INVAZIVNÍ POSTUPY V TERAPII PARKINSONOVY NEMOCI

Marek Baláž
I. neurologická klinika LF MU
FN u sv. Anny, Brno

PARKINSONOVA NEMOC (PN) – MOTORICKÉ FLUKTUACE

- U velké části pacientů dochází ke kolísání hybného stavu a k rozvoji výrazných hybných komplikací PN

- 50% pacientů – do 5 let od zahájení léčby L-DOPA (Olanow 2011)

- Pokročilé hybné komplikace - choreatické dyskinézy, zkracování efektu dopaminergní terapie (wearing-off)

PŘÍČINY MOTORICKÝCH FLUKTUACÍ

- Postupující neurodegenerace dopaminergních neuronů
- Koncentrace dopaminu v BG se stává čím dál tím víc závislá od plazmatické koncentrace
- Náhodné fluktuace plazmatických hladin – poločas cca 90 minut
- Nepravidelná intestinální absorpce léku

PRAKTICKY POUŽITELNÉ INVAZIVNÍ POSTUPY

- Neurochirurgické – hluboká mozková stimulace (DBS), *lezionální výkony*
- Pumpové systémy

- kontinuální apomorfinová subkutánní infuze (CSAI)
- kontinuální intestinální levodopa-karbidopa gel (LCIG)

INDIKACE K ZAVEDENÍ INVAZIVNÍ TERAPIE PN

- Významné, obtěžující motorické fluktuace, i přes optimalizovanou p.o./transdermální terapii
- Motorické fluktuace omezující kvalitu života, nebo ty, které působují jako invalidizující
- Dyskinéze nebo fluktuace, které vzžadují časté úpravy medikace, ale bez zjevného efektu
- L dopa více než 4 x za den

- Těžký refrakterní tremor (DBS)
- Intolerance L DOPA, glaukom (DBS)

Tarsy 2018

POSTUP INDIKACE K INVAZIVNÍ TERAPII

- Konzultace v jednom z center, v případě, že pacient splňuje <u>jedno</u> z výše uvedených kritérií
- Není vhodné odkládat konzultaci – konzultace i po 3-4 letech trvání nemoci, nebo i dříve (glaukom)
- Hledisko – diagnóza Parkinsonovy nemoci
- Následuje výběr jednoho z uvedených postupů

KONTRAINDIKACE K INVAZIVNÍM VÝKONŮM

- ABSOLUTNÍ KI:
- Rozvinutá demence
- Chronická nekompenzovaná psychóza
- Nekompenzované afektivní poruchy

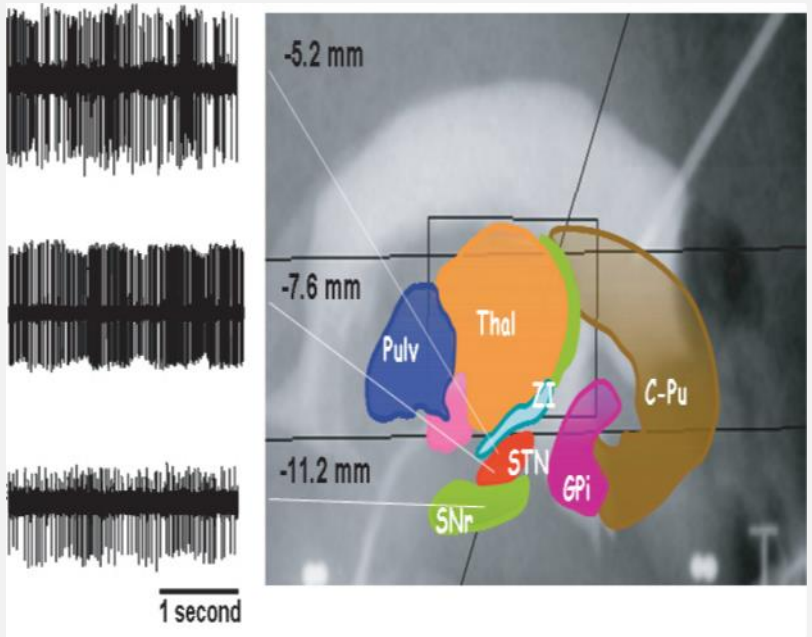
- RELATIVNÍ KI:

