# Dlouhodobá terapie intraduodenální levodopou – kazuistiky tří pacientů

**MUDr. Marek Baláž, Ph.D.[1], MUDr. Bohuslav Kianička, Ph.D.[2], prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.[1]**
[1]Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonizmus, I. neurologická klinika FN u sv. Anny a LF MU, Brno
[2]Gastroenterologické oddělení, II. interní klinika FN u sv. Anny a LF MU, Brno

**Předkládáme kazuistiky tří pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí (PN) léčených dlouhodobě intraduodenální levodopou – Duodopa. Duodopa umožňuje kontinuální podávání dopaminergní léčby, které je indikováno u pacientů s pozdními hybnými komplikacemi. Zavedení sondy přímo do jejuna a snadná úprava dávky vedou ke stabilizaci plazmatických hladin levodopy a výraznému pozitivnímu ovlivnění motorického stavu pacientů s PN. Tato invazivní metoda má významné místo v terapii pozdních hybných komplikací PN.**

**Klíčová slova:** Parkinsonova nemoc, intraduodenální levodopa, kazuistiky.

## *Long-term treatment with intraduodenal levodopa – case report of three patients*

**We present case reports of three patients with Parkinson's disease (PD) treated with intradudodenal levodopa – Duodopa. Duodopa enables continuous administration of dopaminergicv treatment indicated for patients with late motor complications. Administration of levodopa into the jejunal part of duodenum and easy dose setting leads to stable plasma levels of levodopa and an improvement of motor state of patients with PD. This invasive procedure plays an important role in therapy of late motor complications of PD.**

**Key words:** Parkinson´s disease, intraduodenal levodopa, case reports.

Neurol. praxi 2014; 15(3): 155–157

### Seznam zkratek

CDD – kontinuální podávání dopaminergní terapie
COMT – katechol-O-metyltransferáza
PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie
PEG/J – jejunální perkutánní endoskopická gastrostomie
PN – Parkinsonova nemoc

## Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je považována za druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění. Prevalence onemocnění je asi 1 % u populace nad 60–65 let (de Lae et al., 2004).

Terapie je nadále symptomatická a přes rostoucí zájem o nemotorické příznaky je jejím základním kamenem nadále dopaminergní léčba cílená na motorické symptomy.

U velké části pacientů dochází po několika letech ke kolísání hybného stavu a k rozvoji pozdních hybných komplikací PN – velmi často choreatických dyskinez a zkracování efektu dopaminergní terapie (který se i v naší literatuře označuje anglickým pojmem wearing-off).

Podstatou kolísání hybného stavu je absolutní závislost klinického stravu na plazmatických hladinách dopaminu, které závisí od absorpce levodopy v jejunu, a tím i od rychlosti přechodu perorálních preparátů obsahujících levodopu žaludkem (Wright et Waters, 2013).

Invazivní metody, které jsou v pozdních stadiích využívány, se žaludku vyhýbají. Nejčastěji využívanými postupy v našich podmínkách jsou hluboká mozková stimulace a terapie intraduodenální levodopou (Duodopa), která je předmětem tohoto sdělení.

Duodopa je koncentrovaný gel s obsahem levodopy a karbidopy (20/5 mg v 1 ml), který je přenosnou pumpou dopravován přímo do duodena. Gel je podáván do trvale zavedené perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG), a to PEG – jejunální (PEG/J) sondou (Kianička et al., 2012) (systém vyobrazen na obrázku 1).

Intraduodenální aplikace je nastavena tak, aby podávání bylo co nejvíc kontinuální, je aplikováno během dne – cca na dobu 16 hodin (obvykle mezi 6 a 22 hodinou), na noc se pumpa standardně vypíná. Při kontinuální aplikaci je dosahováno stabilních plazmatických hladin levodopy a také kontinuální stimulace striatálních dopaminových receptorů. Následně dochází ke zlepšení kvality života pacientů, ke zmírnění fluktuací hybného stavu a také ke snížení dyskinez (Nyholm, 2006; Honig et al., 2009; Antonini et Odin, 2009).

Podávání Duodopy začíná ranní dávkou a během dne je pumpa nastavena tak, aby podávala plynulou kontinuální dávku. Po úvodním nastavení je dále tato dávka obvykle stabilní a upravujeme ji při pravidelných kontrolách dle aktuálního stavu. Pacient má také možnost aplikovat jednorázové extradávky – obvykle 1 až 2 ml prostřednictvím pumpy. Pumpu je možno nastavit tak, aby byly počet a frekvence dávek omezeny a bylo zachováno co nejvíc kontinuální podávání léku. Duodopa tak představuje zhmotnění principu kontinuálního podávání dopaminergní terapie (continuous drug delivery – CDD – Gershanik et Jenner, 2012).

