

Az intestinalis gél bevezetésekor rögzített jellemzők tízéves változásai előrehaladott Parkinson-kóros betegekben

Szász József Attila dr.^{1, 2*} ■ Szatmári Szabolcs dr.^{1, 2*}
 Constantin Viorelia dr.² ■ Mihály István dr.^{3, 4} ■ Török Árpád dr.^{5, 6}
 Frigy Attila dr.^{7, 8} ■ Metz Júlia dr.³ ■ Kelemen Krisztina dr.^{2, 3}
 Szász Róbert Máté oh.⁹ ■ Forró Timea dr.^{2, 10}
 Baróti Beáta^{11, 12} ■ 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. Ideggyógyászati Klinika, Marosvásárhely, Románia

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

⁴Csíkszeredai Megyei Sürgősségi Kórház, Ideggyógyászati Osztály, Csíkszereda, Románia

⁵Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Sebészeti Tanszék, Marosvásárhely, Románia

⁶Maros Megyei Sürgősségi Kórház, 2. Sebészeti Klinika, Marosvásárhely, Románia

⁷Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Kardiológiai Tanszék, Marosvásárhely, Románia

⁸Maros Megyei Kórház, Kardiológiai Klinika, Marosvásárhely, Románia

⁹Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Marosvásárhely, Románia

¹⁰Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Doktori iskola, Marosvásárhely, Románia

¹¹Marosvásárhelyi George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Radiológiai Tanszék, Marosvásárhely, Románia

¹²Maros Megyei Sürgősségi Kórház, Radiológiai Klinika, Marosvásárhely, Románia

Bevezetés: A Parkinson-kór olyan neurodegeneratív kórkép, melynek tüneti kezelése hatékonyan megoldható, bár a terápiás ajánlások gyakran szorulnak finomításokra a gyarapodó tapasztalatok birtokában.

Célkérdés: Azt kívántuk elemezni, hogy előrehaladott Parkinson-kóros betegeinknél az időközben megjelent szakértői ajánlások hogyan tükröződtek az intestinalis gél bevezetését megelőző időszakban.

Módszer: Retrospektíven vizsgáltuk azokat az azonos szempontok alapján nyert adatokat, amelyek levodopa-karbidopa intestinalis gél kezelésben részesülő betegekre vonatkoztak. A 2011 és 2021 közötti periódust két ötévesre osztottuk fel, mivel az első öt év után fogadták el a klinikai döntéshozatalban az „5-2-1-es szabályt”.

Eredmények: A vizsgált időszakban 150 betegnél kezdtük el a levodopa-karbidopa intestinalis gél kezelést. A második periódusban a betegek átlagéletkora alacsonyabb, a diagnózis óta eltelt idő rövidebb volt. Csúcsdózis dyskinesisei ($p = 0,02$), bifázis dyskinesisei ($p < 0,001$), hajnali akinesisei ($p = 0,02$) szignifikánsan kevesebb betegnek voltak a második öt évben. Szintén az utóbbi öt évben kevesebb beteg érintett a megkésett „on” ($p = 0,03$), a „no on” ($p = 0,02$) és a „freezing” jelenség ($p = 0,01$). A Hoehn-Yahr-skála átlagos pontszáma is kisebb volt a második periódusban, míg az MMSE átlagos pontszáma nagyobb volt ($p < 0,001$). A levodopa napi adagjai nagyobbak ($p < 0,01$) voltak a második csoportban, az adagolási frekvencia nem változott jelentősen.

Következtetés: Tízéves időszakot vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a második öt évben szignifikánsan jobb fizikális és kognitív állapotban került sor az előrehaladott Parkinson-kóros betegeknél a levodopa-karbidopa intestinalis gél bevezetésére. A szakértői ajánlásokhoz viszonyítva még mindig súlyosabb klinikai képet tapasztalunk az eszközös kezelés elkezdésekor, de ennek az invazív módszernek már javult az elfogadása mind a betegek, mind az őket alapszinten ellátó családorvosok és területi neurológusok részéről.

Orv Hetil. 2022; 163(30): 1189–1195.

Kulcsszavak: előrehaladott Parkinson-kór, dyskinesis, levodopa-karbidopa intestinalis gél, motoros fluktuációk, dopaminagonisták

*Megosztott első szerzőség

Ten-year trends of the characteristics in patients with advanced Parkinson's disease at the time of intestinal gel therapy introduction

Introduction: Parkinson's disease is a neurodegenerative disease, the symptoms of which can be treated reasonably well; however, therapeutic recommendations need to be refined based on the observations from everyday practice.