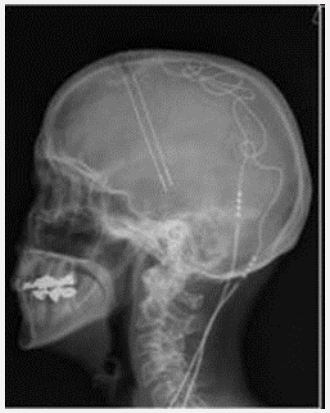
DBS STN	DUODOPA	APOMORFIN
Antikoagulace	Gastrointestinální obtíže – vředová choroba	Nemožnost péče o systém
Strukturální změny na MR	Nemožnost péče o systém	
Mírná kognitivní porucha		
70 let		

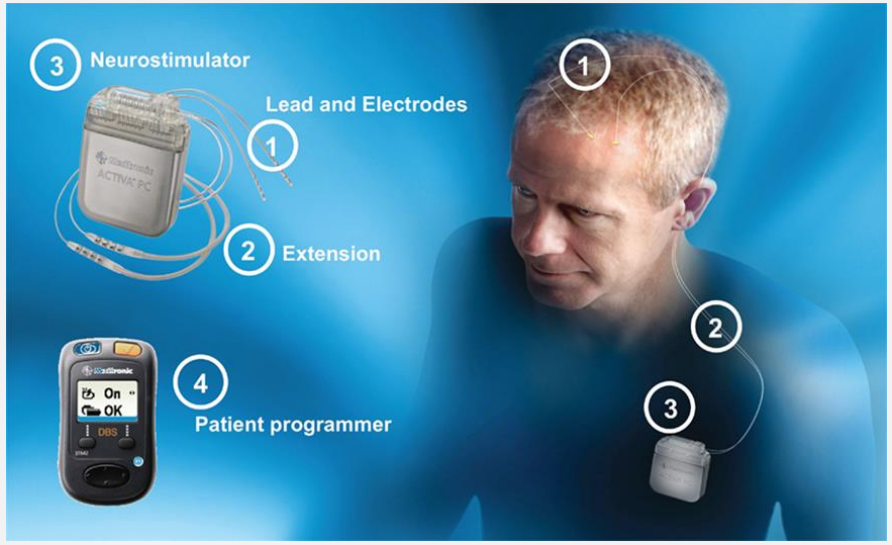
VÝBĚR KONKRÉTNÍHO INVAZIVNÍHO POSTUPU

- Individuální klinický stav pacienta – spektrum příznaků
- Dostupnost péče – vzdálenost, schopnost rodiny cestovat
- Rozhodnutí – preference – pacienta – v rámci indikačních kritérií
- Preference a zkušenost indikujícího centra
- Další okolnosti – dostupnost ze strany plátců péče
- Výsledky vyšetření – MR, neuropsychologické vyšetření

HLUBOKÁ MOZKOVÁ STIMULACE (DBS)



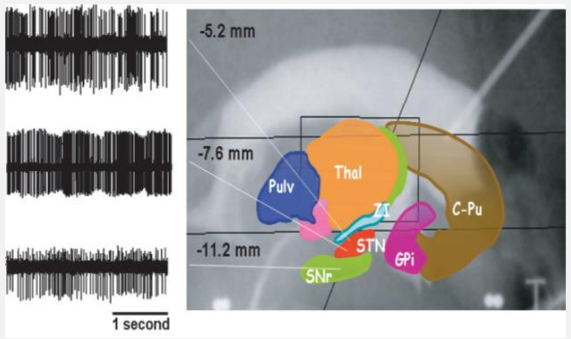




DBS U PARKINSONOVY NEMOCI (PN)

- 135 000 + léčených pacientů, nejvíc dostupných dat ze všech invazivních metod
- Zlepšení ve skóre UPDRS III o cca 70%, dyskinéze sníženy o 75%
- OFF stavy zkráceny o cca 80%, + 4,5 hodiny ON za den (Weaver 2009)
- Parciální efekt na nemotorické příznaky
- Kvalita života zlepšena o cca 50% ve srovnání s optimalizovanou medikační léčbou