Díky kontinuální aplikaci medikace se u pacientů obvykle přikročí k vysazení všech denních dávek antiparkinsonské medikace, ponechává se obvykle pouze večerní dávka přípravku s obsahem levodopy (obvykle s pomalým uvolňováním).

Tato terapie vzhledem k invazivitě není prosta nežádoucích účinků, které se týkají především možnosti lokálního poškození a změn v místě implantace PEG/J – prosakování žaludeční tekutiny a záněty v místě vstupu hadičky PEG/J, dislokace nebo zalomení hadičky vedoucí k poklesu efektu terapie, vzácně i peritonitida a perforace střeva.

Jiné nežádoucí účinky se neliší od vedlejších účinků terapie levodopou/karbidopou.

## Kazuistiky

Popisujeme kazuistiky tří pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí, kteří jsou dlouhodobě léčeni v Centru pro abnormní pohyby a parkinsonizmus I. neurologické kliniky FN u sv. Anny v Brně. U všech pacientů byla indikována terapie intraduodenální levodopou, která byla zavedena a dále podle potřeby konzultována na Gastroenterologickém oddělení II. interní kliniky FN u sv. Anny v Brně.

***Obrázek 1.*** Intradudodenální pumpa a PEG se sondou zavedenou do oblasti jejuna (obrázek poskytnut laskavostí společnosti AbbVie)

## Kazuistika 1

Muž, nyní ve věku 63 let, je sledován na našem pracovišti od roku 2008. V roku 2001 se u pacienta manifestoval klidový tremor zpočátku pravostranných končetin s akcentací na ruce, s postupnou progresí. Tremor byl akcentován při fyzické únavě a psychické zátěži, zmírněn při soustředění. Od roku 2006 se tremor objevuje i na levostranných končetinách. Na pravé horní končetině se projevovala i bradykineze a hypokineze, vázla především manipulace s malými předměty.

Pacient začal být léčen dopaminergní léčbou (ropinirol a levodopa/karbidopa) od roku 2001, zpočátku s dobrým efektem. Při navyšování dávky ropinirolu nad 12 mg se projevily vizuální halucinace s náhledem, proto v průběhu léčby už nebyla terapie agonisty dopaminergních receptorů dále navyšována.

V roce 2007 se projevily klinicky významné příznaky wearing-off, byl nasazen kombinovaný preparát s obsahem entakaponu (inhibitor COMT) s přechodným dobrým efektem, dávka byla postupně navýšena na 700 mg kombinovaného preparátu (levodopa/karbidopa/entakapon) na den. Choreatické dyskineze se neobjevovaly.

U pacienta se přes postupné navyšování dopaminergní terapie nedostavoval dostatečný efekt. V roce 2008 byla zvažována indikace hluboké mozkové stimulace, ale především pro chronickou antikoagulační terapii (od roku 2004 pro trombózu žil dolních končetin) byla kontraindikována.

V červnu 2009 byla zahájena terapie intraduodenální levodopou. Na období tří dnů byla gastroskopicky zavedena nazojejunální sonda. Po otestování efektu (objektivní hodnocení pomocí UPDRS škály a subjektivní hodnocení stavu pomocí pacientských deníků) byla za asistence chirurga zavedena trvalá PEG – jejunální (PEG/J) sonda cestou perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG).

Počáteční ranní dávku jsme nastavili na 7,5 ml, kontinuální dávku na 2,5 ml/hod. Délka infuze byla celkem 16 hodin denně, od 6 hodin ráno do 22 hodiny večerní. Po zahájení terapie intraduodenální levodopou se projevilo subjektivní i objektivní zlepšení stavu o cca 80 % (UPDRS III ve stavu ON se zlepšilo z 24 na 10 bodů).

Vzhledem k akcentaci stavů off po večerním vypínání pumpy byla nasazena večerní tableta levodopy/benserazidu s pomalým uvolněním s dobrým efektem na noční stavy off.

Další perorální antiparkinsonskou medikaci (ropinirol i levodopu/karbidopu/entakapon) jsme po zahájení intradudodenální terapie zcela vysadili.

Po zavedení PEG se přechodně objevily známky infekce v okolí rány. Po lokálním ošetřování betadinem po cca týdnu lokální infekce zcela vymizela.

