

Duodopa u pokročilé Parkinsonovy nemoci v klinické praxi

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Neurologická klinika, FN a LF UK, Hradec Králové

Kazuistika popisuje 63letého muže s pokročilou Parkinsonovou nemocí ve stadiu pozdních motorických a psychických komplikací, u kterého byla po selhání klasické farmakoterapie použita dlouhodobě a bezpečně terapie Duodopou.

Klíčová slova: pokročilá Parkinsonova nemoc, pozdní motorické a psychické komplikace, Duodopa.

Duodopa in advanced Parkinson's disease in clinical practice – a case report

The case report describes a 63-year-old man with advanced Parkinson's disease at the stage of late motor and mental complications in whom, following the failure of classic pharmacotherapy, treatment with Duodopa was used in a long-term and safe manner.

Key words: advanced Parkinson's disease, late motor and mental complications, Duodopa.

Neurol. praxi 2014; 15(4): 210–212

Úvod

Jako první detailně popsal onemocnění s příznaky třesu, zpomalením motoriky a poruchou stoje a chůze James Parkinson (obrázek 1) ve své práci „An Essay on the Shaking Palsy“ (v překladu „Esej o třaslavé obrně“) z roku 1817 (obrázek 2). Parkinsonova nemoc (PN) je nejčastější poruchou bazálních ganglií. Patologický náález je charakterizován ztrátou dopaminergních neuronů v pars compacta substantia nigrae a přítomností inkluzí synukleinu ve formě Lewyho tělísek. PN vzniká dle klasické definice na podkladě neuronální ztráty v pars compacta substantiae nigrae s následným snížením syntézy dopaminu, včetně alterace dalších neurotransmiterů (serotoninu, acetylcholinu a další). V terapii PN nastal zlom po zavedení levodopy (L-dopa) od počátku sedmdesátých let 20. století. L-dopa je doposud nejúčinnějším lékem a zlatým standardem v léčbě PN. V prvních letech po stanovení diagnózy PN lze vcelku účinně zvládat motorické symptomy této choroby léčbou dle mezinárodních doporučení. S progresí onemocnění jsme nuceni zvyšovat dávku a frekvenci podávání L-dopa či přidat další farmakoterapii (agonisté dopaminu, inhibitory katechol-O-metyltransferázy, amantadin, rasagilin) (Olanow et al., 2009). Později se objevuje stadium pozdních hybných a psychických komplikací, u kterého je dosažení dlouhodobě vyrovnaného stavu již obtížné (Antonini, 2007). Po určité době (zpravidla několik let) se však u většiny pacientů objevují komplikace způsobené farmakokinetikou podávané léčby – fluktuace (kolísání) stavu hybnosti, zkrácené trvání účinku jednotlivých dávek léčby (tzv. wearing-off), což časem může