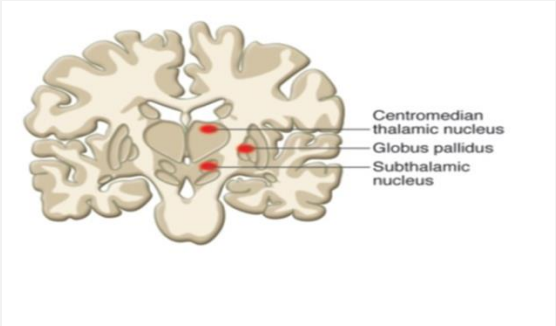
PŘEDPOKLADY ÚSPĚŠNÉ DBS



- Výběr vhodného kandidáta – multidisciplinární tým (neurochirurg, neurolog, neuropsycholog, neuroradiolog)
- Realistická očekávání pacienta a rodiny
- Volba vhodného cíle stimulace
- Přesná a nekomplikovaná implantace elektrod
- Optimální naprogramování stimulátoru – kontakty a parametry
- Dlouhodobé sledování a terapie dalších příznaků

Benabid 2009, Marks 2011

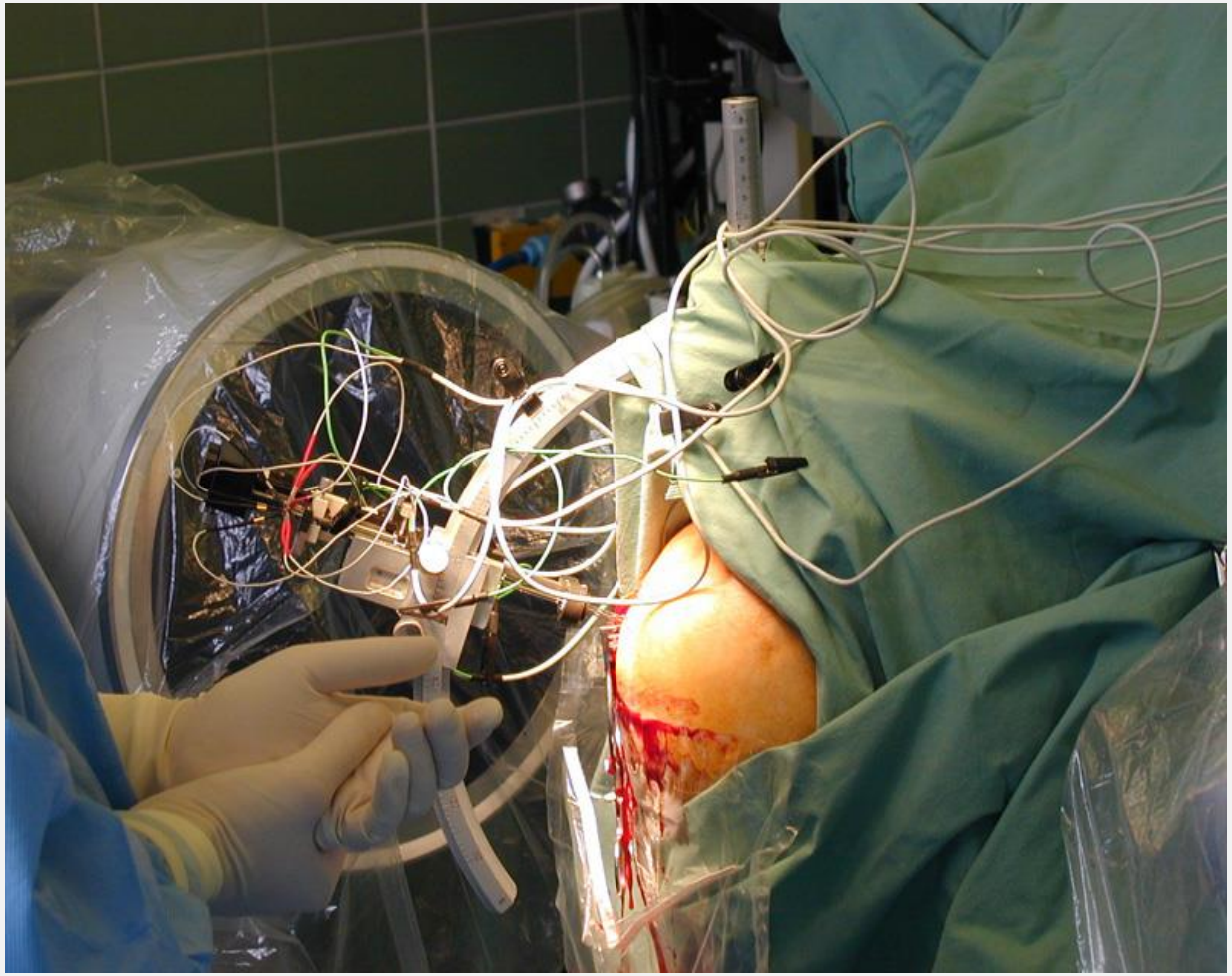
VLIV DBS (STN) NA PŘÍZNAKY PN



Velmi dobrý:

