

Léčba pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci intraduodenálními infuzemi levodopy

MUDr. Michaela Kaiserová, MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D., Renata Coufalová, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.
Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

L-DOPA je stále považována za nejúčinnější lék v terapii Parkinsonovy nemoci. Její dlouhodobé podávání je však spojeno s rozvojem pozdních hybných komplikací, za jejichž příčinu se považuje nefyziologické intermitentní podávání L-DOPA. Eliminace pulsatilní stimulace dopaminových receptorů nastavením stabilnější hladiny koncentrace dopaminergních preparátů v plazmě a v oblasti striata tak může vést k výrazné redukci těchto motorických komplikací. Předkládáme kazuistiku pacienta v pokročilé fázi Parkinsonovy nemoci, u kterého vedlo zavedení kontinuálních intestinálních infuzí L-DOPY ke zmírnění příznaků onemocnění a významně tak zlepšilo kvalitu života pacienta.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, pozdní hybné komplikace, kontinuální intestinální infuze levodopy.

Treatment of advanced stage Parkinson's disease with intraduodenal levodopa infusions

L-DOPA is still considered to be the most effective drug in treating Parkinson's disease. However, its long-term administration is associated with the development of late motor complications that are thought to be due to non-physiological intermittent administration of L-DOPA. Elimination of pulsatile stimulation of dopamine receptors by adjusting a more stable concentration of dopaminergic agents in the plasma and in the striatal region can consequently lead to a significant reduction in these motor complications. We present a case report of a patient with advanced stage Parkinson's disease in whom the introduction of continuous intestinal L-DOPA infusions resulted in alleviating the symptoms of the disease and thus significantly improved the quality of life of the patient.

Key words: Parkinson's disease, late motor complications, continuous intestinal L-DOPA infusion.

Neurol. praxi 2015; 16(1): 51–53

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění s prevalencí asi 1,6 % (de Rijk et al., 1997). Onemocnění je charakterizováno příznaky motorickými (klidový třes, rigidita, bradykineze, posturální instabilita) i non-motorickými (autonomní poruchy spánku, psychiatrické, kognitivní poruchy a další). V léčbě využíváme řadu preparátů ovlivňujících motorické i jednotlivé non-motorické příznaky jako například depresi, kognitivní deficit, ortostatickou hypotenzi, zácpu. Asi nejúčinnější lék k ovlivnění především motorických příznaků nadále zůstává L-DOPA. Nicméně tato terapie s sebou nese riziko rozvoje pozdních hybných komplikací, a to až u 40 % pacientů po 4–6 letech léčby (Ahlskog et Muentner, 2001).

Pozdní hybné komplikace PN lze rozdělit do dvou hlavních skupin: motorické fluktuace a dyskineze. Vlastní příčina rozvoje motorických fluktuací doposud není zcela objasněna. Předpokládá se podíl farmakokinetické a farmakodynamické změny vznikající na podkladě nefyziologického, pulsatilního podávání L-DOPA (Bravi et al., 1994). Důležitý krok v léčbě pozdních motorických komplikací je tedy eliminace pulsatilní stimulace dopaminových receptorů nastavením stabilnější hladiny koncentrace dopaminergních preparátů v plazmě a v oblasti striata. Zpočátku se daří poměrně dobře motorické fluktuace a dyskineze ovlivnit úpravou perorální terapie. Postupně

ale začíná i toto selhávat a pak je třeba začít zvažovat některou z dalších metod léčby pokročilé PN.