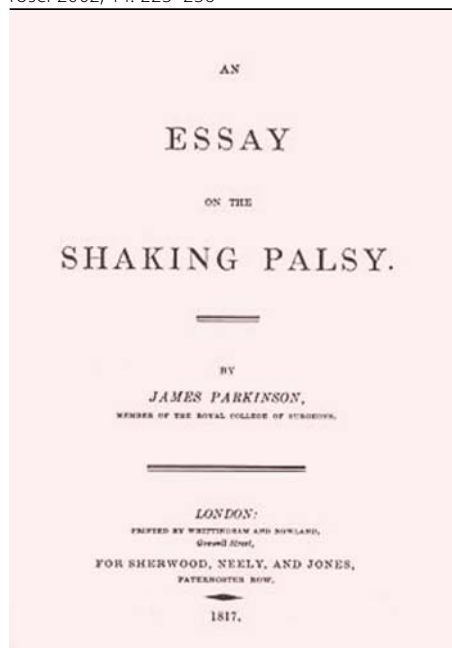
výústit ve střídání stavů dobré („ON“) a špatné („OFF“) hybnosti. Navíc vznikají další komplikace, jež nebyly známy před jejím uvedením do klinické praxe, a to především abnormální mimovolní pohyby (dyskineze) (Ahlskog et Muentner, 2001). U rizikových nemocných (věk, existující duševní porucha) se mohou po L-dopa objevit halucinace a jiné nežádoucí duševní projevy. Tyto pozdní projevy PN jsou způsobeny jednak progresí onemocnění, ale i dlouhodobým nepřirozeným drážděním nervového systému působením léků. Nepotvrdila se sice obava, že by L-dopa byla v běžně užívaných dávkách toxická a že by tím urychlovala postup nemoci, ale ke vzniku pozdních komplikací u PN prokazatelně přispívá kolísání hladiny dopaminu. Léky by se tedy měly podávat tak, aby hladiny L-dopa a dopaminu v mozku co nejméně kolísaly (Antonini, 2007). Neurochirurgická terapie může být indikována u vybrané části pacientů, když selhává farmakologická léčba. Pro zlepšení stavu u pokročilých komplikovaných stadií PN máme v současné době prakticky jen dvě terapeutické možnosti, a to hlubokou mozkovou stimulaci (DBS) a Duodopa – intraduodenální infuze L-dopa cestou perkutánní gastrostomie (PEG) přes programovatelnou pumpu (obrázek 3) (Kianička et al., 2012). Obě tyto metody jsou finančně nákladné a organizačně velmi složité, a proto jsou v České republice vyhrazeny pouze pro specializovaná extrapyramidová centra při neurologických klinikách fakultních nemocnic (Praha, Brno, Olomouc). DBS a její podrobné zhodnocení bylo podáno v tomto časopise minulý rok (Baláž, 2013). V indikovaných případech hraje velmi významnou roli v léčbě pokročilé

PN. Výskyt kognitivní poruchy nebo demence u Parkinsonovy nemoci se nyní odhaduje na 30 až 40 % (Aarsland et Kurz, 2010) a jsou jedny z nejčastěji vylučujících kritérií u DBS. U těchto

Obrázek 1. James Parkinson (1755–1828) se narodil v Londýně v rodině lékaře. Sám se stal lékařem a měl svou vlastní praxi. Byl vzdělaným praktikem se širokým polem působnosti. Koncem 18. století se také významně zapojoval do společenského dění a patřil k příznivcům francouzské revoluce. Politické texty podepisoval pseudonymem Old Hubert. „Nesmrtelnost“ mu zajistila až práce „Essay on the shaking Palsy“ z roku 1817. V tomto díle poprvé přinesl popis šesti pacientů s příznaky onemocnění, které nese jeho jméno. Definice onemocnění obsahovala příznaky třesu, předklánění trupu směrem dopředu, zkracování kroku při neporušeném čítí a zachovalém intelektu. Popis byl velmi přesný a platí dodnes až na chybějící rigiditu a kognitivní dysfunkci. Přes poměrně dokonalý popis si Parkinson nevěděl příliš rady s léčbou onemocnění. Pouštění žilou, přikládání zpuchýřujících náplastí nebo rozpáleného železa nemělo dlouhodobý terapeutický efekt. Krátkodobě silné emoční podněty, včetně negativních, určitý vliv mít mohly



Obrázek 2. Proslulá kniha „Essay on the Shaking Palsy“ (Sherwood, Neely, and Jones: London, 1817) bylo reprodukováno v J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002; 14: 223–236



případů, pokud lze, volíme léčbou Duodopou. Metylester L-dopa v gelové formě (Duodopa) byl do naší praxe zaveden v roce 2008 (Vališ et al., 2008). Je poslední možností léčby u pacientů, kde je zachována odpověď na L-dopa, ale tato léčba je provázána těžkými komplikacemi (fluktuace, dyskineze, případně i psychotické projevy) (Nyholm et al., 2005). Pokud se tyto komplikace nedaří zvládnout farmakologicky a z různých důvodů nepřichází v úvahu DBS, indikujeme testovací podání Duodopy přes nazojejunální sondu. V případě příznivé odpovědi zavedeme PEG a přes katétr do tenkého střeva