- tremor, hypokinéza/bradykinéza, rigidita (UPDRS)
- end off dose akineze, neočekávané off stavy, off dystonie
- wearing off
- L-DOPA responzivní freezing
- bifázické dyskineze, peak off dose choreatické dyskineze

Nulový vliv: pády, ortostatická hypotenze, freezing v ON stavu, autonomní příznaky



POOPERAČNÍ PÉČE

- Testování efektu stimulace
- Zapojení kontaktů, iniciální nastavení stimulace
- Pacientské deníky
- Úprava antiparkinsonské medikace dle stavu hybnosti
- Edukace - dobíjení stimulátoru
- Pacientský ovladač (?)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- Vliv chirurgického výkonu: nitrolební krvácení (0.5-1 %), infekce (3-8 %), konfuzní stavy, poškození struktur v okolí cíle
- Vliv DBS komponent: fraktura a migrace elektrody, porucha generátoru
- Vliv stimulace: difuze do okolních struktur, působení na samotnou strukturu
- Možný vliv redukce medikace (dopaminergní terapie - Parkinsonova nemoc)

DUODOPA® - LCIG
INTESTINÁLNÍ GEL – LEVODOPA + KARBIDOPA

DUODOPA® VE STÁDIU MOTORICKÝCH FLUKTUACÍ PARKINSONOVY NEMOCI

- Duodopa je koncentrovaný gel s obsahem levodopy a karbidopy (20/5 mg v 1 ml)
- Sonda je zavedena pomocí perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) do duodena nebo do horního jejuna (gastroenterolog/chirurg)
- Reverzibilní metoda – jednoduché odstranění systému
- Snadná titrace dávky – okamžitý efekt
- Jediný invazivní postup, který <u>využívá L DOPA</u> – zlatý standard v terapii PN

INTRADUODENÁLNÍ LEVODOPA/DUODOPA® -

- Umožňuje nastavení vyrovnanější plazmatické hladiny levodopy ve srovnání s perorální terapií
- Podávání začíná ranní dávkou a během dne je pumpa nastavena tak, aby podávala plynulou kontinuální dávku
- Pacient má možnost aplikovat jednorázové extradávky – obvykle 1 až 2 ml, opakovaně
- Představuje zhmotnění principu kontinuálního podávání dopaminergní terapie (continuous drug delivery – CDD – Gershanik a Jenner 2012)

INDIKACE TERAPIE DUODOPA®

- Pokročilá PN s rozvinutými hybnými komplikacemi (wearing off, akcentace off stavu, fluktuace hybného stavu, dyskinéze)

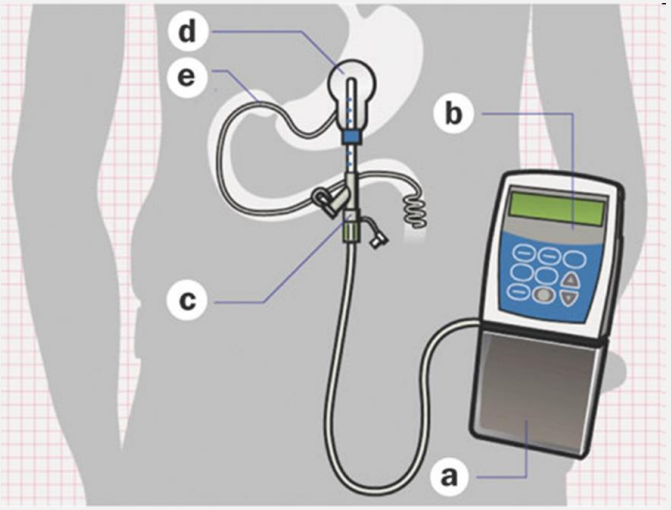
- Nedostatečný efekt perorální antiparkinsonské terapie na fluktuace hybného stavu

ZKUŠENOSTI S PODÁVÁNÍM DUODOPA®

- Použití u více než 5000 pacientů v 30 zemích
- V ČR terapie Duodopa od roku 2009 (samostatná úhrada a klinické studie - 2007)
- Dlouhodobý efekt <u>s excelentní kompenzací motorických příznaků</u>
- Zlepšení spektra nemotorických příznaků – spánek, bolest, kognice, urologické symptomy, gastrointestinální symptomy(Honig 2009)
- duodopa zlepšila poruchy chůze a stability v off stavu - (freezing, festinace, posturální nestabilita) u téměř 2/3 pacientů (devos 2009)
- Vysazení terapie pouze u cca 18-20% pacientů (především ženy – studie – 7 let, 59 pacientů (Zibetti et al., 2014)