Kazuistika

Rádi bychom demonstrovali případ pacienta s PN, u kterého byla zahájena léčba kontinuálními intestinálními infuzemi L-DOPA. Jedná se o 84letého muže, který od roku 2003 pozoroval postupné horšení obratnosti levostranných končetin a klidový třes levé horní končetiny. Neurologem byl poprvé vyšetřen roku 2004, bylo vysloveno podezření na PN, nastavena terapie selegilin 10 mg denně a amantadin 200 mg denně. Na této terapii však větší zlepšení pozorováno nebylo. Vzhledem k nedostatečnému efektu nastavené léčby a výrazným interním komorbiditám, pro které měl neurolog obavy z nasazení dalších léků, byl pacient odeslán do našeho centra. Dostává se k nám tedy poměrně brzy, asi 2 roky od rozvoje motorických příznaků nemoci. V této době byl pacient mimo výše uvedené léky léčen čtyřkombinací antihypertenziv pro arteriální hypertenzi, statinem pro hypercholesterolemii a warfarinem pro prodělanou hlubokou žilní trombózu v dolní končetině s následnou plicní embolizací. V anamnéze byla dále chronická ischemická choroba srdeční se stavem po infarktu myokardu s chronickým levostranným srdečním selháváním při systolické dysfunkci levé komory a aneuryzmatu hrotu. I přes pokročilý věk a komorbiditu byl pacient vitální, samostatný, s aktivním zájmem o léčbu.

K vyloučení sekundární příčiny parkinsonismu byla provedena MR mozku, na které byly popsány pouze starší postschemické změny v bílé hmotě a počínající atrofie mozku. Po zahájení terapie dopaminergním agonistou ropinirolem v dávce 15 mg denně došlo ke zlepšení stavu hybnosti. Po několika měsících pak byla do kombinace přidána L-DOPA v dávce 750 mg. Na této terapii pak byl pacient po dalších několika letech dobře kompenzován.

V roce 2010 se poprvé objevily příznaky wearing off, v dalším průběhu pak i dyskineze. Stav se částečně upravil po přidání entacaponu. Od roku 2012 začaly nepředvídatelné off stavy doprovázené silnými bolestmi končetin, které postupně vedly k rozvoji závažných úzkostných stavů. Celkové trvání off stavů bylo kolem 3 hodin v bdělé části dne. V této době byl pacient již na dávce 16 mg ropinirolu denně a 1 000 mg L-DOPA denně spolu s entacaponem rozdělené do pěti denních dávek podávané co tři hodiny. V roce 2013 se objevily zrakové halucinace. Po snížení dávky dopaminergního agonisty a nasazení quetiapinu v postupně se zvyšující dávce až na 100 mg denně se tyto podstatně zmírnily, nicméně zcela vymizely až po úplném vysazení ropinirolu. Po vysazení ropinirolu však bylo třeba posílit terapii levodopou, včetně podávání mimořádných dávek L-DOPA ke zmírnění off stavů. Pacient byl chodící s pomocí jedné hole, pády se vyskytovaly jen výjimečně.

Obrázek 1. Parkinsonský deník před léčbou kontinuálními infuzemi L-DOPA

datum:	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
mimovolné pohyby									X	X									
dobrá hybnost			X	X	X		X			X			X	X	X	S	S	S	
třes, ztuhlost, zpomalenost		X				X					X	X							

Obrázek 2. Parkinsonský deník po zahájení léčby kontinuálními infuzemi L-DOPA

datum:	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
mimovolné pohyby																			
dobrá hybnost			X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	S	S	S	
třes, ztuhlost, zpomalenost		X						X					X						

V rámci rozvahy o dalších možnostech léčby pokročilého stadia PN byl doplněn test MMSE, ve kterém pacient dosáhl 27 bodů, a následně i psychologické vyšetření, jelikož přítomnost demence je kontraindikací hluboké mozkové stimulace a opatrnosti je třeba i při zvažování terapie apomorfinovou pumpou. Psycholog hodnotí mírnou kognitivní poruchu.