Objective: We aimed to analyze the extent by which published expert recommendations were reflected in the management of patients with advanced Parkinson's disease, prior to the introduction of the intestinal gel.

Method: Data from patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel were retrospectively examined. The period from 2011 to 2021 was divided into two five-year periods, prior and after the usage of the "5-2-1 rule" in clinical decision-making.

Results: Levodopa-carbidopa intestinal gel treatment was initiated in 150 patients during the study period. In the second five-year period, the mean age of the patients was lower and the time from diagnosis was shorter. Also, there were significantly fewer patients with peak-dose dyskinesias ($p = 0.02$), biphasic dyskinesias ($p < 0.001$), and early morning akinesias ($p = 0.02$). Furthermore, in the last five years of the study, fewer patients were affected by delayed on ($p = 0.03$), no on ($p = 0.02$), and freezing ($p = 0.01$). The mean score measured on the Hoehn-Yahr scale was also lower in the second period, while the mean MMSE score was higher ($p < 0.001$). Daily doses of levodopa were higher ($p < 0.01$) in the second period, but with similar dosing frequency.

Conclusion: Our retrospective analysis of trends during a ten-year period revealed that, in the second five-year period, levodopa-carbidopa intestinal gel was started in advanced Parkinson's disease patients with a significantly better physical and cognitive state. Compared to expert recommendations, our patients still had a more severe clinical picture at the start of device-aided therapy, but acceptance of this invasive method has improved both for patients and for general practitioners and neurologists.

Keywords: advanced Parkinson's disease, dyskinesia, levodopa-carbidopa intestinal gel, motor fluctuations, dopamine agonists

Szász JA, Szatmári Sz, Constantin V, Mihály I, Török Á, Frigy A, Szász RM, Forró T, Baróti B, Orbán-Kis K. [Ten-year trends of the characteristics in patients with advanced Parkinson's disease at the time of intestinal gel therapy introduction]. *Orv Hetil.* 2022; 163(30): 1189–1195.

(Beérkezett: 2022. március 17.; elfogadva: 2022. április 22.)

Rövidítések

COMT = (catechol-O-methyltransferase) catechol-O-metiltranszferáz; DAT = (device-aided therapy) eszköz által támogatott terápia; DBS = (deep brain stimulation) mély agyi stimuláció; HY = Hoehn-Yahr; LCIG = (levodopa-carbidopa intestinal gel) levodopa-karbidopa intestinalis gél; MAO-B = monoaminoxidáz-B; MMSE = (Mini-Mental State Examination) Mini Mentális Állapot Vizsgálat; ns = nem szignifikáns

Pápai Páriz Ferenc az 1690-ben kiadott Pax Corporisban „A Reszketegségről és a kéz, láb, nyelv s' egyéb tag el-Eséséről” című fejezetben számos módszert javasolt a később Parkinson-kórnak elnevezett betegség kezelésére [1]. A különböző, életmódra és étrendre vonatkozó utasítások, a vérlebcsoport, az izzasztás, a köpölyözés, a fürdők, a kenőcsök, a tinktúrák stb. alkalmazását a kórformától és a betegség súlyossági fokától is függővé tette [2]. Napjainkban a Parkinson-kór olyan neurodegeneratív kórképnek számít, melynek tüneti kezelése hatékonyan megoldható, elsősorban a dopamin pótlásával. Ennek viszont legnagyobb próbatétele a stabil posztzisztikus dopamin koncentráció biztosítása [3]. A népesség átlagéletkorának növekedése, illetve a hatékony általános belgyógyászati és célzott neurológiai kezelések nyomán nő a régóta kezelt Parkinson-kóros betegek száma, ezzel együtt az az igény is, hogy azok is megfelelő

terápiában részesüljenek, akik súlyos állapotba jutottak. Ilyen értelemben jelentősnek számít az a 2015-ben megjelent szakértői állásfoglalás, mely szerint ha az előrehaladott Parkinson-kóros betegnél a napi 5-ször adagolt, kombinált levodopaterápia ellenére napi 2 óra „off” állapot és/vagy 1 óra súlyos dyskinesia dokumentálható, megfontolandó az elérhető eszközös terápiák (device-aided therapies, DAT-ok) valamelyikének alkalmazása [4]. Ezt az „5-2-1-es szabály” néven közismertté vált kritériumrendszert későbbi állásfoglalások egészítették ki [5, 6]. Eddig három DAT bizonyította hatékonyságát mind a klinikai vizsgálatokban, mind a gyakorlatban: a mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS), az apomorfinpumpa és a levodopa-karbidopa intestinalis gél (LCIG) [7–9]. Romániában az LCIG-terápiát 2009-ben törzskönyvezték [10], klinikánkon 2011 júniusában kezdtük el ezt a kezelést [11]. A másik két módszer alkalmazására országunkban egyelőre csak kivételes esetekben volt lehetőség [12].