Následný průběh byl bez komplikací až do září 2010, kdy se projevily technické potíže s aplikační pumpou (vypínání a zapínání pumpy, signalizování poruchy na displeji). Při akutní kontrole v našem centru jsme nahradili pumpu novým zařízením.

V listopadu 2011 praskla hadička vedoucí od aplikační pumpy do otvoru PEG, cca 15 centimetrů od vstupu do PEG. Pacient na několik dní, do doby kontroly u nás, přešel na perorální medikaci s parciálním zhoršením stavu. Spojovací hadička byla propláchnuta, zkrácena a opět jsme zavedli terapii intraduodenální levodopou.

V únoru 2012 došlo k dislokaci jejunálního konce sondy do žaludku, které se projevilo okamžitým zhoršením klinického stavu. Pacient byl opět převeden na perorální medikaci. Kvůli interkurentní infekci dýchacích cest byla replantace PEG odložena na březen 2012. Po znovuzavedení PEG se klinický stav zlepšil na předchozí úroveň. Další průběh byl bez komplikací, kromě vzniku drobného slizničního výrůstku v místě ústí PEG, který byl snesen a lokálně ošetřen v místě bydliště pacienta.

Kontinuální dávka intraduodenální levodopy je nyní po opakovaných navýšeních 4,1 ml/hodinu, ranní dávka je 11 ml. Pacient má možnost aplikovat jednorázovou bolusovou mimořádnou dávku 1 ml, kterou však nyní nevyužívá. Dyskineze se neobjevují.

Téměř pět let od zahájení terapie intraduodenální levodopou je pacient velmi dobře kompenzován, samostatný v aktivitách denního života, věnuje se svým zálibám (kreslí, trénuje mladé dobrovolné hasiče). Hoehnové-Yahrovo stadium PN hodnotíme 3,5 pro parciální posturální instabilitu. Pacient žije sám, je schopen samostatně obsluhovat intraduodenální pumpu. Přes jisté technické komplikace je s terapií spokojen.

## Kazuistika 2

Muž, nyní ve věku 84 let, je ve sledování našeho centra od roku 2004. Klinické obtíže pacienta vznikly v roce 1997, projevily se hypokinezou v kvadrudistribuci a tremorem na obou horních končetinách s pravostrannou akcentací. Od roku 1999, po stanovení diagnózy PN, byla nasazena terapie levodopa/karbidopa v dávce 400 mg/den, od roku 2000 byl nasazen i selegilin. Po nástupu příznaků wearing-off byl v roce 2004 nasazen i agonista dopaminových receptorů.

V rámci postupné progrese se akcentovaly dyskineze, terapie byla upravována podle aktuálního klinického stavu, od roku 2005 jsme nasadili inhibitor COMT (entakapon), v roce 2007 tolkapon.

Přes úpravy medikace se postupně zvýrazňovaly jak dyskineze, tak stavy off. Vzhledem k věku pacienta nebyla hluboká mozková stimulace zvažována.

V roce 2008 jsme pacienta indikovali k léčbě intraduodenální levodopou. V lednu 2009 byl po testovacím období, během kterého jsme aplikovali duodopu prostřednictvím nazojejunální sondy, zaveden PEG a trvalá PEG–jejunální (PEG-J) sonda.

Počáteční ranní dávku jsme nastavili na 13 ml, kontinuální dávku na 5,0 ml/hod. Délka infuze byla celkem 16 hodin denně, od 6 hodin ráno do 22 hodiny večerní. Po zahájení terapie intraduodenální levodopou se projevilo subjektivní i objektivní zlepšení stavu o cca 70 % (UPDRS III ve stavu

ON se zlepšilo z 22 na 8 bodů). Dále se upravily dyskineze, které se sice během stavů ON částečně objevovaly, byly však pro pacienta i okolí neobtěžující. Po 10 měsících léčby jsme upravili kontinuální dávku na 6,0 ml/hod.

V polovině roku 2011 se u pacienta objevily stavy agitovanosti a halucinace, které ustoupily po nasazení atypického neuroleptika (klozapin 50 mg/den). Z hybných příznaků pacienta nejvíce obtěžovaly poruchy stability, které byly řešeny používáním mechanických pomůcek (hůlka, chodítko). V průběhu roku 2013 pacient postupně zhubnul. Příčina hubnutí nebyla po interním došetření jednoznačně stanovena, avšak u pacienta se akcentovaly choreatické dyskineze. Postupně jsme snížili kontinuální dávku intraduodenální levodopy z 6,0 na 5,1 ml/hodinu. V lednu 2014 bylo pozorováno prosakování hadičky sondy vedoucí do PEG. Plánovaně byl vyměněn PEG a PEG/J sonda a v terapii se dále pokračuje.