PROFIL PACIENTA INDIKOVANÉHO K TERAPII DUODOPA®

- Významné motorické fluktuace PN
- Dostatečná předchozí terapie antiparkinsoniky
- Odpověď symptomů na levodopa
- Bez věkového limitu
- Dostatečná podpora (rodina, instituce)
- Lze - mírná kognitivní porucha, pokud možno bez závažné demence
- Pokud možno bez významné deprese



MOŽNÁ RIZIKA A NEVÝHODY PŘI PODÁVÁNÍ **DUODOPA®**

- Riziko komplikací souvisejících s hardwarem a zavedenou PEG/J sondou
- Riziko dislokace, obstrukce, zalomení sondy
- Vysoká cena léčby
- Pro některé pacienty může být nepříjemná hmotnost pumpy
- Polyneuropatie, hypovitaminózy
- Invazivita výkonu
- ALE: vážné infekce a vážné komplikace jsou vzácné

VÝHODY DUODOPA VE SROVNÁNÍ S DALŠÍMI INVAZIVNÍMI POSTUPY

- Nejvýhodnější invazivní postup v případě neuropsychiatrických symptomů Parkinsonovy nemoci (Volkmann et al 2014)
- Zlepšení anxiety, deprese, halucinací – díky redukci fluktuací v dávce, redukci dávky d. agonisty – převod na monoterapii
- Bez rizika negativního vlivu na kognitivní status
- Tolerována u starších pacientů ve velmi pokročilém stádiu, u pacientů s příznaky demence
- Bez rizika zhoršení řeči

DOPORUČENÍ PŘI TERAPII DUODOPA®

- Vitamin B 12 – sledování hladiny * 1 až 2 x za rok, nyní spíše automatická suplementace jako prevence polyneuropatie, FOLÁTY
- Sledování lokálního nálezu v oblasti vyústění PEG/J sondy pacientem/pečovateli a lékařem při kontrolách
- Chirurgická konzultace dle potřeby, v případě akutních potíží i v místě bydliště pacienta

APOMORFIN

- Nejaktivnější dopa-agonista, nízká biologická dostupnost
- Vhodný pro parenterální příjem

Klinický efekt

- Obdobný jako L-DOPA
- Nástup: rychlejší (5-20, max 60 min)
- Trvání: kratší(∅ 40 min)

Randomizovaná studie:

- ‘Off’ - 34% = 2 hodiny/den (p=0,02)
- Dyskinézy: Apomorfin u 35%, placebo 11%

Review článek:

- ‘Off ’ - 46%, ‘ON’ s dyskinézemi: +33%
- Potenciál k redukci jiné dopaminergní medikace

Apomorfinové pero u nás není k dispozici

Dewey RB, et al. Arch Neurol 2001;58:1385-92. Deleu D, et al. Drugs Aging 2004;21:687-709.

SUBKUTÁNNÍ INFUZE APOMORFINU

- Aplikace do podkožního tuku – s.c
- Téměř 100% léku je absorbováno do krve
- Apomorfinová pumpa je poměrně malá, rozměrů mobilního telefonu, umožňuje skryté nošení

Frankel JP, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:96-101.
European Parkinson's Disease Association. Available at; http://epda.eu.com/medinfo/apomorphine (accessed 24 June 2010)

SUBKUTÁNNÍ INFUZE APOMORFINU – PRAKTICKÝ POSTUP

- Minimální příprava – přesto nutný výběr schopného kandidáta
- Základní odběry – riziko lokálního krvácení
- Premedikace: domperidon (Motilium) 60 mg/d po dobu ≥ 3 dnů
- Hospitalizace v úvodu, cca týden
- Úvodní dávka - 1 mg/h postupně navyšována podle tolerance a efektu
- Cílová dávka: 70 – 100 mg/den
- Současná redukce perorální medikace – především dopa agonistů, amantadinu, inhibitorů monoaminoxidázy, poté L-DOPA

SUBKUTÁNNÍ INFUZE APOMORFINU – PRAKTICKÝ POSTUP

- Každodenní aplikace s.c. injekce do oblasti břicha, případně končetin
- Infuze je podávaná nejlépe samotným pacientem nebo pečovatelem
- Lokální dezinfekce
- Jednoduché ovládání pumpy, navyšování v gesci centra – sestra nebo lékař

European Parkinson's Disease Association. Available at: http://epda.eu.com/medinfo/apomorphine (24 June 2010).