Célkitűzés, módszer

Célunk volt elemezni, hogy előrehaladott Parkinson-kóros betegeinknél az időközben megjelent szakértői ajánlások hogyan tükröződtek a mindennapi gyakorlatban, hogyan változtak azok a jellemzők, amelyeket figyelem-

be vettünk az egyetlen elérhető DAT: az LCIG ajánlásokor.

Retrospektíven vizsgáltuk azokat az azonos szempontok alapján nyert adatokat, amelyek LCIG-kezelésben részesülő betegekre vonatkoztak. Ha központunkban valakinél felmerül a DAT szükségessége, egy interdiszciplináris munkacsoport (neurológus, pszichiáter, gasztroenterológus) olyan többlépcsős kivizsgálás után tesz javaslatot, amelynek minden esetben kórházi szakasza is van, és végül a beteggel és családtagjával/gondozójával közösen születik döntés. Az LCIG bevezetése óta eltelt tízéves periódust két ötévesre osztottuk fel, miután éppen az első öt év után fogadták el a klinikai döntéshozatalban az „5-2-1-es szabályt”.

Az adatok statisztikai feldolgozását Prism 8.0 programcsomag (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) 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

Központunkban a 2011. június és 2021. június közötti 10 év alatt összesen 150 betegnél vezettük be – előzetes, kórházi beutalás során végzett tesztelést követően – az LCIG-t. A betegek fontosabb jellemzőit, a motoros komplikációk spektrumát, illetve az utolsó konzervatív terápia részleteit az *I. táblázatban* mutatjuk be.

Összehasonlítva az első és a második ötéves időszakot, az alábbi különbségeket találtuk:

A második periódusban, vagyis az „5-2-1-es szabály” bevezetését követően az előrehaladott Parkinson-kóros betegek átlagéletkora alacsonyabb, illetve a Parkinson-kór diagnózisa óta eltelt idő valamivel rövidebb volt.

Csúcsdózisú dyskinesisei szignifikánsan kevesebb előrehaladott Parkinson-kóros betegnek voltak a második öt évben ($p = 0,02$), ezek időtartamában viszont nem volt különbség. A bifázisos dyskinesis mind a betegek számában ($p < 0,001$), mind időtartamában ($p = 0,02$) jelentősen különbözött a két csoportban. Az utóbbi öt évben kevesebb beteget érintett a hajnali akinesis ($p = 0,02$), a megkésett „on” ($p = 0,03$), a „no on” ($p = 0,02$), a „sudden off” (ns) és a „freezing” jelenség ($p = 0,01$). A Hoehn-Yahr (HY)-skála átlagos pontszáma is kisebb volt a második periódusban, míg az MMSE átlagos pontszáma nagyobb volt ($p < 0,001$).

A levodopakezelés időtartama csökkent ($p = 0,035$), a napi adagok viszont nagyobbak (átlag: $p < 0,01$, medián: $p = 0,02$) voltak a második csoportban, az adagolási frekvencia kismértékben volt nagyobb (ns).

A második periódusban lényegesen több beteg kapott rotigotint és kevesebb catechol-O-metiltranszferáz (COMT)-gátlót, míg a többi dopaminagonista, a monoaminoxidáz-B (MAO-B)-gátló és az amantadin szem-

pontjából nem volt lényeges különbség, ami a gyógyszerket szedő betegek számát vagy napi adagját illeti.

A második öt év során a betegeknek valamivel több mint a fele (56%) egy hónap alatt elfogadta az LCIG-t, míg az első periódusban némileg kevesebben (44%); ez a különbség nem szignifikáns statisztikai szempontból.

