

The Limitations of Dopaminergic Therapies in Advanced Parkinson's Disease

Szász Róbert Máté¹, Orbán-Kis Károly^{2,4}, Graur Medárd¹, Kis János Krisztián¹, Bíró Konrád⁴, Szász József Attila^{3,4}, Szatmári Szabolcs^{3,4}

¹Faculty of Medicine, George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș; ²Department of Physiology, George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș; ³Department of Neurology, George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș; ⁴County Clinical Emergency Hospital, Târgu Mureș, 2nd Clinic of Neurology.

Abstract • In advanced Parkinson's disease (APD), the efficacy of conventional oral and transdermal pharmacological therapies gradually declines and becomes increasingly variable. In such cases, the initiation of device-aided therapies may become necessary. The aim of this study was to describe the final dopaminergic treatment regimens used in a cohort of patients with APD for whom current non-invasive therapies no longer provided adequate symptom control. In this retrospective study, the use of dopaminergic medications was analysed based on final clinical recommendations, including discharge summaries, medical reports, and data retrieved from clinical registries. During the four-year study period, levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) therapy was initiated in 72 patients with APD. The mean age of the cohort was 65.67 ± 8.51 years (mean $\pm$ SD), and the mean disease duration was 10.14 ± 4.01 years. The mean duration of levodopa therapy was 9.02 ± 3.81 years. Patients received relatively high doses of levodopa (898 ± 266 mg/day), administered in 5.26 ± 0.63 daily doses (range: 5–7 administrations per day). The majority of patients (83%) were also treated with dopamine agonists: pramipexole ($n = 17$), ropinirole ($n = 15$), and rotigotine transdermal patch ($n = 28$). Rasagiline was prescribed to 62.5% of patients ($n = 45$). An apomorphine pen was used by nine patients. Amantadine was prescribed to 20 patients, while entacapone was included as an adjunct to levodopa replacement therapy in 40 patients (56%). The dopaminergic treatment regimens used prior to the initiation of device-aided therapy in patients with APD were more complex than those previously reported in the literature. We believe that analyses of this kind may help practicing neurologists recognize the limitations of conventional dopaminergic therapies and facilitate the timely referral of patients with APD for evaluation of eligibility for available device-aided treatment options.

Keywords • advanced Parkinson's disease, device-aided therapy, dopaminergic therapy, levodopa

DOI: 10.2478/orvtudert-2025-0009

Bulletin of Medical Sciences 2025, 98(2): 113–120

Introduction

In advanced Parkinson's disease (APD), the efficacy of conventional oral and transdermal pharmacological therapies gradually declines and becomes increasingly erratic.

Corresponding author

Orbán-Kis Károly

Gheorghe Marinescu street no. 38

540142 Targu Mures, Romania

karoly.orban-kis@umfst.ro

Motor complications resulting from unpredictable drug absorption, a narrowing therapeutic window, and pulsatile fluctuations in dopaminergic stimulation render patients' daily lives increasingly unpredictable, ultimately leading to a marked deterioration in quality of life, work capacity, and independence. [1,2]

Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa $\pm$ entacapone intestinal gel is an established and effective treatment option for patients with advanced Parkinson's disease who experience severe motor fluctuations, with or without dyskinesias. [3] The aim of our

Table 1. Medications used in patients with advanced Parkinson's disease before the introduction of device-aided therapy

Drug Type	n (%)	Average dose (mg/day)
Levodopa	72 (100)	898 ± 266
Dopamine agonist	60 (83)	-
Pramipexole	17 (28)	2.09 ± 0.98
Ropinirole	15 (25)	11.47 ± 5.42
Rotigotine	28 (47)	8.57 ± 2.49
MAO-Bi	45 (62.5)	-
COMTi	40 (56)	-
Amantadine	20 (28)	-
Apomorphine pen	9 (12.5)	-

n = number of patients, MAO-Bi = monoamine oxidase B inhibitor, COMTi = catechol-O-methyltransferase inhibitor

Note: in the case of MAO-Bi, COMTi, and amantadine, we did not calculate averages because these medications are used in fixed, unchanged doses, whereas the apomorphine pen is received by the patient occasionally, on an as-needed basis.

study was to characterize the final dopaminergic regimen in a large cohort of patients with APD for whom conventional non-invasive therapies no longer provided adequate symptom control.

