

Levodopa/carbidopa intestinális géllal végzett klinikai vizsgálatok

Klivényi Péter¹; Vécsei László ^{1,2}

¹Neurológiai Klinika, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szeged

²SZTE-MTA Idegtudományi Kutatócsoport

*Levélcím: Dr. Klivényi Péter; Neurológiai Klinika, Szegedi Tudományegyetem, ÁOK,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szeged, Semmelweis u. 6, 6725 Szeged,
E-mail: klivenyi.peter@med.u-szeged.hu

Absztrakt

A Parkinson kór előrehaladott stádiumában a motoros komplikációk jelentősen rontják az életminőséget. A motoros komplikációk enyhítésére alkalmas módszer a jejunálisan adagolható levodopa készítmény. Ebben az összefoglalóban az ezzel a módszerrel közölt klinikai vizsgálatok eredményeit foglaltuk össze.

Abstract

The motor complications in advanced Parkinson's disease may interfere with the quality of life. To overcome this disability, a jejunal levodopa pump was developed. In this review we have summarized the published clinical data with this method.

Bevezetés

A Parkinson kór kezelésében a mai napig a levodopa tartható a kezelés alapjának. A betegség előrehaladtával azonban a levodopa kezelés mellett motoros komplikációk alakulnak ki. Ezek közül a hatástartam-rövidülés, a csúcsdózis dyskinesis, ill. az „end-of-dose” dystonia farmakokinetikai okokkal magyarázhatók, míg a kiszámíthatatlan „on”, ill. „off” jelenség magyarázatát inkább farmakodinámiai hatásokra lehet visszavezetni. Az előrehaladott stádiumban a gyomor ürülése nem reguláris, ami megbízhatatlan gyógyszerhatást fog eredményezni. Ez klinikailag „delayed on” (kései gyógyszerhatás), ill. „no on” (kimaradt gyógyszerhatás) jelenség képében nyilvánul meg.

Epidemiológiai adatok alapján úgy tűnik, hogy minden egyes év levodopa kezelés a betegek közel 10%-ánál eredményez motoros fluktuációt (1). Számos vizsgálat támasztja alá azt a megfigyelést, hogy azoknak a betegeknek, akiknek kifejezett motoros fluktuációi vannak, rosszabb az életminősége (2, 3).

Az előrehaladott stádiumú betegek kezelésére jelenleg három lehetőség áll rendelkezésünkre: mélyagyi stimuláció, folyamatos subcutan apomorfin infúzió és a levodopa/carbidopa intestinalis gél (LCIG). Jelen összefoglalónkban a LCIG lefolytatott klinikai vizsgálatok eredményeit foglaljuk össze.

A betegek általános adatai:

A betegek életkora a kezelés megkezdésekor általában magasabb volt (68-72 év, de vannak vizsgálatok fiatalabb korú páciensekkel is (57-64 év). Az átlagos betegségtartam az LCIG kezelés megkezdésekor 16-17 év, de közöltek rövidebb betegségtartamú csoportot is (12-13 év). A gyógyszerre nem reagáló motoros fluktuációk átlagos ideje $5,2 \pm 3,1$, ill. $10,4 \pm 6,2$ év volt, míg a levodopa kezelés időtartalma 10-13 év volt. Kiinduláskor a UPDRS III: 19,1-36,5 pont, a UPDRS IV: 9,2-10,5 között változott, míg a NMSS 113,8 pont volt (4,5,6).

Egy skandináv vizsgálatban az LCIG kezelés átlagos ideje $4,2 \pm 3,5$ év volt (7), ezen belül a kezelés átlagos napi ideje 12,9 és 16,5 óra között, míg az alkalmazott levodopa dózis 456-3556 mg/nap között változott. A kezelés legtöbbször monoterápiában történt, azonban bizonyos esetekben a korábbi gyógyszerelésből dopamin agonisták (gyakran rotigotin), ill. MAO-B inhibitorok alkalmazása megmaradt. Ugyancsak gyakran alkalmaznak orális levodopa készítményt éjszaka, hogy megelőzzék az off fázis kialakulását. A betegek többsége

(82%-a) 1-2 alkalommal alkalmazott extra dózist naponta átlagosan $1,8 \pm 0,9$ ml (36 mg) adagban. (4,8).

A LCIG kezelés megkezdésekor a dózis optimalizálása során a korábbi levodopa equivalens dózis minimálisan csökkenthető volt (átlagban 5%-kal), míg az utánkövetés során a dózis kismértékű emelése vált szükségessé (átlagban 9%-kal) (8).

A kezelés megkezdését követő első évben a betegek átlag 4,5-szer keresték fel az orvosukat, míg azt követő években 3,4-szer (9).

A kezdeti naso-jejunális tesztelést követően a betegek 66-85%-a választotta a kezelés folytatása PEG/PEJ beültetéssel (6,9).

