

Levodopa-karbidopa intestinální gel v léčbě Parkinsonovy nemoci – kazuistika

MUDr. Aleš Kopal

Neurologická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje a.s.

Kontinuální podávání levodopa-karbidopa intestinálního gelu je metodou volby v léčbě pozdních hybných komplikací Parkinsonovy nemoci. Suspenze levodopa-karbidopa je podávána v hydratačním gelu z kazetového rezervoáru přes infuzní pumpu cestou perkutánní endoskopické gastrojejunostomie do oblasti duodenojejunálního přechodu. Kontinuální podávání snižuje kolísání plazmatické koncentrace levodopy, což vede k poklesu motorických fluktuací a dyskinezi. Prezentována je kazuistika 56leté ženy s 16letou anamnézou Parkinsonovy nemoci s významnou redukcí četnosti hybných komplikací při 6letém podávání levodopa-karbidopa intestinálního gelu.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, levodopa-karbidopa intestinální gel, motorické fluktuace a dyskineze.

Levodopa-carbidopa intestinal gel in the treatment of Parkinson's disease – a case report

Continuous administration of levodopa-carbidopa intestinal gel is a treatment option for motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. A suspension of levodopa-carbidopa is delivered in an aqueous gel from a cassette reservoir by an infusion pump via percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension tube. Continuous administration leads to reduced variability in plasma-levodopa concentrations and subsequently to decreased motor fluctuations and dyskinesias. A case report of 56 year old woman with history of Parkinson's disease for 16 years and significant reduction of motor complications due to administration of levodopa-carbidopa intestinal gel for 6 years is presented.

Key words: Parkinson's disease, levodopa-carbidopa intestinal gel, motor fluctuations and dyskinesias.

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je pomalu progresující neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému charakterizované typickou tetádou motorických příznaků (bradykineze, rigidita, klidový tremor, posturální změny) a dále pak řadou nemotorických příznaků (senzorické poruchy, autonomní poruchy, neuropsychiatrické poruchy, spánkové poruchy, kognitivní postižení), z nichž některé se objevují již v premotorické fázi onemocnění, převážná většina z nich se však rozvíjí až v pozdních fázích nemoci. U PN se v průběhu onemocnění a léčby dopaminergní medikací (zejména levodopou) objevují hybné komplikace – motorické fluktuace a dyskineze. Tyto komplikace mohou

být zčásti vysvětleny pulzatilní dopaminergní stimulací a nepředvídatelnou žaludeční motilitou. Hybné komplikace jsou často obtížně léčitelné. Negativně tak ovlivňují kvalitu života nemocných (Antonini et al., 2016). Pacienti s levodopou indukovanými dyskinezemi (LID) mají sníženou aktivitu dopaminového transportéru v putamen (koreluje s presynaptickou dopaminergní denervací) oproti pacientům bez dyskinezi. Významným prediktorem rozvoje LID je mladší věk pacientů a vyšší podávané dávky levodopy. Randomizované klinické studie ukazují, že asi u 50 % pacientů léčených levodopou se po čtyřech letech rozvíjejí LID (Hong et al., 2014). Léčba dyskinezi může být svízelná. Zvláště tehdy, když často efektivní hluboká mozková

stimulace je pro své kontraindikace (zejména pokročilý věk a kognitivně-behaviorální poruchy) u pacientů nevhodná. Určitý benefit na léčbu LID může mít amantadin a kontinuálního podávání apomorfinu (Antonini et al., 2016). K léčbě hybných komplikací PN patří také levodopa-karbidopa intestinální gel (preparát Duodopa, firma AbbVie), která je při zvažování invazivních léčebných postupů metodou volby. Duodopa je suspenze levodopy a karbidopy v poměru 4:1 v hydratačním gelu (karboxymetylcelulózy), jehož viskozita umožňuje homogenní distribuci účinné látky. Duodopa je podávána z kazetového rezervoáru (100 ml) přes infuzní pumpu cestou perkutánní endoskopické gastrostomie do oblasti duodenojejunálního přechodu (PEG-J).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Aleš Kopal, ales.kopal@seznam.cz
Neurologická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje a.s.
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(6): 397–400

Obr. 1. Kazetový rezervoár s pumpou a setem



Tab. 1. Indikace výběru pacienta k léčbě Duodopou (upraveno dle Klempíř et al., 2015)

Pacient je aktuálně léčen perorální levodopou Fluktuace anebo dyskineze bez efektu perorální farmakoterapie Předpoklad dlouhodobého prospěchu z léčby Duodopou Demence, psychotické stavy ani vyšší věk nejsou kontraindikací léčby Duodopou Není přítomna kontraindikace zavedení PEG-J Jednoznačné zlepšení kvality života z pohledu pacienta i lékaře v titrační fázi léčby Realistické očekávání a předpoklad dobré spolupráce pacienta, rodiny a pečovatele

Kontinuálním podáváním levodopy-karbidopy se obchází pulzatilní žaludeční motilita, a tím se snižuje kolísání plazmatické koncentrace levodopy. To vede ke snížení četnosti motorických fluktuací a dyskinezí.