Obrázek 3. Pumpa a set pro aplikaci enterální infuze levodopa/karbidopa gelu. Reprodukováno se souhlasem AbbVie



programovatelnou pumpou regulujeme množství gelové L-dopa dle individuálních potřeb pacienta. Titrační období je zpravidla několik dnů, maximálně týdny. Přes noc se přívod přerušuje a při zhoršení stavu je možnost bolusového navýšení dávky. Ve střevě se L-dopa plynule vstřebává, nezávisle na příjmu potravy a dalších vlivech. Výsledkem je stabilizace stavu hybnosti a většinou i zmírnění ostatních zejména hybných komplikací (Olanow et al., 2014).

Kazuistika

Popisujeme případ 63letého muže s pokročilou PN, která byla diagnostikována podle modifikovaných klinických diagnostických kritérií United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes et al., 1992). Prvními projevy PN byly v roce 1996 tremor a hypokineze. Příznaky byly více patrné na levostranných končetinách. Terapie L-dopa byla zahájena téhož roku u spádového neurologa. Pozdní hybné komplikace typu fluktuací a wearing off byly přítomny od dubna 2004. Pacient po celou dobu onemocnění bez kognitivního deficitu a pracoval na řídicí pozici ve státní správě. Pacient měl také významnou komorbiditu: diabetes mellitus II. typu na inzulinoterapii, arteriální hypertenzi, obezitu. Při hodnocení testem MMSE v roce 2009 dosáhl skóre 29 bodů. DBS pacient odmítl a terapie Duodopou zahájena 12/2009. Před zahájením léčby byl na medikaci L-dopa/karbidopa 250/25mg 6–7 × 1 tbl a pramipexol 4 × 0,7 mg a byly přítomny významné projevy pozdních hybných komplikací, a to zejména typu wearing of, fluktuace a dyskineze, které pacienta těžce invalidizovaly. Nereagoval na farmakologické intervence včetně pokusu

o snížení dopaminergní medikace, protože byl pozorován dopaminový dysregulační syndrom (Leesův syndrom) pro nepoměr celkových dávek mezi preskribovanou a doporučenou dopaminergní léčbou. Leesův syndrom se typicky rozvíjí u pacientů s dlouhodobou anamnézou užívání dopaminergní medikace (zde již 11 let). Vyznačuje se užíváním mnohem vyšších dávek dopaminergních látek, než je nezbytné pro kontrolu motorických příznaků. Dochází tak k rozvoji těžkých dyskinez a různých poruch chování (Menšíková et al., 2013).

Pro příznivou klinickou odpověď na aplikovanou léčbu přes nazojejunální sondu byla provedena titrace účinné dávky. Duodopa je intestinální gel s kombinací L-dopa + karbidopa (4:1) o síle 20/5 mg v 1 ml. Stabilní terapie pokračovala s ranní bolusovou dávkou 10,3 ml s následnou udržovací denní dávkou 6,1 ml/h (5–21 hodin) + mimořádná dávka 1 ml a noční pauzou. U pacienta došlo k velmi významnému celkovému zlepšení stavu, a to zejména vymizení on/off stavů a zlepšení celkové mobility. Pacient nadále schopen práce na plný úvazek a také významně zlepšena kvalita života. Po dobu 5 let léčby nebyla zaznamenána žádná závažná komplikace. Byla jen opakovaně provedena úprava dávkování, lokální ošetřování PEG a jednou výměna pumpy pro technickou závadu.