Megbeszélés

A Parkinson-kór a második leggyakoribb neurodegeneratív kórkép, melynek hátterében többféle patomechanizmus felmerül, úgymint a mitokondriális diszfunkció, a megnövekedett oxidatív stressz, gyulladási folyamatok és a szinukleinaggregáció [13, 14]. Az utolsó két évtizedben megjelent nagyszámú, bizonyítottan hatékony dopaminerg terápiás lehetőség ellenére a levodopakészítményekkel történő szubsztitúciós terápia nyújtja továbbra is a legerőteljesebb klinikai javulást. A levodopakezelés nagy hátránya, hogy főként farmakokinetikai okok miatt 4–6 éves alkalmazást követően a betegek mintegy 40%-ánál motoros komplikációk (fluktuációk és dyskinesisek) jelentkeznek; ezek aránya 10 év után a 90%-ot is meghaladja [15]. A levodopa kedvezőtlen farmakokinetikája javításának több módja is széles körben alkalmazható; további pozitív hatást remélhetünk a harmadik generációs COMT-gátló opikapon [16], illetve a MAO-B-gátló és glutamátmodulátor szafinamid [17, 18] bevezetésétől. Ez utóbbiakat Romániában – akárcsak Közép- és Kelet-Európa több országában – még nem törzskönyvezték [19]. A fentiek tükrében egyértelmű, hogy Parkinson-kórban a posztzinaptikus dopaminerg tónus egyenletes korrigálása folyamatos kihívás a betegség mindegyik stádiumában.

Az LCIG alkalmazásával elérhető a motoros teljesítmény ingadozásainak és a dyskinesiseknek a ritkulása és enyhülése, hiszen a levodopa adagolása folyamatos, és közvetlenül a felszívódás helyére, egyénre szabottan történhet, amint azt mind a klinikai vizsgálatok, mind a klinikai gyakorlat meggyőzően bizonyították [7, 20–23]. A Parkinson-kór kezelése, különösen a tünetek súlyosbodásával, egyre gyakoribb korrigálást kíván a beteget követő neurológus részéről, amelynek elengedhetetlen feltétele a jó beteg-orvos kapcsolat.

A kórlefolásnak fontos szakasza az előrehaladott fázis, amelynek felismerése az orvos részéről, elfogadása a beteg és gondozója részéről alapvető változtatásokat indíthat el, hiszen ezután már csak eszközös terápiákkal lehet a megfelelő életminőséget biztosítani [24, 25]. Az első lépcső tehát az, hogy a kezelőorvos kellő időben állapítsa meg, hogy elérték az az időpont, amikor a megfelelő adagban és frekvenciával szájon át adott gyógyszerek már nem elég hatékonyak, a mellékhatások viszont egyre gyakoribbak. A Parkinson-kór előrehaladott stádiumának nehézkes megállapítása magyarázható a standardizált és validált kritériumok hiányával is [26]. Jó együttműködés esetén ezek a felismerések nem váratlanok, így amikor arra kerül a sor, hogy a következő lépésben megszülessen a közös döntés a folytatás miként-

1. táblázat | Előrehaladott Parkinson-kóros betegek jellemzői két ötéves periódusban az LCIG-kezelés elkezdése előtt

Jellemzők	1–5 év n = 75	6–10 év n = 75	p
Férfiak, n (%)	38 (50,7%)	43 (57,3%)	ns
Nők, n (%)	37 (49,3%)	32 (42,7%)	
Átlagéletkor (± SD)			
Mindegyik beteg	65,0 ± 8,1	62,9 ± 8,1	ns
Férfi	64,8 ± 9,0	62,0 ± 8,5	ns
Nő	65,3 ± 7,2	64,19 ± 7,54	ns
A Parkinson-kór diagnózisa óta eltelt időtartam (évek, átlag ± SD) medián	11,7 ± 4,8 11	10,2 ± 4,0 9	0,06
„Off” időtartam (óra, átlag ± SD)	4,8 ± 1,1	4,6 ± 1,0	ns
Csúcsdózisú dyskinesis: időtartam (óra, átlag ± SD) n (%)	2,9 ± 0,8 54 (72%)	3,0 ± 0,9 41 (54,7%)	ns 0,02
Bifázisos dyskinesis: időtartam (óra, átlag ± SD) n (%)	3,2 ± 0,8 33 (44%)	2,5 ± 0,6 11 (14,7%)	0,02 <0,001
Hajnali akinesis (n, %)	71 (94,7%)	61 (81,3%)	0,02
Megkésett „on” (n, %)	52 (69,33%)	38 (50,7%)	0,03
„No on” (n, %)	24 (32%)	11 (14,7%)	0,02
„Sudden off” (n, %)	33 (44%)	25 (33,3%)	ns
„Freezing” jelenség (n, %)	49 (65,3%)	32 (44%)	0,01
A Hoehn–Yahr-skála pontszáma			
„On” állapotban: medián átlag	3 3,4 ± 0,5	3 3,1 ± 0,3	<0,001
„Off” állapotban: medián átlag	4 4,6 ± 0,5	4 4,2 ± 0,4	<0,0001
MMSE-pontszám (átlag ± SD)	25,3 ± 2,0	26,9 ± 2,5	<0,0001
Levodopa: a kezelés időtartama átlagadag (mg/nap) medián adag (mg/nap) átlag adagolási frekvencia, ×/nap adagolási frekvencia, ×/nap, medián	11,4 ± 4,8 785,3 ± 250,3 750 5,1 ± 1,1 5	9,8 ± 3,8 923 ± 248,9 900 5,3 ± 0,9 5	0,035 <0,01 ns ns
Dopaminagonista (n, %) Pramipexol (n; átlagadag mg) Ropinirol (n; átlagadag mg) Rotigotin (n; átlagadag mg)	61 (81,3%) 26; 2,4 ± 0,5 16; 14,5 ± 5,2 19; 8 ± 2,8	62 (82,7%) 16; 2,3 ± 0,6 17; 12,5 ± 4,7 32; 8,3 ± 3,1	ns *ns *ns *0,04
MAO-Bg (n, %)	46 (61,3%)	55 (73,3%)	ns
COMTg (n, %)	52 (69,3%)	35 (46,7%)	<0,01
Amantadin (n, %)	24 (32%)	17 (23,7%)	ns
LCIG elfogadása 30 nap alatt n (%)	33 (44%)	42 (56%)	ns

