos a rigor és bradykinesia csökkentésében, mint az STN-stimuláció, a tremort viszont jelentősen nem csökkenti. Alkalmazásával kapcsolatban azonban kevesebb hosszú távú adat áll rendelkezésre. A pallidalis stimulációs kezelés mellett az alkalmazott antiparkinson gyógyszerelés gyakran nem csökkenthető számottevően.

Thalamusstimuláció

A thalamus nucleus ventralis intermedius mag stimulációja szinte kizárólag a tremort csökkenti, a Parkinson-kór egyéb tüneteire hatása mérsékelt. Speciális esetekben alkalmazzák, például ha idős betegnek izolált, gyógyszeres kezelésre nem reagáló tremora van, és STN-stimuláció nem alkalmazható.

Annak ellenére, hogy Parkinson-kórban a leggyakrabban az STN DBS-kezelés használatos, az optimális műtéti célpont kiválasztása a beteg egyéni tünete alapján történik.

A műtéttel kapcsolatos halálozás vagy maradandó károsodás kialakulásának esélye centrumonként 0,5–3% között változik. A műtéttel összefüggő reverzibilis komplikációk előfordulási esélye 5%. Pszichiátriai, rendszerint átmeneti mellékhatások a műtét után megjelenhetnek, de megfelelő posztoperatív gondozással megszüntethetők. A Parkinson-kórra jellemző frontális dysexecutiv szindróma a műtét után súlyosabbá válhat.

Három kontrollált vizsgálat igazolta, hogy előrehaladott Parkinson-kórban, motoros fluktuáció fennállásakor, a mély agyi stimuláció nagyobb mértékben javíthatja az életminőséget, mint a gyógyszeres terápia.

DBS-kivizsgálás során kötelezően elvégzendő vizsgálatok

- Fizikális vizsgálat.
- UK Brain Bank és/vagy az MDS Task Force Parkinson-kórra vonatkozó kritériumrendszernek való megfelelés vizsgálata. Mivel az eddigi rendelkezésre álló tapasztalat alapján a mély agyi stimuláció hatástalan egyéb Parkinson-szindrómában (például MSA, PSP stb.), így ezeknek a betegcsoportoknak a műtéti kezelése nem ajánlott.
- Koponya-MR (amennyiben kontraindikált koponya-CT).
- Neuropszichológiai vizsgálatok (depresszió, neurokognitív teljesítmény).
- Levodopateszt (MDS-UPDRS alapján rögzítve). Az MDS-UPDRS skálán legalább 25%-os javulás elérése szükséges a műtét elvégzéséhez.
- Betegnapló (ON állapot, ON enyhe dyskinesiaival, ON súlyos dyskinesiaival, OFF állapot, alvással töltött idő jelölése félóránként legalább 24 órával keresztül).

DBS műtét elvégzése indokolt

- Gyógyszeresen nem kezelhető, az életvitelt zavaró mértékű tremor (IA evidencia).
- Előrehaladott Parkinson-kórban az optimális gyógyszeres kezelés ellenére fennálló motoros fluktuáció. Olyan gyógyszeresen nem kezelhető és súlyos fokú fluktuáció, mely esetében a Parkinson-kór legalább öt éve fennáll és a levodopateszten legalább 30%-os javulás észlelhető a UPDRS motoros részében (vagy 25%-os javulás az MDS-UPDRS III részében) (IA evidencia).
- Munkaképességet vagy az életvitelt zavaró mértékű (UPDRS-II >6 pont) korai fluktuáció (<3 év) esetében 60 évnél fiatalabb, aktív életvitelt folytató, H-Y <3 stádiumú betegeknél, amennyiben a Parkinson-kór legalább négy éve fennáll és a levodopateszten legalább 50%-os javulás észlelhető a UPDRS motoros részében (IB evidencia).
- Kivételes esetekben, egyéni elbírálás alapján műtéti indikációt képezhet, ha a beteg nem kezelhető megfelelően per os dopaminerg gyógyszerekkel (például felszívódási zavar esetében, C evidencia).
- Kivételes esetekben, egyéni elbírálás alapján műtéti indikációt képezhet, ha a per os a gyógyszeres terápia impulzuskontroll zavar miatt nem állítható be optimálisan (C szintű evidencia).

