

# A GYAKORLATI NEUROLÓGIA VEZÉRFONALA – I. A KORSZERŰ LEVODOPATERÁPIA ELVEI PARKINSON-KÓRBAN

Klivényi Péter, Vécsei László

Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

## UPDATES IN PRACTICAL NEUROLOGY – I. THE PRINCIPLES OF MODERN LEVODOPA THERAPY IN PARKINSON'S DISEASE

Klivényi P, MD; Vécsei L, MD

*Ideggyogy Sz* 2007;60(1–2):61–64.

Bár a levodopa az egyik legrégebben alkalmazott terápia Parkinson-kórbán, számos megválaszolatlan kérdés merül fel alkalmazása során. Ennek oka részint az újabb klinikai vizsgálatok eredményei, a modern funkcionális képalkotó eljárások, illetve a motoros komplikációk patomechanizmusának jobb megismerése. Az utóbbi időben közzétett eredmények alapján a korábban alkalmazott terápiás gyakorlat megváltozott. Ebben az összefoglalóban a jelenlegi ismereteket, és gyakorlati irányelveket foglaljuk össze.

**Kulcsszavak:** Parkinson-kór, levodopaterápia, motoros komplikációk, neuroprotekción

Despite the levodopa is used for the treatment of Parkinson's disease for a long time, recently many questions raised about its clinical use. New issues emerged based on the clinical trials, on latest neuroimaging data and on better understanding the pathomechanism of motor complications. These observations have changed the routine clinical use of levodopa. In this review we summarize the evidences and practical implications of levodopa therapy. ([www.lam.hu](http://www.lam.hu))

**Keywords:** Parkinson's disease, levodopa therapy, motor complications, neuroprotection

Levelező szerző (correspondent): Dr. Klivényi Péter, Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Telefon/fax: (62) 545-597. E-mail: [klivenyi@nepsz.zote.u-szeged.hu](mailto:klivenyi@nepsz.zote.u-szeged.hu)

Érkezett: 2006. október 12.

Elfogadva: 2006. október 16.

A Parkinson-kór progresszív neurodegeneratív betegség, amelynek kardinális tünetei a bradykinesia, a nyugalmi tremor és a rigiditás. Leegyszerűsítve: a Parkinson-kór biokémiai lényege a dopaminhiány a dopaminerg neuronokban. Így elvi megfontolások alapján a dopamin pótlása lenne szükséges, ez azonban nem megoldható, mivel a dopamin nem jut át a vér-agy gáton. A dopaminszintézis intermedier anyaga a levodopa, amely szabadon bejut az idegrendszerbe, és a DOPA-dekarboxiláz enzim alakítja dopaminná.

A levodopa bevezetése alapvetően megváltoztatta a Parkinson-kór kezelését és így a betegek életminőségét. Évtizedek teltek el így (bár vitákkal övezve), és ez a terápia a mai napig is az „arany standard”. Mivel a perifériás vér is tartalmaz dekarboxiláz enzimet, ezért a szisztémásan adott levodopa jelentős része még a központi idegrendszerbe jutása előtt átalakul dopaminná és így nem éri el a célját, ugyanakkor súlyos cardiovascularis hatásai lehetnek. Ezért a levodopakezelést mindig kombinációban kell alkalmazni perifériás dekarboxilázgátlóval (carbidopa, benserazid). Ezáltal a beadott farmakon nagyobb része bejut az idegrendszerbe, ott átalakul dopaminná, és így lényegesen enyhébb a perifériás hatása. A szintetizálódott dopamin jelen-

tősen javítja a beteg mozgásteljesítményét, csökkenti a tremorát és egyéb extrapyramidalis tüneteit. Már az alkalmazásának korai stádiumában kiderült, hogy ennek a terápiának számos korlátja van, amely részint a szer rövid felezési idejéből, részint a sejtpusztulás progresszivitásából származik. Orális bevétel után a plazma- és a liquor-koncentráció párhuzamosan emelkedik, és a beteg mozgása javul. A maximális vérszint mellett (főleg nagyobb dózisok esetén) megjelennek a levodopa által indukált hyperkinesisek, tartósabb szedés esetén pszichés tünetek is, majd a vérszint csökkenésével a túlmozgások elmúlnak és visszatér a hypokinetikus állapot. Vagyis a levodopa klinikai hatása nagymértékben függ a koncentrációjától az agyban. Ez lehet az egyik oka a levodopa által indukált motoros fluktuációk kialakulásának.