Materials and Methods

We performed a retrospective analysis of all patients with APD referred to our department between 2021 and 2025 prior to the initiation of device-aided therapy. Neurologists within our clinic's catchment area refer patients with Parkinson's disease when conventional treatment approaches have become ineffective, when motor and non-motor complications are increasingly difficult to manage, and when device-aided therapy is being considered. To assess disease severity, the "5-2-1 rule," a practical tool widely used in routine clinical practice that also reflects the limitations of conventional therapy, is applied. According to this rule, if, despite levodopa therapy administered five times daily, motor complications continue to significantly impair quality of life, the treating physician should consider introducing one of the available device-aided therapies.

These therapies are contraindicated in patients with severe psychiatric complications, including dementia, uncontrolled hallucinations, or psychosis, which therefore also served as exclusion criteria in our study. We also included patients in whom conventional dopaminergic

therapy no longer provided adequate symptom control. Patients with APD undergo several days of inpatient observation, after which eligibility for device-aided therapy is assessed. Once eligibility has been confirmed and the proposed intervention has been accepted, a trial of the selected therapy is initiated. This stage therefore represents the transition from conventional therapy to device-aided treatment. Accordingly, our study focused on dopaminergic medication use during this period, based on the final treatment recommendations documented in discharge summaries, medical reports, and clinical registries.

Results

During the four-year study period, device-aided therapy was initiated in 72 patients with APD, including 41 men and 31 women. The mean age of the cohort was 65.67 ± 8.51 years (mean ± SD), the mean disease duration was 10.14 ± 4.01 years, and the mean duration of levodopa therapy was 9.02 ± 3.81 years (Table 1).

Patients received relatively high doses of levodopa (898 ± 266 mg/day), administered in 5.26 ± 0.63 daily doses (range: 5–7 administrations/day). Despite intensive pharmacological therapy, patients remained in the advanced stages of Parkinson's disease according to the Hoehn and Yahr scale, both during ON periods (3.18 ± 0.38) and OFF periods (4.13 ± 0.33).

Dopamine agonists were included in the final conservative treatment regimen of most patients (83%): pramipexole (n = 17; mean dose, 2.09 ± 0.98 mg/day), ropinirole (n = 15; mean dose, 11.47 ± 5.42 mg/day), and rotigotine transdermal patch (n = 28; mean dose, 8.57 ± 2.49 mg/day). Among the selective monoamine oxidase-B inhibitors (MAO-Bi), rasagiline was prescribed to 45 patients (62.5%). An apomorphine pen (prefilled subcutaneous injection used as rescue therapy) was utilized by nine patients (12.5%). The antidyskinetic agent amantadine was prescribed to 20 patients (28%). Among the catechol-O-methyltransferase inhibitors (COMTi), entacapone—the only available agent in this class—was included as adjunctive therapy in 40 patients (56%).

Discussion

The staging of Parkinson's disease is based primarily on motor symptomatology, including the distribution and

severity of motor manifestations. Similarly, the efficacy of various therapeutic approaches, including device-aided therapies (DAT), is generally evaluated on the basis of motor outcomes. However, this relatively simplified approach fails to adequately capture the multidimensional, complex, and continuously evolving symptom spectrum of Parkinson's disease, particularly with respect to non-motor manifestations. The absence of a universally accepted definition of advanced Parkinson's disease may delay the timely implementation of advanced therapeutic strategies, including DAT, in eligible patients. [4,5]

In recent years, numerous publications and expert recommendations have attempted to provide practical tools for staging Parkinson's disease. [1,6] A major challenge is identifying the optimal stage of APD at which initiation of advanced therapies provides the greatest clinical benefit. These interventions include device-aided therapies such as pump-based continuous dopaminergic stimulation (CDS) and deep brain stimulation (DBS), which provides continuous compensation for the striatal dopaminergic denervation associated with Parkinson's disease. [7] Further refinement of current recommendations is expected in the future, with the aim of improving clinical decision-making and patient outcomes.

Limited data are available regarding the real-world management of patients with APD, particularly concerning the limitations of complex dopaminergic regimens, levodopa dosage requirements, and the influence of adjunctive therapies and access to specialized centres capable of initiating DAT. [8] Similarly, there is a paucity of information regarding the spectrum of motor and non-motor complications encountered in clinical practice and the proportion of patients ultimately considered eligible for DAT in high-volume movement-disorders centres.

Physicians managing patients with APD are often compelled to maximize conventional dopaminergic therapy by increasing both levodopa dosage and dosing frequency. At the same time, maintaining treatment adherence remains essential. [9] Even experienced movement-disorder specialists frequently face the challenge of determining how far adjunctive therapies should be escalated with respect to dose, treatment duration, and dosing frequency. [5] In 2015, an expert-consensus guideline proposed that patients with APD who experience at least 2 hours of OFF time per day and/or 1 hour of troublesome dyskinesia despite levodopa administration five times daily should be considered for one of the available

DAT options. [6] This recommendation subsequently became widely known as the "5-2-1 rule" and has since been further refined through additional publications.