*Esetszámra vonatkozó Fisher-féle egzakt teszt

COMTg = catechol-O-metiltransferáz-gátló; LCIG = levodopa-karbidopa intestinalis gél; MAO-Bg = monoaminoxidáz-B-gátló, MMSE = Mini Mentális Állapot Vizsgálat; n = betegszám; ns = nem szignifikáns; SD = standard deviáció

jéről, már minden résztvevő (beteg, gondozó, orvos) felkészülten tud érvelni, kérdezni, elfogadni. Mégsem ezt látjuk a mindennapi gyakorlatban: sok esetben találkozzunk ellenérzésekkel, tájékozatlansággal főleg az invazív kezelésekkel szemben, ami részben érthető is egy

olyan régióban, ahol a folyamatos gyógyszerellátás a mai napig akadozik. A központunkban felmért, előrehaladott Parkinson-kóros betegek között, ha nem is jelentős, de csökkenő tendenciát mutat az az idő, amely az LCIG elfogadásához szükséges.

A motoros komplikációk különböző altípusainak pontos definiálása szinte biztosan nem oldható meg egyszeri, ambuláns vizsgálat körülményei között, néha még a bentfekvéses követés során is nehéznek bizonyulhat a döntés. Emellett nem elég csak a betegtől gyűjtött információkra hagyatkozni, a beteget gondozó családtag gyakran szolgál a klinikai döntéshozatalhoz elengedhetetlenül szükséges, fontos információkkal. A motoros komplikációk súlyosságának megítélésében (főleg az „off” állapotok esetében) nemritkán még a mozgászavarokban jártas neurológusnak is többszöri megfigyelés szükséges annak eldöntésére, hogy elértük-e a konzervatív terápia korlátait (főleg a levodopaadagolás szempontjából), vagy tulajdonképpen „alulkezelt” esettel állunk szemben [27]. Magának a „wearing off” állapotnak a helyes megítélése nem is egyszerű feladat, irodalmi adatok szerint az esetek 25%-ában nem ismerik fel [28].

Az előrehaladott Parkinson-kór irodalma folyamatosan bővül, újabb, döntően nem motoros „kritériumokat” javasolnak: ismételt esések okozta funkcionális zavarok, kitartó hallucinációk, enyhe-középsúlyos kognitív hanyatlás [6]. A klinikai gyakorlat viszont azt jelzi, hogy ezek a tünetek a rutinvizsgálat során, főleg járóbeteg-rendelésen nem kapnak kellő figyelmet [12]. Korábbi közleményeinkben részletesen elemeztük azt a megfigyelést, hogy a mindennapos klinikai gyakorlatban a végül intestinalis géllal kezelt betegek a szakértői ajánlásokhoz képest egyértelműen súlyosabb klinikai képet mutatnak (az irodalomban talált tanulmányokban és a saját anyagban egyaránt) [12, 27]. Ez a tendencia jelen elemzésünkben is tükröződik, viszont a két ötéves periódus nem különül el markánsan e tekintetben. A tíz év alatt összegyűlt 150 betegnél átlagban $4,73 \pm 1,1$ óra „off” állapotot, illetve 95 esetenél $2,96 \pm 0,8$ óra dyskinesist (ebből 44 esetben átlag $3 \pm 0,8$ óra bifázisos dyskinesist) találtunk. A két ötéves időintervallum összehasonlításakor – a bifázisos dyskinesisek kivételével, melyek szignifikánsan gyakrabban fordultak elő az első ötéves betegcsoportban – nem találtunk szignifikáns különbséget.