Hatása a motoros tünetekre

A vizsgálatok azt mutatták, hogy a LCIG terápia javítja a motoros tüneteket, amit leggyakrabban a UPDRS skálával mértek. Ez azonban bizonyos esetekben nem érte el a szignifikancia szintet (6). Bár nem mindegyik vizsgálat tűzte ki céljául a dyskinesiak mérését, de ott ahol ezek az adatok szerepelnek, mind a túlmozgások súlyosságának csökkenését mutatták (igaz eltérő, gyakran szubjektív módszerekkel vizsgálva) (2,6,10,11,12,13).

Hatása az „off” fázisra

Az tanulmányok leggyakrabban betegnaplóval mérhető „off” idő, különböző mértékű, de általában szignifikáns csökkenését mutatta (46-91%, 2,6,10,11,12,13,14,15). A betegség progresszív természetéből fakadóan az idő előrehaladtával a motoros tünetek (UPDRS III, ADL) romlottak LCIG kezelés mellett is. Ez arra utal, hogy csakúgy, mint egyéb levodopa készítmények ennek is csak tüneti hatása van. A kezelés mellékhatását jellemző UPDRS IV pontszáma még 3 év elteltével is alacsonyabb volt, mint kezelés megkezdése előtt (8).

Hatása a nem motoros tünetekre

Több tanulmány a LCIG kezelés kedvező hatását mutatta a NMSS-val mért nem motoros tünetek többségére, mint pl. szorongásra, alvászavarra, cardiovascularis érzetekre,

gondolkodásra, gastrointestinális és urogenitális panaszokra, vagy éjszakai akinézisre (20-50%-ban is javította), 3,2,4,15).

Hatása az életminőségre

Számos vizsgálat igazolta a kezelés kedvező hatását az életminőségre a PDQ-39 kérdőív alapján, úgy, mint mobilitás, napi aktivitás, érzelmi élet, stigma, gondolkodás, kommunikáció és testi diszkomfort (7,7-53%-között, 2,6,15). Ez a megfigyelés azonban feltehetően az alacsony betegszám miatt nem minden esetben érte el statisztikai szignifikancia-szintet (5). Ahol viszont sikerül igazolni a kedvező hatás ott ez 2 év elteltével is kimutatható volt (15).

Hatása a kognitív funkciók

A betegség előrehaladtával a kognitív funkciók is érintetté válnak. Nincs adat arra vonatkozólag, hogy maga a levodopa kezelés ezt a folyamatot felgyorsítaná, vagy éppen lassítaná. Kevés adat áll rendelkezésünkre, arra vonatkozólag, hogy a folyamatos dopaminerg stimuláció képes-e azt a progressziót lassítani. Egy olasz munkacsoport (8) 17 beteg részletes neuropszichológiai vizsgálat adatait elemezte 3 év LCIG kezelést követően. Az találták, hogy azok a betegek, akiknek a terápia megkezdésekor már észlelhető volt demenciálódás (MMSE alapján), gyorsabban és jelentősebb mértékben romlottak (pl. memória funkciók, visuo-spatialis memória, tanulás, figyelem, stb.). Ugyancsak romlás volt megfigyelhető azoknál a betegeknél is, akiknek a kiindulási vizsgálatnál eltérés még nem volt észlelhető (MMSE alapján). Ezeknél a pácienseknél azonban csak az executive funkciók és a figyelem romlott szignifikáns mértékben. Ezzel párhuzamosan azonban a depresszió és az apathia lényegesen nem változott a kezelés folyamán.

Hatása az alvásra

Parkinson kórban gyakran észlelünk alvászavart. Az éjszakai off fázis, az alvásfragmentáció, gyakran társul a nappali aluszékonysággal, alvás ébrenlét inverzióval. Mivel az LCIG kezelés enyhíti a motoros komplikációkat, így hatással lehet az alvás minőségére is. Ezek alapján egy olasz munkacsoport igazolta, hogy ez a terápia szignifikánsan javítja a skálákkal mérhető alvásminőséget (16).

Biztonságosság és tolerálhatóság

A rendelkezésre álló adatok alapján közel 3200 betegnél alkalmaznak jelenleg LCIG kezelést. A hatóanyaggal kapcsolatos mellékhatásprofil megegyezik az orális készítményekével, és a hosszútávú (10 éven túli) követés során sem jelentkezett új nem várt mellékhatás. A technikai szövődmények előfordulása értelemszerűen gyakoribb volt (19-69% között), mint pl. a szonda diszlokációja, megtöretés, ill. elzáródása. Ugyancsak gyakori a stoma ill. környékének infekciója is (5,8,12,17).

A perifériás neuropathia megjelenése az utóbbi évek vizsgálatai alapján gyakori jelenség és a háttérben a magas dózisban alkalmazott levodopa okozta homocisztein szint és a következményes B12 vitaminhiány állhat (18).