Pro těžké off stavy jen velmi obtížně kompenzované perorálním podáváním antiparkinsonik byla pacientovi nabídnuta terapie intestinálními infuzemi L-DOPA, se kterou po poučení pacient i rodina souhlasili. Nejprve proběhlo interní vyšetření k vyloučení významnějšího rizika provedení PEG (perkutánní gastrostomie). Následně byla zavedena testovací nazoduodenální sonda, do které se začala kontinuálně podávat L-DOPA ve formě preparátu Duodopa®. Vzhledem k dobré toleranci léku a patrnému efektu léčby na ovlivnění motorických komplikací byla po týdnu provedena perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG) (Kianička, Žák et Bareš, 2012), jejíž cestou pak byl zaveden katétr ústí do proximální části jejunu, tedy místa, odkud dochází ke vstřebávání L-DOPA. Hospitalizace proběhla bez komplikací, pacient byl po několika dnech propuštěn do domácí péče, nastaven na dávku L-DOPA 944 mg v bdělé části dne (s napojenou pumpou po dobu 16 hodin), s ranní dávkou 80 mg L-DOPA a v případě potřeby pak měl možnost aplikovat mimořádnou dávku L-DOPA ve výši 30 mg. Na noc po odpojení pumpy byl pacient zajištěn retardovanou perorální L-DOPA 200 mg.

Došlo k signifikantnímu snížení trvání a četnosti off stavů, což sám pacient považuje za hlavní benefit léčby (obrázky 1, 2). Po propuštění bylo ještě třeba po několika týdnech mírně navýšit ranní i kontinuální dávku Duodopa®. Nyní je pacient dlouhodobě kompenzován na dávce 1 156 mg L-DOPA v bdělé části dne s možností aplikace mimořádných dávek při výskytu off stavů. Doposud nedošlo k výskytu technických problémů či jiných komplikací léčby. Dyskineze se vyskytují jen zřídka a nejsou výrazné. Po zahájení léčby se halucinace již neobjevily, bylo tedy možno postupně redu-

kovat dávku quetiapinu, aktuálně pacient užívá 25 mg na noc.

Diskuze

Pokročilá fáze PN je charakterizována výskytem motorických fluktuací a dyskinez. Jakmile se pacient dostane do stadia, kdy již nejsme dále schopni kolísání hybnosti kompenzovat úpravou perorální terapie dostupnými antiparkinsoniky, začneme zvažovat některou z dalších metod léčby pokročilého PN. V našem centru máme k dispozici tři metody: hlubokou mozkovou stimulaci, kontinuální intestinální infuze levodopy a kontinuální subkutánní infuze apomorfinu. Všechny tyto postupy mají své indikace i kontraindikace a rozhodnutí o jejich zavedení je vždy prováděno v rámci celého neurodegenerativního týmu. Samozřejmě musí být také plně respektováno přání pacienta, který dává po řádném poučení k zahájení léčby souhlas.

První neurologické vyšetření u pacienta proběhlo ve věku 74 let. Jednalo se tedy o biologicky spíše staršího pacienta a s ohledem na závažnější komorbiditu mělo být dle doporučení (Růžička, 2009) již na počátku zvaženo zahájení léčby dopaminergními preparáty. Na dopaminergní léčbě došlo u pacienta na několik let ke stabilizaci stavu. Po objevení se pozdních hybných komplikací, již nedostatečně ovlivnitelných úpravou perorální terapie, byl pacient předveden na schůzce neurodegenerativního centra ke zvážení dalších možností léčby pokročilého PN. V úvahu byl brán především věk, komorbidita, stav kognitivních funkcí a anamnéza halucinací. Apomorfin je velmi účinný v redukci off stavů a ovlivnil by tak hlavní potíže pacienta. Nicméně proti léčbě apomorfinem svědčila anamnéza halucinací, vyšší věk a srdeční selhávání, které patří mezi kontraindikace této terapie (Antonini et Tolosa, 2009). Hluboká mozková stimulace (DBS) nebyla u pacienta indikovanou metodou především pro pokročilý věk, mírnou kognitivní poruchu a anxieta (Odin, Wolters et Antonini, 2008; Bareš et Kianička, 2014). Pacientovi byla navržena terapie Duodopou®, která je vhodnou

alternativou k předchozím metodám a může být s úspěchem zavedena i u pacientů v pokročilejším věku s lehkým až středně těžkým kognitivním deficitem (Odin, Wolters et Antonini, 2008).