## Kazuistika 3

Třetím zde referovaným pacientem je také muž, nyní věku 80 let. U pacienta byla v roce 1999 diagnostikována Parkinsonova nemoc. Manifestovala se klidovým tremorem obou horních končetin, hypokinezou s levostrannou akcentací. Po nasazení dopaminergní terapie – levodopa/karbidopa – se stav pacienta zlepšil a byl dále stabilizován do roku 2004 kdy se začaly objevovat fluktuace, prodlužování a zhoršování stavů off. Byl nasazen inhibitor COMT (entakapon), který vyvolával průjmy, proto jsme ho nahradili tolkaponem, který byl pacientem dobře tolerován, s dobrým efektem na fluktuace hybného stavu. Od roku 2008 se začaly akcentovat ranní off stavy a přes užívání rozpuštěné levodopy/karbidopy ráno a nasazení večení dávky levodopy/karbidopy s pomalým uvolňováním, trval ranní off stav více než 1–2 hodiny. Vzhledem k věku a mírné kognitivní poruše zjištěné neuropsychologickým vyšetřením nebyla hluboká mozková stimulace zvažována. Byla indikována terapie intraduodenální levodopou, která byla zahájena – opět po nazojejunální testovací fázi – zavedením PEG a ***PEG/J sondy*** v červnu 2009. Výkon proběhl bez komplikací a úvodní dávka intraduodenální levodopy byla nastavena na 10 ml – ranní dávka, 2,2 ml/h kontinuální dávka, 2 ml mimořádná dávka. Stav pacienta se výrazně upravil, ranní stavy off vymizely, subjektivní zlepšení a zlepšení parametrů ve škále UPDRS bylo cca 70 %. Klinický stav byl stabilizován až do roku 2011, kdy se zhoršil tremor, který se po zvýšení kontinuální dávky na 2,4 ml/hodinu zmírnil. V roce 2012 se akcentoval tremor v odpoledních hodinách, který je řešen aplikací mimořádné dávky v době kolem oběda. Od konce roku 2013 mírně prosakuje PEG/J sonda, při kontrole v lednu 2014 jsme pozorovali prasknutí hadičky a u pacienta byla v únoru provedena výměna PEG a PEG/J sondy, terapie dále pokračuje s dobrým efektem na motorické příznaky.

## Závěr

Duodopa umožňuje kontinuální podávání dopaminergní léčby, které je indikováno u pacientů s pozdními hybnými komplikacemi. Zavedení sondy přímo do jejuna a snadná úprava dávky vedou ke stabilizaci plazmatických hladin levodopy a výraznému pozitivnímu ovlivnění motorického stavu pacientů s PN. Četné studie prokázaly podstatné zvýšení kvality života pacientů i pečovatelů. Námi prezentované kazuistiky dokumentují dlouhodobou účinnost podávání intraduodenální levodopy i po pěti letech. Podobně jako hluboká mozková stimulace neovlivňuje celkovou progresi onemocnění a jde o invazivní metodu se zvýšeným rizikem komplikací ve srovnání s perorální medikací. Přes omezení vyplývající z indikace a podávání této terapie ve specializovaných centrech, vysokých ročních nákladů patří intradudoenální levodopa k účinným způsobům léčby motorických příznaků PN.

## Literatura


**1.** Antonini A, Odin P. Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2009; (Suppl 4): S97–100.

**2.** Bareš M. Pozdní hybné komplikace Parkinsonovy nemoci-wearing-off fenomén a další motorické komplikace. Neurol. praxi 2008; 9(2): 96–99.

**3.** Gershanik O, Jenner P. Moving from continuous dopaminergic stimulation to continuous drug delivery in the treatment of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2012; 19(12): 1502–1508.

**4.** Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, Fox K, Mancini F, Canesi M, Odin P, Chaudhuri KR. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. Mov Disord. 2009 Jul 30; 24(10): 1468–1474.

**5.** de Lau LML, Giesbergen PCLM, de Rijk MC Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. Neurology. 2004; 63: 1240–1244.

**6.** Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. Expert Rev Neurother. 2006, Oct; 6(10): 1403–1411.

**7.** Wright BA, Waters CH. Continuous dopaminergic delivery to minimize motor complications in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother. 2013 Jun; 13(6): 719–729.


*Článek doručen redakci: 2. 4. 2014*
*Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2014*

***MUDr. Marek Baláž, Ph.D.***
*Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonizmus, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny*
*Pekařská 53, 656 91 Brno*
*marek.balaz@fnusa.cz*