Diskuze

U pokročilých stupňů PN s motorickými komplikacemi má kombinovaná farmakoterapie často nízkou efektivitu. Rozvíjejí se typické dyskineze u pacientů užívajících dlouhodobě L-dopa. Snížení dávky L-dopa vede k redukci dyskinez, ale je prakticky vždy spojeno se snížením účinnosti léčby. Projevuje se především nárůstem off času (času zhoršené hybnosti) (Olanow et al., 2014). Účinek samostatné L-dopa je limitován velmi krátkým plazmatickým poločasem (60 minut). Po přidání karbidopy se prodlužuje na 90 minut (Nutt et al., 1996). Kolísání hladin L-dopa v séru při perorálním podávání vede k pulzatilní stimulaci dopaminových receptorů v mozku, což s progresí PN vede ke zhoršení pozdních hybných komplikací (Obeso et al., 2004). Pro zlepšení stavu máme v současné době k dispozici dvě prakticky rovnocenné terapeutické možnosti: DBS a Duodopa gel. Obě možnosti jsou prokazatelně účinné a mají svoje výhody a nevýhody. DBS je efektivní metoda sloužící ke zmírnění motorických příznaků u pacientů, kteří již nejsou dostatečně dobře kompenzováni léčbou antiparkinsoniky. Větší množství vylučujících kritérií (např. neodpovídání na L-dopa, demence, deprese, jiné závažné somatické onemocnění) činí tuto možnost léčby dostupnou jen pro vy-

Obrázek 4. Ilustrativní fotografie PEG a programovatelné pumpy. Reprodukováno se souhlasem AbbVie

branou skupinu pacientů. Vzhledem k invazivitě výkonu je nutné zmínit také riziko krvácení či infekce. Minimalizováno je pečlivým výběrem pacientů a činí maximálně 3 % (Hariz, 2002). Nabídnutá DBS nebyla u našeho nemocného akceptována a terapie Duodopou se ukázala jako vysoce efektivní i bezpečná. Duodopa představuje možnost léčby L-dopa, jež zajišťuje stabilní účinnou dávku L-dopa v séru a vede k významné redukci motorických komplikací a zvýšení podílu „on“ stavu (Wolters, 2007). Nevýhodou je nutnost zavedení PEG, která je pacienty někdy hůře přijímána (obrázek 4). V přímém porovnání DBS a Duodopy nalezneme některé technické odlišnosti. Délka „titrace“ léčby je u DBS až několik týdnů proti dnům u Duodopy. Liší se také invazivitou obou výkonů, technikou kontroly léčby vzhledem k umístění uvnitř (DBS) a mimo tělo (Duodopa) (Wolters, 2007). Ve svět-

le posledních poznatků představuje Duodopa účinnou a bezpečnou alternativu pro pacienty s pokročilou PN, kteří nesplňují indikační kritéria k DBS či ji odmítají.

Literatura

1. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289(1–2): 18–22.
2. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448–458.
3. Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation – from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 24–28.
4. Baláž M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. *Neurol. praxi* 2013; 14(5): 229–231.
5. Hariz MI. Complication of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord* 2002; 17(3): 162–166.
6. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184.

7. Kienčička B, Žák J, Bareš M. Využití perkutánní endoskopické gastrotomie – přehled indikací, popis techniky a současné trendy v neurologii. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(2): 165–169.

8. Menšíková K, Nestržil I, Praško JP. Behaviorální komplikace dopaminergní terapie v pokročilé fázi Parkinsonovy nemoci. *Neurol. praxi*, 2013; 14(2): 92–95.

9. Nutt JG, Holford NHG. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996; 39: 561–573.

10. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius SM, Askmark H. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs. oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216–223.

11. Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C, Zamarbide I, Lanciego JL, Rodriguez-Diaz M. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 2004; 62: 17–30.

12. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A. LCIG Horizon Study Group. 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 Feb; 13(2): 141–149.

13. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. Scientific and clinical basis for the treatment of PD-2009. *Neurology* 2009; 72(4): 1–136.

14. Vališ M, Taláb R, Waberžinek G, Štěpán P, Mulačová M. První zkušenosti s kontinuální dopaminergní stimulací u pokročilé Parkinsonovy choroby. *Neurol. praxi*, 2008; 9(3): 179–181.

15. Wolters CHE. Deep brain stimulation and continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism. Relat Disord* 2007; 13: 18–23.

Článek doručen redakci: 19. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 12. 5. 2014

doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D.
Neurologická klinika,
FN a LF UK, Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
valismar@seznam.cz