Kazuistika

Prezentována je kazuistika pacientky s PN, u které progresi hybných komplikací byla důvodem k léčbě Duodopou. V předchorobí byla pacientka po abdominální hysterektomii pro myomy a cystitidě a měla vertebrogenní algický syndrom. První příznaky PN se u pacientky objevily v jejích 40 letech. Zpočátku udávala pomalejší, dysartrickou řeč a klidový třes převážně na pravé horní končetině. Postupně se zhoršovala hybnost, obtížně se zvedala ze židle, byla pomalejší při chůzi a zhoršovala se svalová ztuhlost. V naší extrapyramidové poradně byla poprvé vyšetřena ve svých 41 letech, kdy byla diagnostikována PN. Vzhledem k jejímu věku byl nasazen agonista dopaminu (ropinirol). Pro progresi hypokineze a rozvoj hybných komplikací (wearing off) byla v jejích 43 letech přidána do medikace levodopa. Ve 47 letech byly pro další progresi hybných komplikací (zejména fluktuací stavu hybnosti typu on-off) do medikace přidány inhibitor katechol-O-metyltransferázy (tolcapon) a amantadin. Pacientka tak k léčbě

PN tehdy užívala ropinirol v celkové dávce 24 mg denně, levodopu/carbidopu v celkové dávce 700 mg/175 mg denně (7x denně), tolcapon v celkové dávce 600 mg denně a amantadin v celkové dávce 300 mg denně. V dalším průběhu se však znovu zvýraznily hybné komplikacemi (on-off fluktuace, objevily se dyskineze). Pacientku obtěžovaly hlavně četné off stavy během dne. Modifikovaná stupnice podle Hoehnové a Yahra odpovídala stupni 4 (těžká nezpůsobilost, ještě schopna chodit nebo stát bez pomoci). Pacientce byly sděleny možnosti invazivních léčebných postupů, které by mohly zlepšit její hybné komplikace. V 50 letech souhlasila se zahájením léčby s podáváním levodopa-karbidopa intestinálního gelu. Po ověření účinnosti podávání Duodopy cestou nazojejunální sondy byla provedena PEG-J. V léčebném schématu Duodopy se podává vždy ranní dávka (bolus) a následně kontinuální dávka po dobu celkem 16 hodin. Při zhoršeném stavu hybnosti kdykoliv během dne může být aplikována mimořádná dávka (bolus). Obrázek 1 ukazuje u pacientky kazetový rezervoár s pumpou a setem. Během několika dnů od zahájení podávání Duodopy se výrazně snížila četnost off stavů. Postupně se titrovala dávka Duodopy tak, že off stavy během 2–3 týdnů zcela vymizely. Pacientce byl podáván ranní bolus 3 ml a kontinuální dávka

4 ml/hod., což odpovídalo celkové denní dávce levodopy/karbidopy 1 340 mg/335 mg. Žádná jiná perorální antiparkinsonská medikace nebyla podávána. Mírnou komplikací bylo nebolestivé zarudnutí kůže okolo PEG, které bylo vyléčeno podáváním lokálních a perorálních antibiotik. V průběhu několika měsíců byla dávka Duodopy lehce navýšena z důvodu zachování trvalého on stavu během dne. Objevily se však mírné, převážně generalizované, ale neobtěžující choreatické hyperkineze. V 52 letech se u pacientky zvýraznily bolesti páteře, na které musela užívat silnější analgetika (tramadol a oxykodon). Současně se objevily depresivní syndrom a noční zrakové halucinace. Při užívání escitalopramu 10 mg a quetiapinu 200 mg denně tyto obtíže významně regredovaly. Dávka Duodopy byla snížena na celkovou denní dávku levodopy/karbidopy 966 mg/241,5 mg (ranní bolus 6,7 ml, kontinuální dávka 2,6 ml/hod.). Pacientka byla mírně hypokinetická, ale neobjevily se fluktuace stavu hybnosti ani dyskineze. S časovým odstupem byla přeléčena pro bronchopneumonii. Dávka Duodopy se v průběhu dalších dvou let navýšila na celkovou denní dávku levodopy/karbidopy 1 414 mg/353,5 mg (ranní bolus 6,7 ml, kontinuální dávka 4 ml/hod.). Pacientka byla bradykinetická, neměla však výraznější off stavy. Někdy se objevovaly choreatické hyperkineze během dne, v noci měla živé sny. V současné době, v jejích 56 letech, trvá mírná bradykinetika, občas se objevují off stavy, které jsou léčeny mimořádnou dávkou (bolusem) Duodopy. Po většinu dne je však pacientka v on stavu, s převážně mírnou generalizovanou choreatickou hyperkinezí, která pacientku neobtěžuje. Léčba Duodopou u této pacientky podstatně zmírnila hybné komplikace. V prvních třech letech léčby dokonce zcela vymizely off stavy. V současné době má pacientka PN již 16. rok a léčba Duodopou po jejím 6letém užívání stále významně snižuje četnost on-off fluktuací.