A kezelés megszakítása

A kezelés megszakítása leggyakrabban technikai problémák miatt történik, beleértve a szonda visszacsúszását a gyomorba, megtöretését, ill. obstrukcióját is (10-70%); (5,7,8,9,15,19). A technikai problémák gyakori előfordulása miatt egyes munkacsoportok a szonda évenkénti cseréjét javasolják (8). A skandináv utánkövetéses vizsgálatban hasonló nagyságrendben (17%) volt a terápia megszakításának oka a beteg elhalálása (7), Ugyancsak ők figyelték meg azt, hogy azon betegek között, akik a kezelést nem folytatták (bármilyen okból), a többségük nő volt, a megelőző átlagos betegség tartam szignifikánsan hosszabb volt, mint azoknál, akik folytatták (16 ± 6 vs. 12 ± 5 év), sőt náluk az alkalmazott dózis is alacsonyabb volt (1180 ± 500 mg vs. 1580 ± 720 mg) (7).

Megbeszélés

Az irodalomban elérhető vizsgálatok legnagyobb limitáló tényezője, hogy általában retrospektív adatgyűjtésen alapulnak, kis esetszámú, nem multicentrikus és gyakran nem randomizált nyílt vizsgálatokról van szó. Ugyancsak nehezíti a megfelelő következtetések levonását, hogy a tanulmányok leggyakrabban a döntő többsége két munkacsoporttól Svédországból, ill. Olaszországból származik.

A vizsgálatok összesítéséből azonban kiderül, hogy a 2000-es évek elejéig inkább fiatalabb (60 év alatt), ezt követően inkább idősebb (65 felett) betegek kerültek bevonásra, valamint korábban nagyobb volt a kezelést megszakítók aránya is (elérte az 50%-ot). 2001-ben korszerűbb jejunális szonda került bevezetésre, és ezt követően a kezelést megszakítók aránya csökkent. Az is megfigyelhető, hogy ebben a korai időszakban a betegek kevesebb

levodopát kaptak és mégis olyan zavaró dyskinésiák alakultak ki, amely miatt az LCIG kezelés mellett döntöttek. Ennek feltehetően az lehet a magyarázata, hogy akkor még nem voltak széleskörben hozzáférhetőek a korszerű hosszúhatású dopamin agonista készítmények így a dyskinésiák már korábbi életkorban, rövidebb betegség alatt, ill. már alacsonyabb levodopa dózisok mellett is megjelentek.

A perifériás neuropathia kialakulása úgy tűnik egyértelműen a levodopa terápia rovására írható. Mivel ezek a betegek legtöbbször magas dózisban és monoterápiában kapják a levodopát, ezért célszerű erre a mellékhatásra figyelni és időszakosan B12 vitamin szupplementációban részesíteni a pácienseket.

Tisztázatlan kérdések:

Jelenleg még nagyon sok megválaszolatlan kérdés van, amelyet nem tudtak az eddig lefolytatott vizsgálatok megválaszolni. Nagy szükség lenne olyan markerekre, amelyek meg tudnák határozni a betegeknek azt az alcsoportját, amelyek jól reagálnának a LCIG kezelésre, vagy egyéb előrehaladott stádiumban alkalmazható terápiára. Ugyancsak nincs megfelelő randomizált kontrolált vizsgálat, amely meghatározná a mélyagyi stimuláció, ill. a LCIG kezelés egymáshoz mért hatékonyságát. Megválaszolatlan kérdések közé tartozik még a kezelés terminálásának a problémája.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők munkáját a TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0052 és TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 programok támogatták.

Irodalom

1. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. Clin Interv Aging 2010;5:229-38.
2. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. Mov Disord 2009;24:1468-1474.
3. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, et al. The impact of non motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26:399-406.

4. Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, et al. Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:205-207.
5. Pålhagen SE, Dizdar N, Hauge T, et al. Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol Scand* 2012;126: 29-33.
6. Nyholm, D, Remahl, N, Dizdar, N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216–223.
7. Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012;19:1079–1085.
8. Zibetti M, Merola A, Ricchi V, et al. Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J Neurol* 2013; 260, 105-114.
9. Nyholm D, Lewander T, Johansson A, et al. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:63-73.
10. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001;104:343-348.
11. Eggert K, Schrader C, Hahn M, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:151-166.
12. Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:993-1000.
13. Puente V, De Fabregues O, Oliveras C, et al. Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: impact on control of fluctuations and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:218-21.
14. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. *Neurology* 1993;43:1698-703.
15. Fernandez HH, Odin P. Levodopa–carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Med Res Op* 2011;27, 907–919.
16. Zibetti M, Rizzone M, Merola A, et al. Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. *Acta Neurol Scand* 2013;127:28-32.

17. Clarke CE, Worth P, Grosset D, et al. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinson Relat Disord* 2009;15:728-741.
18. Johansson A, Nyholm D. 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* 2009;2:221–226.
19. Abbruzzese G, Barone P, Bonuccelli U, Lopiano L, Antonini A. Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection. *Funct Neurol*. 2012;27:147-54.