Ebből a megfontolásból állították elő az elhúzódo hatású, lassú felszívódású levodopakészítményeket szintén perifériás dekarboxilázbénítókkal kombinálva (ez a CR, illetve a HBS forma). Ezekkel a szerekekkel végzett klinikai vizsgálatok eredménye azonban nem egyértelmű. A módszertani hibák miatt csak két vizsgálat kerülhetett be a szakmai ajánlásokba. Ezek alapján az elhúzódo felszívódású készítmények nem csökkentik a motoros fluktuációk kialakulását vagy súlyos-

ságát, a vérszint sem lesz sokkal egyenletesebb, és a klinikai hatásosság is elmarad a standard készítményekétől. A gyógyszer-technológiai módosítások során fontos lépés volt a gyors felszívódású formulák előállítás is, amely fontos szerepet tölt be a reggeli vagy más napszakokban jelentkező hypokinesis kezelésében.

A szubsztitúciós terápia bevezetése óta tart annak vizsgálata, hogy a levodopa adása befolyásolja-e a betegség előrehaladását, esetlegesen toxikus hatású-e. Nagy nemzetközi kontrollcsoportos vizsgálatok igazolták a kezelés kedvező hatását Parkinson-kórban. Az is ezekből a vizsgálatokból derült ki, hogy a súlyos, olykor terápiareszisztens, indukált hyperkinesisek egyértelműen a szubsztitúció számlájára írhatók. Amióta ezek az adatok napvilágot láttak, azóta tart a vita arról, hogy a betegség korai vagy késői szakaszában kerüljön sor a levodopaterápia bevezetésére.

## A levodopaterápia korlátjai

### HATÁSA A BETEGSÉG LEFOLYÁSÁRA

Az 1990-es években megjelent közlemények szerint a levodopa *in vitro* toxikus a dopaminerg neuronokra. Ezt a toxikus hatást a fokozott szabadgyök-képződésre vezették vissza. Azonban ezeket az *in vitro* vizsgálatokat olyan körülmények között végezték, amelyek *in vivo* nem fordulnak elő. Így például az alkalmazott levodopa dózisa többszörösen meghaladta azt a maximális dózist, amit gyógyszerbevitel után az emberi plazmában mérni lehet. Ezenkívül az alkalmazott sejtenyészetekben nem voltak gliasejtek, amelyekről köz tudott, hogy nagy koncentrációban tartalmaznak anti oxidáns enzimeket és neurotrophicus faktorokat.

Az elmúlt években közölt nagy klinikai vizsgálatok eredménye azonban nem ennyire egyértelmű. A pramipexollal folytatott vizsgálat (CALM-PD) során SPECT-tel igazolták, hogy kezdettől fogva levodopaterápiát alkalmazva a dopamintranszporter-aktivitás (DAT) jobban csökkent négy év követés során, mint azok esetében, akik pramipexolterápiában részesültek. A DAT-aktivitás-csökkenés ellenére a levodopaterápia jobban javította a klinikai tüneteket. Hasonló eredményt figyelhetünk meg a ropirinol esetén is (REAL-PET), vizsgálatokor PET-et használtak a progresszió megítélésére. Ebben az esetben is azt tapasztalták, hogy a levodopacsoportban szignifikánsan jobban csökkent az izotópfelvétel, mint a ropirinolcsoportban, míg a levodopa a klinikai tünetek enyhítésében hatásosabbnak bizonyult. Egyik vizsgálatban sem szerepelt placebocsoport, így egyértelműen nem állapítható meg, hogy ez a különbség az agonisták protektív hatásából, a levodopa progressziót fokozó hatásából vagy esetleg mindkettőből származik. Így a neuroprotektio-

neurotoxicitás értelmezésekor nagyfokú óvatosság ajánlott, mivel jelenleg egyértelműen nem igazolható, hogy a levodopakezelés gyorsítaná a betegség progresszióját.

A levodopakezelés progressziót befolyásoló hatásának eldöntésére állították össze az ELLDOPA vizsgálatot. Ebben az esetben a levodopa különböző dózisaival kilenc hónapon át kezelt betegeket placebocsoporthoz hasonlították. A vizsgálati periódus végén a levodopával kezelt betegek UPDRS-értéke jelentősebben javult a kiindulási értékhez képest, míg a placebocsoportban szignifikáns romlás volt észlelhető. Ezek az adatok nem támogatják a toxicitás lehetőségét, bár a párhuzamosan elvégzett funkcionális képalkotó eljárásokkal a nigrostriatalis rendszer fokozott károsodását lehetett kimutatni a levodopacsoportban. A klinikai tapasztalatoknak megfelelően ebben a vizsgálatban is igazolták, hogy a nagyobb dózisok alkalmazása esetén a klinikai tünetek is jobban javulnak, bár ez a motoros komplikációk kialakulásának nagyobb kockázatával jár. Ez jelenti a konvencionális levodopaterápia legnagyobb korlátját.