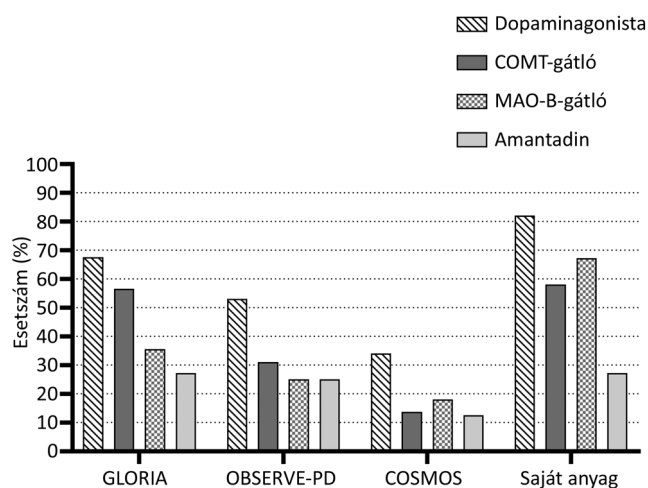
Számos motoros komplikációnak az életminőségre gyakorolt hatását nehéz pontosan felmérni. Ami fontos a kezelőorvosnak, nem biztos, hogy hasonló fontossággal bír a beteg számára. Gyakran tapasztaljuk például, főleg fiatalabb korban kezdődő megbetegedés során, hogy középsúlyos, mérsékelt motorosteljesítmény-romlás körülményei között igen zavaró, fájdalmas lábdystonia alakul ki, mely jelentősen zavarhatja a járást, eséshez vezethet, nem utolsósorban rontja az alvás minőségét, és anxiétást okoz [29].

Saját betegek motoros fluktuációi és dyskinesisei egyértelműen különböztek a két vizsgált periódusban, ami arra utalhat, hogy ezek jelenlétében a második öt évben a kór súlyossága szempontjából hamarabb került sor az LCIG elkezdésére, és/vagy a kezelés során jobban kihasználták a különböző gyógyszer-csoportok (például rotigotin) adta előnyöket, miközben a levodopa napi adagjai megemelkedtek. Eddigi tanulmányaink eredmé-

nyei szerint a napi levodopaadag klinikánk vonzáskörzetében/országunkban kisebb volt az irodalmi adatokhoz viszonyítva [11, 27].

Az előrehaladott stádiumban alkalmazott, sokszor komplex gyógyszeres terápiának korlátai vannak: gyakoribbak a mellékhatások, és gyengül a terápiahűség [30]. Saját korábbi felméréseink azt mutatták, hogy betegeinknél közvetlenül az LCIG bevezetése előtt jelentősen gyakrabban alkalmazták a rendelkezésre álló kiegészítő terápiákat [11, 27]. Ennek egyik oka lehet az, hogy számos, hatékony adjuváns dopaminerg szer (opikapon, szafinamid, apomorfin, retard amantadin) hiányzik, a másik pedig az, hogy csak egyféle DAT érhető el országunkban [19]. Az említett tendencia érvényesül klinikánk tízéves anyagára vonatkozóan is. Összehasonlítva meghatározó irodalmi adatbázisokkal – GLORIA-regiszter (18 ország, 375 beteg) [7], OBSERVE-PD [31] tanulmány (18 ország, 1342 beteg), COSMOS vizsgálat (14 ország, 409 beteg) [30] – azt tapasztaljuk, hogy az amantadin kivételével minden adjuváns gyógyszer-csoport gyakrabban kerül alkalmazásra a saját anyagunkban, mint az említett tanulmányokban (1. ábra).

Érthető, ugyanakkor fontos befolyásoló tényező a tartózkodás és a halogatás mind a betegek és családtagok, mind a kezelőorvos részéről az eszközös, invazív kezelési eljárásokkal szemben. Irodalmi adatok szerint az átlagéletkor a kórismezés pillanatában 60 év, és két évtizedes vagy akár ennél hosszabb kórtartamra lehet számítani [29]. Habár az LCIG életminőséget javító hatását még előrehaladott életkorban (80 év felett) is igazolták [32], több közlemény szerint a hosszú távú, megbízható alkalmazást kedvezőtlenül befolyásolja a kórtartam, a klinikai kép súlyossága, illetve az előrehaladott életkor [33–35].