Důležitým předpokladem pro zahájení terapie kontinuálními intestinálními infuzemi L-dopa je také dobré rodinné zázemí. Většina pacientů potřebuje pomoc při napojování pumpy i při péči o stomii. Nejsou vzácné ani komplikace spojené s pumpovým systémem, které by pacient sám jen obtížně zvládal. Mezi nejčastější komplikace léčby patří především (až v 62,6 %) technické problémy (obstrukce nebo dislokace vnitřního katétru, jeho migrace dále do střeva, potíže s pumpou, vytažení vnitřního katétru při motorickém postižení nebo demenci pacienta), v 18 % se vyskytují komplikace spojené s gastrostomií, především lokální zánět okolí PEG (Devos, 2009).

U pacienta došlo po zavedení léčby k výraznému snížení trvání a četnosti off stavů a zmírnění dyskinez, což je v souladu s dosud publikovanými studiemi (Nyholm, 2012; Olanow et al., 2014). U pacientů s těžkou noční akinezou se ukázalo jako vhodné zavedení celodenní 24hodinové infuze Duodopa® (Nyholm et al., 2005). Nyholm se spolupracovníky nepopisují závažnější nežádoucí účinky takto vedené léčby. Nicméně jedná se o léčbu finančně náročnou, proto je preferováno noční zajištění pacientů retardovanou tabletovou formou L-DOPA.

V literatuře je popsán i pozitivní vliv kontinuálního podávání L-DOPA k ovlivnění non-motorických příznaků PN (Scott et Nyholm, 2010). Toto jsme pozorovali i u našeho pacienta, kdy došlo ke zmírnění především úzkosti, pocení a obtěžujících bolestí dolních končetin, což dále přispělo ke zlepšení kvality života. Duodopa® se tak ukázala jako dobrá volba léčby pokročilé fáze PN našeho pacienta.

Závěr

Kontinuální intestinální infuze L-DOPA ve formě Duodopa® jsou dobrou alternativou hluboké mozkové stimulace a kontinuálního subkutánního podávání apomorfinu u pacientů v pokročilé fázi PN. Výhodou je možnost zahájení léčby i u pacientů v pokročilejším věku a za předpokladu dobrého pečovatelského servisu i u pacientů s kognitivním deficitem.

Literatura

- Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001 May; 16(3): 448–458.
- Antonini A, Tolosa E. Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev Neurother.* 2009 Jun; 9(6): 859–867.

3. Bareš M, Kianička B. Mírná kognitivní porucha v léčbě pokročilé Parkinsonovy nemoci – indikována je metylester L-DOPA (Duodopa®). *Neurol. pro praxi* 2014; 15(2): 105–108.
4. Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW, Davis TL, Sohn YH, Chase TN. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol*. 1994 Jul; 36(1): 27–31.
5. Devos D. French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 May 15; 24(7): 993–1000.
6. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Jan; 62(1): 10–15.
7. Kianička B, Žák J, Bareš M. Využití perkutánní endoskopické gastrostomie – přehled indikací, popis techniky a současné trendy v neurologii. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(2): 165–169.
8. Nyholm D. Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Sep; 18(8): 916–929.
9. Nyholm D, Jansson R, Willows T, Remahl IN. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. *Neurology*. 2005 Nov 8; 65(9): 1506–1507.
10. Odin P, Wolters E, Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation achieved by duodenal levodopa infusion. *Neurol Sci*. 2008 Dec; 29(Suppl 5): S387–388.
11. 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 randomized, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*. 2014 Feb; 13(2): 141–149.
12. Růžicka E. Doporučený postup při zahájení léčby Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(5): 487–490.
13. Scott B, Nyholm D. Patient-perceived retrospective outcome of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Eur Neurol J*, 2010; 2: 3–10.

Článek doručen redakci: 25. 6. 2014

Článek přijat k publikaci: 4. 8. 2014

MUDr. Michaela Kaiserová

Centrum pro diagnostiku a léčbu
neurodegenerativních onemocnění,
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
michaela.kaiserova@fnol.cz