### MOTOROS SZÖVŐDMÉNYEK

A Parkinson-kór kezdeti stádiumában a substantia nigra megmaradt sejtjei elegendő tárolókapacitással rendelkeznek a pulzatis módon bejutatott levodopából átalakult levodopa tárolására, és így a dopaminfelszabadulás a szinaptikus résben viszonylag folyamatosnak és megfelelőnek tekinthető. Később azonban, ahogy a folyamatos sejtpusztulás eredményeképpen ez a pufferkapacitás folyamatosan csökken, a szinaptikus dopaminkoncentráció is a liquor, illetve a vér aktuális levodopakoncentrációjától válik függővé. Vagyis gyógyszerbevitel után magas vér-, így magas liquor- és agyszöveti koncentráció alakul ki, amely magas dopaminszintet eredményez. Magas dopaminszint esetén hyperkinesisek, dyskinesisek alakulnak ki („peak dose” dyskinesis). Amikor a dopaminszint csökken, akkor hypokinesis jelentkezik („on-off” jelenség). Mivel beszűkült a tárolókapacitás, nincs elegendő raktározás a következő gyógyszerbevitelig, így a gyógyszer hatása lerövidül („end of dose/wearing off”). Ezt kiküszöbölendő előrehaladott stádiumban a levodopát négy–nyolc alkalommal is lehet adagolni. Ez még inkább pulzatis adagolást jelent, amelynek megfelelően a szinaptikus dopaminszint is pulzálóbb lesz. Ennek következményeként alakul ki a „yo-yoing” jelenség, a befolyásolhatatlan dyskinesisek is. Kezdetben ezek a gyógyszerbevitellel összefüggésben („predictable on illetve off”), későbbiekben attól függetlenül is jelentkezhetnek („unpredictable on”, illetve „off”). A „delayed on”, illetve a „no on” jelenség elsősorban a gastrointestinalis traktusból történő megbízhatatlan felszívódás miatt jelentkezik. Ezek azok a komplikációk,

amelyek jelentősen rontják a beteg életminőségét, ezért mindent meg kell tenni a kezelés során ezek elkerülésére. Mivel jelenleg nincs bizonyítottan neuroprotektív szer a terápiás repertoárunkban, ezért a komplikációk elkerülésére a levodopa farmakokinetikájának módosítása tűnik a legkézenfekvőbb megoldásnak.

MIKOR JAVASOLT ELKEZDENI A LEVODOPATERÁPIÁT?

Tisztában kell lenni azzal, hogy a levodopa a leghatásosabb tüneti szer, amely nagymértékben javítja a beteg tüneteit és életminőségét. Az egyre nagyobb társadalmi figyelem, illetve a diagnosztikai lehetőségek folyamatos javulása miatt a betegséget egyre fiatalabb életkorban diagnosztizálják. Ezek a fiatalabb betegek gyakran dolgoznak, családfenntartók, és számukra a munkaképesség megőrzése, illetve visszaállítás az egyik legfontosabb terápiás cél. Ezt pedig gyakran – főleg rövid távon – csak a leghatékonyabb szerrel lehet elérni. Ezért a levodopaterápia megkezdése nem köthető sztereotip sémákhoz, mindig individuálisan, az adott beteg élethelyzetét maximálisan figyelembe véve kell megkezdni. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy bizonyos esetekben 50 éves kor előtt is elkezdhető, míg más esetben 65 éves kor után sem szükséges a levodopa bevezetése. A motoros komplikációk megelőzésére, elkerülésére, illetve kitolására a levodopa farmakokinetikai módosítása jelent újabb lehetőséget.

## **A levodopa limitációinak kiküszöbölése farmakokinetikai módosításokkal**

A fentiek alapján érthető, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban mekkora jelentősége van a folyamatos dopaminerg stimulációnak. A dopaminszint ingadozásában szerepet játszik a levodopa rövid féléletideje, a megbízhatatlan gastrointesztinalis felszívódás, a poszt-szinaptikus dopaminreceptorok expressziójának, valamint a megmaradt dopaminerg sejtek tüzelési mintázatának megváltozása is. Ez utóbbi két mechanizmust jelenlegi tudásunk szerint nem lehet befolyásolni. A felszívódási zavar kiküszöbölésére rendelkezésre áll a jejunális levodopainfúzió. Ez Magyarországon még nem hozzáférhető, de klinikai vizsgálatokban igazolták, hogy alkalmazása során kisebb a fluktuációk kialakulásának az esélye. Azonban a beteg számára eléggé kényelmetlen, illetve megterhelő megoldások, ezért nagy számban nem lehet alkalmazni. A legkönnyebben kivitelezhető farmakokinetikai megoldás a levodopa féléletidejének a megnyújtása.