1. ábra

Előrehaladott Parkinson-kóros betegek kiegészítő kezelése különböző adatbázisok szerint

COMT = catechol-O-metiltranszferáz; MAO-B = monoaminoxidáz-B; PD = Parkinson-kór; n = betegek száma

GLORIA-regiszter, n = 375

OBSERVE-PD, n = 1342

COSMOS, n = 409

Saját tízéves beteganyag, n = 150

A jelenlegi tapasztalatok birtokában a DAT-ok bevezetését számos tényező befolyásolhatja, például nem ajánlják a DBS-t 70 évnél idősebb vagy depressziós betegek esetében, és a többi módszert sem, ha jelentős nem motoros szövődmények – mint psychosis, dementia, esések – észlelhetők [3, 4]. Az egyes esetekben a személyre szabott, időben történő tanácsadás csakis a beteget jól ismerő, különböző szakterületet képviselő orvosok együttműködése révén valósulhat meg [12, 36].

Beteganyagunkban nőtt azon betegek száma, akik hamarabb elfogadják az LCIG-kezelést, a kisebb HY-skála és a nagyobb MMSE-pontszám pedig arra utal, hogy a második öt évben a betegek jobb fizikális és kognitív állapotban kezdték el az LCIG-t. Azt tapasztaljuk, hogy az utóbbi években javult a betegek egyetemi klinikákra való irányítása, korábban világosítják fel őket a rendelkezésre álló eszközös terápiákról.

Eddigi elemzéseink azt igazolják, hogy a központunk gondozásában levő Parkinson-kóros betegek kezelése a nemzetközi irányelvek szerint történik, hasonló stratégiával, mint amelyet más országok szakcsoportjai követnek [37–39]. Figyelembe véve, hogy a hazai kezelési lehetőségek nagyjából hasonlóak a többi közép- és kelet-európai országhoz, úgy gondoljuk, hogy egy ilyen típusú átfogó elemzés segít mind a gyakorló ideggyógyásznak, mind a beteget közelről követő családorvosnak a Parkinson-kór előrehaladottabb stádiumainak felmérésében, továbbá azon betegek korábbi felismerésében, akik potenciálisan megfelelő jelöltek a LCIG-re.

Tanulmányunk egyik hiányossága a retrospektív adatfeldolgozásból adódik: nem tudtuk elvégezni néhány, az életminőséget jelentősen befolyásoló, döntően nem motoros tünet/komplikáció elemzését, mivel ezeket nem rögzítették minden esetben megfelelően és tervezetten. Ezenkívül az első ötéves periódus elején olyan előrehaladott Parkinson-kóros betegek is voltak, akik azért nem részesültek esetleg hamarabb az eszközös terápiában, mivel az még nem volt elérhető számukra. A Parkinson-kóros betegek és az őket kezelő neurológusok döntéseit befolyásolhatta, hogy nem volt hozzáférhető néhány a kiegészítő készítmények és kettő az eszközös módszerek közül.

Következtetés

Az elmúlt tízéves időszakot vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy az utóbbi öt évben szignifikánsan jobb fizikális és kognitív állapotban került sor az előrehaladott Parkinson-kóros betegeknek az eszközös terápia, a LCIG bevezetésére. A szakértői ajánlásokhoz viszonyítva még mindig súlyosabb klinikai képet tapasztalunk az intestinalis géllel történő kezelés elkezdésekor, de ennek az invazív módszernek már javult az elfogadása mind a betegek, mind az őket alapszinten ellátó családorvosok és területi neurológusok részéről. Az újabb kezelési módszerekkel

gyűjtött tapasztalat átültetése a mindennapi gyakorlatba a helyi adottságoktól is függ, ami magyarázza a különböző központokból származó adatok közti eltéréseket.

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

Érdekltségek: Sz. J. A.: Tanácsadói/előadói tiszteletdíj: AbbVie, Boehringer Ingelheim, GSK, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Stada, Teva, UCB. C. V.: Előadói tiszteletdíj: AbbVie. A többi szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönjük dr. Bancu Ligia, dr. Szederjesi János, dr. Cioba Marius, dr. Almásy Emőke, dr. Neagoie Radu és dr. Rácz Attila támogatását.

Irodalom

- [1] Bereczki 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] Pápai Páriz F. *Pax Corporis, i.e., a teaching of the causes, sources and the methods of treatment of the internal diseases of the human.* [Pax corporis, az az az emberi testnek belső nyavalyáinak okairól, fészkeiről 's azoknak orvoslásának módgyáról való tracta.] Kolozsvár, 1690.
- [3] Pirtošek Z, Bajenaru O, Kovács N, et al. Update on the management of Parkinson's disease for general neurologists. *Parkinsons Dis.* 2020; 2020: 9131474.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.