APOMORFIN NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- Specifický nežádoucí účinek – až u 70% pacientů kožní noduly – panikulitida
- Lokální infekce, bolestivost
- Spektrum nežádoucích účinků dopa agonistů – porucha kontroly impulzů, halucinace, akcentovaná denní spavost

KAZUISTIKA 1 – ROZHODNUTÍ PACIENTA

- Pacient ročník 1969, PN od roku 2001, jinak zcela zdráv
- Progredující hybné komplikace od roku 2008, úpravy medikace s minimálním benefitem, medikace: L/C/E: 1200 mg/den, rotigotin 16 mg/den
- Indikace k DBS, doporučen operační výkon – provést do konce roku 2009
- Pacient odmítá operaci mozku, přes nízké riziko, žádá úpravy medikace, navýšení L/C/E na 1400 – 1600 mg/den vede k akcentaci dyskinéz a rozvoji mírných halucinací, redukce rotigotinu na 12 mg/den – ústup halucinací
- V roce 2013 pacient souhlasí s alternativním návrhem – Duodopa
- Terapie od 11/2013 s velmi dobrým efektem, pacient samostatně chodící
- Od roku 2016 stav chůze komplikován spinální stenózou, kromě

KAZUISTIKA 2 – ROZHODNUTÍ POJIŠŤOVNY

- Pacient, ročník 1947, PN od roku 2002
- Rozvinuté hybné komplikace, dominují stavy off, mírná instabilita, mírná kognitivní porucha, je chodící s oporou jedné hůlky
- Isicom 250 mg bere 1-1,25-1-1-1, pramipexol 2,1 mg/den
- Anamnesticky - hepatitida, na čekací listině pro transplantaci, t.č. není indikována DBS i pro mírnou koagulační poruchu, anamnéza gastroezofageálních varixů – krvácení v roce 2002
- Pojišťovna žádá před schválením indikované terapie Duodopa vyjádření gastroenterologa k vyloučení možnosti komplikace zavedení PEG při tomto stavu – následně neschvaluje
- Zavedena terapie s.c. infuzí apomorfinu – od 2/2018 s dobrým efektem na motorické příznaky, toleruje velmi dobře

KAZUISTIKA 3 – ROZHODNUTÍ INDIKUJÍCÍHO TÝMU

- Pacient s PN od r. 2014
- Absolutně netoleruje jakýkoli dopaminergní lék pro potíže s glaukomem s uzavřeným úhlem
- Po nasazení rozvoj zhoršeného visu až slepota, nárůst nitroočního tlaku
- Terapie: selegilin 10 mg/den, amantadin 200 mg/den
- Postupná progrese, DaT scan v korelaci s klinickým nálezem
- Indikace DBS po 3 letech, s dobrým efektem, implantace do STN 10/2017

	DUODOPA	Apomorfinová pumpa	Hluboká mozková stimulace
Věk	Bez věkového omezení	Bez omezení věku, riziko psychózy a halucinací nad 70 let	70 let relativní kontraindikace
Psychiatrická onemocnění	Bez omezení	Bez omezení, ale nutné sledování	Pouze pacienti bez psychiatrického onemocnění
Kognitivní postižení	Bez omezení, i u pacientů s kognitivním postižením	I u pacientů s mírným kognitivním postižením	Pouze pacienti bez kognitivního postižení
Další potřeba péče	Úpravy nastavení pacientem a pečovatelem, kontroly lékařem	Úpravy nastavení pacientem a pečovatelem, kontroly lékařem	Úpravy nastavení obvykle pouze lékařem

Ossig, Reichmann 2013

ZÁVĚR – **DBS VS APOMORFIN VS DUODOPA®**

- Komplementární terapeutické postupy, umožňující zlepšení kvality života pacientů s PN ve „středním“ stádiu PN
- Zavedení léčby a pravidelné kontroly ve třech centrech
- Přísná individualizace volby terapie – podle profilu pacienta a celkových okolností
- Důležitá je <u>včasné odeslání</u> a <u>včasná indikace</u> ke všem postupům – neodkládat možnost zlepšení kvality života pacienta
- Nutno počítat s procesem přípravy k výkonu – horizont minimálně 6 měsíců