A levodopát a vérben a perifériás dekarboxiláz (DDCI), illetve a katechol-o-metil-transzferáz (COMT) enzim bontja inaktív metabolitokra. A dekarboxiláz

aktivitása miatt a levodopa jelentős része még a központi idegrendszerbe jutás előtt átalakulna dopaminná és súlyos cardiovascularis hatásai lennének. Ezért a levodopakezelést mindig kombinációban kell alkalmazni perifériás dekarboxilázgátlóval (carbidopa, benserazid). Régióta történtek próbálkozások a levodopa/DDCI kombinációval a folyamatosabb dopaminerg stimuláció elérésére. Ennek egyik módja a gyakoribb levodopaadagolás (akár négy–nyolcszor is naponta), illetve az elhúzódó felszívódású formák bevezetése. Amíg az előbbiek nem sokat javítottak a pulztilis stimuláció megszüntetésében, addig az elnyújtott felszívódású szerek alkalmazásakor a dopaminszint ingadozása kisebb volt. A megváltozott farmakokinetika és csökkent biohasznosíthatóság miatt ugyanakkor ezeknek a gyógyszereknek a hatása is elmaradt a standard készítményekétől.

A levodopa lebontásában részt vevő másik enzim a katechol-o-metil-transzferáz. Ez az enzim mind a periférián, mind a központi idegrendszerben megtalálható és mind a két helyen a levodopa 3-o-metildopa (OMD) átalakulást katalizálja. A keletkező OMD biológiailag nem aktív, de kompetitív módon gátolja a levodopa átjutását a vér-agy gáton. Így részint a bejuttatott levodopa egy része átalakul OMD-vé (a másik metabolikus út már minden esetben gátolt), részint a keletkezett metabolit még a megmaradt szer átjutását is csökkenti. Így a COMT-gátlásnak nagy klinikai jelentősége van.

Jelenleg két COMT-gátló van forgalomban, a tolcapon és az entacapon. A tolcapon kismértékben penetrál a vér-agy gáton, így van centrális gátlóhatása is, míg az entacapon nem jut át, és így csak perifériás hatása van. Az elmúlt években a tolcaponnal kapcsolatban több fatális kimenetelű májelégtelenségről számoltak be, amely miatt ez a szer második vonalbeli gyógyszerként használható (ha valaki allergiás az entacaponra vagy nem megfelelően reagál rá). Az entacapon rövid felezési idejű, kompetitív, reverzibilis COMT-inhibitor. Mind a felezési ideje, mind a farmakokinetikája nagyon hasonló a levodopához. Ez a magyarázata annak, hogy az entacapont mindig az aktuális levodopadózissal egy időben kell bevenni, mivel így pont annyi ideig áll fenn az enzimgátlás, ameddig az adott levodopadózis be nem jut az agyba. Utána a COMT-aktivitás a vérben helyreáll, és a következő dózis bevételekor újra gátolni kell, így az entacapon dózisszáma meg kell hogy egyezzen a levodopáéval.

Az entacapon klinikai hatékonyságát több vizsgálatban igazolták (NOMECOMT, SEESAW motoros fluktuációban szenvedő betegek esetén, míg a FILOMEN, CELOMEN vizsgálatban mind fluktuáló, mind stabil betegek esetén). Ezek alapján a motoros komplikációkban szenvedő betegek esetében az entacapon szignifikánsan növelte a napi „on” időt, csökkentette az „off” időt, javította a UPDRS-skála motoros értékeit, növelte