Diskuze

Levodopa-karbidopa intestinální gel (Duodopa) je při selhání standardních farmakologických postupů při léčbě hybných komplikací PN další z možností efektivní léčby. V Evropě je Duodopa dostupná od roku 2004 (Lang et al., 2016). Léčba Duodopou nemá žádné omezení z hlediska věku nebo stadia PN. Na rozdíl od hluboké mozkové stimulace (DBS) není kontraindi-

Perorální levodopa už na kontrolu motorické fluktuace nestačí?

Je čas změnit způsob podávání levodopy.¹

Duodopa[®]
LEVODOPA/KARBIDOPA INTESTINÁLNÍ GEL



Kontinuální podávání Duodopy pomáhá zmírnit motorické fluktuace.¹

Indikace

Léčba pokročilé Parkinsonovy nemoci, která reaguje na léčbu levodopou a je doprovázena těžkým kolísáním motoriky a hyper-/dyskinezí, pokud dostupné kombinace antiparkinsonik neposkytují uspokojivé výsledky.

Reference a zkrácenou informaci o přípravku DUODOPA najdete na předposlední straně publikace.

abbvie

kována ani u pacientů s demencí, psychotickými symptomy a těžkou depresí (Klempíř et al., 2015). Předpokladem efektivní léčby Duodopou je však dobře zachovaná odpověď na levodopu. Důležitá je také spolupráce pacienta, rodiny nebo pečovatele, neboť je třeba zajistit asistenci při manipulaci s pumpou a ošetřování PEG (Nevrlý et al., 2014). Tabulka 1 shrnuje indikace výběru vhodného pacienta s PN. Mezi nejčastější komplikace léčby Duodopou dle práce Langa et al. patří zejména komplikace vzniklé zavedením PEG-J (41 %, přičemž závažné komplikace v 8,4 %), abdominální bolest (36 %, závažné komplikace v 4,3 %), infekce rány po výkonu (26 %, závažné komplikace

v 1,8 %), peritonitida (2,8 %), dislokace infuzního setu (2,3 %) a obstrukce infuzního setu (1 %). Další nežádoucí účinky, které již nesouvisely se zavedením infuzního setu, byly hlavně pokles váhy (12 %), nauzea (11 %), snížená sérová hodnota vitamínu B₆ (11 %), zácpa (10 %), nespavost (7,8 %), pády (7,5 %), zvracení (6,6 %) a úzkost (4,9 %). Mezi závažné nežádoucí účinky nesouvisející se zavedením infuzního setu patřily zejména pokles váhy (1,9 %), polyneuropatie (1,9 %), halucinace (1,2 %) a pády (0,7 %) (Lang et al., 2016). V současné době existují také novější infuzní sety pro PEG-J, které mají nižší riziko komplikací související s jejich zavedením (Laar et al., 2016).

Prezentovaná kazuistika ukazuje, že léčba Duodopou může přechodně zcela odstranit fluktuace stavu hybnosti a z dlouhodobého hlediska má trvalý pozitivní efekt na zmírnění hybných komplikací PN.

Závěr

Levodopa-karbidopa intestinální gel (Duodopa) je metodou volby v léčbě PN. Jako invazivní léčebný postup by měl být zvažován pro léčbu pozdních hybných komplikací PN (on-off fluktuace, dyskineze) v případech selhání standardní perorální farmakoterapie a nevhodnosti indikace k DBS.

LITERATURA

1. Antonini A, Fung VSC, Boyd JT, Slevin JT, Hall C, Chatamra K, Eaton S, Benesh JA. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2016; 4: 530–537.
2. Hong JY, Oh JS, Lee I, Sunwoo MK, Ham JH, Lee JE, Sohn YH, Kim JS, Lee PH. Presynaptic dopamine depletion predicts levodopa-induced dyskinesia in de novo Parkinson disease. *Neurology* 2014; 18: 1597–1604.
3. Klempíř J, Havráňková P, Jech R. Terapie Parkinsonovy nemoci levodopou v kontinuální enterální infuzi. *Neurol. praxi* 2015; 16(2):84–87.
4. Laar T, Nyholm D, Nyman R. Transcutaneous port for levodopa/carbidopa intestinal gel administration in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2016; 133: 208–2015.
5. Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT, Chouinard S, Zadikoff C, Espay AJ, Slevin JT, Fernandez FF, Lew MF, Stein DA, Odin P,

- Fung VSC, Klostermann F, Fasano A, Draganov PV, Schmu-
lewitz N, Robieson WZ, Eaton S, Chatamra K, Benesh JA, Du-
bow J. Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel
from prospective clinical trials. *Mov Disord* 2016; 4: 538–546.
6. Nevrlý M, Coufalová R, Čecháková E, Kaňovský P. Zlepše-
ní kvality života v pokročilé fázi Parkinsonovy nemoci intra-
duodenálními infuzemi levodopy. *Neurol. praxi* 2014; 15(5):
278–280.