DBS műtét elvégzése kontraindikált

– UK Brain Bank és/vagy az MDS Task Force kritériumrendszer alapján a Parkinson-kór diagnózisa klinikailag nem állatható fel.

– Levodopakezelésre nem reagáló tünettan (kevesebb mint 25%-os javulás a MDS-UPDRS III. részében).

– Súlyos kognitív teljesítményromlás esetén, ami egyaránt történhet az alábbiak alapján:

a. dementia diagnózisa felállítható a DSM-IV-TR vagy a Parkinson-kór Dementiakritériumok alapján,

b. a major neurokognitív zavar diagnózisa felállítható a DSM-5 alapján, mely felállításához szükséges neurokognitív tesztek iskolázottságtól függő magyarországi Parkinson-betegekre vonatkozó határértékei adtak.

– Súlyos fokú, gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető depresszió (Beck-II pontszám >20 pont megfelelő pszichiátriai és vagy pszichológiai kezelés mellett).

– Pszichotikus tünetek (például zavartság, érzécsalódások, téveszmék) jelenléte. A korábban észlelt és egyértelműen a dopaminerg kezelés által indukálnak tartható pszichotikus epizód nem feltétlenül képez kontraindikációt, amennyiben a beteg neurokognitív teljesítménye normális, az antipar-

kinson gyógyszeres kezelés módosítását követően a pszichotikus tünetek teljesen remisszióban vannak és a beteg nem igényel tartós antipszichotikus kezelést.

– Koponya-MR-vizsgálaton észlelt bármely eltérés, mely a DBS-műtét elvégzésével interferál vagy fokozott morbiditási kockázatot jelent.

– Életkilátást jelentősen csökkentő társbetegség jelenléte.

– Együttműködés olyan fokú hiánya, ami a kezelés eredményességét negatívan befolyásolja.

A DBS műtét indikációjának, illetve kontraindikációjának megítélése a fenti vizsgálatok dokumentálását követően egy mozgászavarok kezelésében jártas munkacsoport feladata. A neurológusokból és idegsebészekből álló csoport a beteg tünetei alapján individuálisan határozza meg az optimális műtéti célpontot és az alkalmazandó stimulátor típusát. Speciális tapasztalattal rendelkező neurológus-munkacsoport végzi a stimulátor beállítását, és a továbbiakban segíti a gondozó orvosok munkáját.

A beültetés után évente részletes kontrollkivizsgálás javasolt a DBS Centrumban, mely magába foglalja a neuropszichológiai tesztelést, UPDRS vagy az MDS-UPDRS és betegnapló felvételét, a terápia hatékonyságának és a betegség progressziójának nyomon követését.

IRODALOM

1. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl3):S2-41. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23829>
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. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x>
3. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>
4. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060281>
5. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010;9:581-91. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70093-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70093-4)
6. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907083>
7. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572-84. [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8257\(199907\)14:4<572:AID-MDS1005>3.0.CO;2-C](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8257(199907)14:4<572:AID-MDS1005>3.0.CO;2-C)
8. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011;68:1550-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.182>
9. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, et al. Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. *Neurologia* 2013;28:558-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.05.002>
10. Nyholm D, Odín P, Johansson A, et al. Pharmacokinetics of levodopa, carbidopa, and 3-O-methyldopa following 16-hour jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease patients. *Am Assoc Pharmaceut Sci J* 2013;15:316-23. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-012-9439-1>
11. Olanow CW, Kiburtz K, Odín 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;13:141-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70293-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70293-X)
12. Duodopa alkalmazási előírás 2016.05.12.