a levodopa hatástartamát (közel 85%-kal megnyújtotta a féléletidejét és közel 35-40%-kal emelte a plazmaszintjét), és kiküszöbölte a kritikusnak tartható plazmaszintcsökkenéseket. Ezenkívül javította a betegek életminőségét és bizonyos esetekben a levodopa dózisát is csökkenteni lehetett (levodopaspóroló hatás). A hatástartam-növekedés, a UPDRS motoros értékének javítása, valamint a levodopacsökkentés nem fluktuáló betegek esetében is megfigyelhető volt. Jelenleg ezeknek a vizsgálatoknak megfelelően a COMT-gátlók csak a motoros komplikációk, fluktuációk megjelenése esetén adhatók. A metabolizmust figyelve ésszerűnek tűnik az a megközelítés, hogy a levodopát bontó mindkét enzim szükséges gátolni a folyamatosabb dopaminerg stimuláció eléréséhez. Ebből a megfontolásból született a hármas kombináció, a Stalevo. A hármas kombinációval végzett klinikai bioekvivalencia-vizsgálatokban, valamint nyílt vizsgálatokban igazolták, hogy a kombináció ugyanolyan hatásos, mint a levodopa/DDCI kombináció kiegészítése entacaponnal. Így azonban egy tablettában adható mind a két szer, amely a betegeknek nagy könnyebbség (főleg, mivel gyakran „off” fázisban nyelészavar is kialakulhat). A kombináció mellé egyidejűleg rövid vagy hosszú hatású levodopa adható (amennyiben a levodopa dózisát emelni kell), illetve más antiparkinson szerrel szabadon kombinálható. Ez alól csak a COMTAN jelent kivételt, mivel annak maximális adagját a kombináció már tartalmazza. Előrehaladott, súlyos esetekben már nehezebb megvalósítani az individuális gyógyszerelést, ezért ilyenkor az enzimgátlás a levodopa mellé adott COMT-inhibitorral valósítható meg. Ez lehetővé teszi a levodopadózis egyéni adagolását a beteg gyorsan változó állapotához igazítva. Jelenleg a COMT-gátlást a motoros komplikációk kezelésére használjuk. Az elméleti háttérből következően

a COMT-gátlással létrejövő folyamatosabb dopaminerg stimulációnak köszönhetően a komplikációk kialakulása késleltethető lenne. Ennek igazolására folyik a STRIDE-PD vizsgálat, amelyben arra keressük a választ, hogy a COMT-gátlás korai alkalmazása (a legelső levodopadózistól kezdődően) kivédi-e, illetve késlelteti-e a motoros komplikációk kialakulását. A vizsgálat eredményei 2008-ra várhatóak.

## A jelenlegi ismeretek összefoglalása

– A levodopa a leghatásosabb tüneti szer, hatása dóziszfüggő.

– A levodopa dózisa fontos szerepet játszik a dyskinesia és a motoros komplikációk kialakulásában. A dózis mellett a kezelés időtartama, a betegség súlyossága és időtartama is nagy jelentőségű. A motoros komplikációk az ELLDOPA vizsgálatban öt-hat hónap levodopaterápia után jelentkeztek.

– A kezelés fokozatos abbahagyása (három nap alatt) nem okozott malignus neuroleptikus szindrómát, azonban a UPDRS értékei folyamatosan romlottak az első héten.

– A levodopa farmakokinetikai módosításától várható a motoros komplikációk megelőzése, illetve kitolása.

– Jelenleg a folyamatos dopaminerg stimuláció a többször adagolt levodopa, perifériás dekarboxilázgátló, COMT-inhibitor kombinációval valósítható meg a legjobban.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*Ez a munka a RET-NORT 08/2004 és az OTKA (F 043306) támogatásával készült.*

## AJÁNLOTT IRODALOM

1. Klivényi P, Jakab K, Vécsei L. A Parkinson-kór kezelése. Hippocrates 2000;2:352-4.
2. Klivényi P, Vécsei L. A Parkinson-kór kezelése: 2004. MOTESZ Magazin 2004;3-4:40-4.
3. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. Lancet Neurol 2006;5:677-87.
4. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Drug insight: Continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. Nat Clin Pract Neurol 2006;2:382-92.
5. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;66:983-95.
6. Stocchi F. The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations. Expert Opin Pharmacother 2006;7:1399-407.
7. Fahn S, and the Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? J Neurol 2005;252(Suppl4):IV37-IV42.
8. Kondo T. Levodopa therapy from the neuroprotection viewpoint. From a clinical outlook. J Neurol 2005;252(Suppl4):IV32-IV36.
9. Ogawa N, Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Miyoshi K. L-DOPA treatment from the viewpoint of neuroprotection. Possible mechanism of specific and progressive dopaminergic neuronal death in Parkinson's disease. J Neurol 2005;252 (Suppl4):IV23-IV31.
10. Schrag A. Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2005;4:366-70.
11. Daggrell SA. Recent important trials of pharmacotherapy in Parkinson's disease. Expert Opin Pharmacother 2005;6: 1025-8.
12. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. Mov Disord 2005;20:523-39.
13. Nutt JG. Continuous dopaminergic stimulation: Is it the answer to the motor complications of Levodopa? Mov Disord. In press.