- [9] Dafsari 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Szász JA, Szatmári S, Constantin V, et al. Decision-making and duration to accept device-aided therapy in advanced Parkinson's disease. [Döntési szempontok és az eszközös terápia elfogadásához szükséges idő előrehaladott Parkinson-kórban.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 839–847. [Hungarian]
- [13] Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26: 1049–1055.
- [14] Nagy EE, Frigy A, Szász JA, et al. Neuroinflammation and microglia/macrophage phenotype modulate the molecular background of post-stroke depression: a literature review. *Exp Ther Med.* 2020; 20: 2510–2523.
- [15] Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001; 16: 448–458.
- [16] 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.
- [17] Borgohain R, Szasz 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.
- [18] Borgohain R, Szasz 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.
- [19] Rosca EC, Tudor R, Cornea A, et al. Parkinson's disease in Romania: a scoping review protocol. *Brain Sci.* 2021; 11: 251.
- [20] Szász JA, Szatmári Sz, Constantin V, et al. The importance of evaluation of gastrointestinal symptoms in advanced Parkinson's disease. [A gastrointestinális panaszok felmérésének jelentősége előrehaladott Parkinson-kórban.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1681–1687. [Hungarian]
- [21] 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.
- [22] Simu MA, Jianu DC, Dulamea AO, et al. Advanced Parkinson's disease treatment simplification and long-term outcomes with levodopa carbidopa intestinal gel: COSMOS Romanian subanalysis. *Brain Sci.* 2021; 11: 1566.
- [23] Szász JA, Constantin VA, Orbán-Kis K, et al. Management challenges of severe, complex dyskinesia. Data from a large cohort of patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel for advanced Parkinson's disease. *Brain Sci.* 2021; 11: 826.
- [24] Takáts A, Nagy H, Radics P, et al. Treatment possibilities in advanced Parkinson's disease. [Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában.] *Ideggyogy Sz.* 2013; 66: 365–371. [Hungarian]
- [25] Aschermann Z, Dibó G, Klivényi P, et al. Recommendation for treatment options in advanced Parkinson's disease. [Ajánlás a Parkinson-kór előrehaladott stádiumának kezeléséhez.] *Ideggyogy Sz.* 2016; 69: 367–372. [Hungarian]
- [26] Antonini A, Pahwa R, Odin P, et al. Psychometric properties of clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: real-world evidence from G7 countries. *Neurol Ther.* 2022; 11: 303–318.
- [27] Szász JA, Szatmári Sz, 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]
- [28] Farzanehfar P, Woodrow H, Horne M. Assessment of wearing off in Parkinson's disease using objective measurement. *J Neurol.* 2021; 268: 914–922.
- [29] LeWitt PA, Chaudhuri KR. Unmet needs in Parkinson disease: motor and non-motor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 80(Suppl 1): S7–S12.
- [30] Fasano A, Gurevich T, Jech R, et al. Concomitant medication usage with levodopa-carbidopa intestinal gel: results from the COSMOS study. *Mov Disord.* 2021; 36: 1853–1862.
- [31] 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.
- [32] Morgante F, Oppo V, Fabbri M, et al. Levodopa-carbidopa intrajejunal infusion in Parkinson's disease: untangling the role of age. *J Neurol.* 2021; 268: 1728–1737.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Calandrella D, Romito LM, Elia AE, et al. Causes of withdrawal of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2015; 84: 1669–1672.
- [36] Szasz JA, Jianu DC, Simu MA, et al. Characterizing advanced Parkinson's disease: Romanian subanalysis from the OBSERVE-PD study. *Parkinsons Dis.* 2021; 2021: 6635618.
- [37] Szász J, 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 Tîrgu 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]
- [38] 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.
- [39] Szász JA, Constantin V, Mihály I, et al. Dopamine agonists in Parkinson's disease therapy – 15 years of experience of the Neurological Clinics from Tîrgu Mureş. A cross-sectional study. [A dopaminagonisták jelentősége a Parkinson-kór kezelésében a marosvásárhelyi ideggyógyászati klinikák 15 éves gyakorlatában – keresztmetszeti vizsgálat.] *Ideggyogy Sz.* 2019; 72: 187–193. [Hungarian]

(Szatmári Szabolcs dr.,
540081 Marosvásárhely,
Gral Ion Dumitrache utca 20/A, Románia,
e-mail: szabolcs.szatmari@gmail.com)