Previous studies conducted by the working group of the 2nd Department of Neurology in Târgu Mureş demonstrated that adjunctive therapies were used significantly more frequently immediately before the initiation of intestinal gel therapy than would be expected based on data from large international registries and observational studies, including the GLORIA Registry, the OBSERVE-PD study, and the COSMOS study. [5,8] The same pattern was observed in the present analysis of patients treated with levodopa intestinal gel at our institution during the four-year study period.

Poor treatment adherence is well recognized among patients with APD and is likely attributable to adverse effects and drug-drug interactions, both among antiparkinsonian medications and between antiparkinsonian agents and treatments prescribed for comorbid conditions. The situation is further complicated by pharmacological interventions required to manage symptoms associated with disease progression, including cognitive impairment, psychosis, and autonomic dysfunction. Under these circumstances, complex oral and transdermal treatment regimens-which frequently fail to provide adequate symptom control-may become particularly burdensome. This creates a therapeutic paradox: as the disease progresses, there is an increasing need to simplify pharmacological therapy.

Long-standing limitations in access to treatment options, including the lack of certain evidence-based adjunctive medications and device-aided therapies, have likely contributed to the development of prescribing habits that are difficult to modify. These practices may be further reinforced by patient misconceptions, cultural attitudes, and limited acceptance of certain device-aided interventions. [5] It is difficult to determine how prolonged exposure to adjunctive pharmacological therapies may influence the subsequent efficacy, predictability, and long-term outcomes of individual DAT modalities. In this context, the extensive use of dopamine agonists deserves particular attention. Although these agents are effective, clinicians must remain mindful of their well-established adverse effects, including impulse-control disorders, excessive daytime sleepiness, hallucinations, and psychosis. Furthermore, dopamine agonists may increase the risk of falls, while psychiatric adverse effects generally become more common with advancing age. [1,6]

The frequent use of entacapone in our patient cohort can largely be explained by the characteristics of the national pharmaceutical market. In Romania, entacapone is currently the only commercially available COMT inhibitor. It is administered alongside levodopa as a fixed 200-mg dose and increases levodopa bioavailability, thereby effectively reducing OFF periods associated with end-of-dose deterioration. [10] Because entacapone is associated with relatively common adverse effects, particularly diarrhoea and vomiting, tolerance should ideally be established through a short period of oral administration. This approach is also recommended for patients who are otherwise eligible for entacapone-containing intestinal gel therapy but have not previously received oral entacapone. [11]

A major strength of this study is that the data were derived from a multidisciplinary team with extensive experience in the management of advanced Parkinson's disease, including a movement-disorders neurologist, a gastroenterologist, a psychiatrist, and a specialist nurse. Furthermore, all patients underwent comprehensive inpatient assessment and treatment initiation under continuous clinical supervision. The principal limitation of the study is its retrospective design. Consequently, certain data, such as detailed non-motor symptom profiles, were unavailable and therefore could not be included in the analysis of dopaminergic treatment patterns.

Conclusions

The dopaminergic regimens used prior to the initiation of device-aided therapy in patients with APD were more complex than those reported in previous studies. We believe that analyses of this kind may help general neurologists recognize the limitations of conventional dopaminergic therapies and facilitate the timely referral of patients with APD for evaluation of eligibility for device-aided treatment. Improved access to the various DAT modalities, together with earlier and more compre-

hensive patient education, may further contribute to the optimal management of advanced Parkinson's disease.

References

1. Pirtóšek Z, Bajenaru O, Kovács N, et al. Update on the management of Parkinson's disease for general neurologists. *Parkinsons Dis.* 2020;2020:9131474.
2. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16(3):448–458.
3. Nyholm D, Jost WH. Levodopa–entacapone–carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: real-world experience and practical guidance. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864221108018.
4. Antonini A, D'Onofrio V, Guerra A. Current and novel infusion therapies for patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2023;130(9):1349–1358.
5. Szász JA, Szatmári S, Constantin V, et al. Decision-making and duration to accept device-aided therapy in advanced Parkinson's disease: retrospective data from an Eastern European center with high patient turnover. *Orv Hetil.* 2021;162(21):839–847.
6. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(10):1133–1144.
7. Szász JA, Constantin VA, Orbán-Kis K, et al. Profile of patients with advanced Parkinson's disease suitable for device-aided therapies: retrospective data of a large cohort of Romanian patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:3187–3195.
8. Szasz JA, Constantin VA, Orban-Kis K, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: observations and dilemmas after 10 years of real-life experience. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1115.
9. Fasano A, Gurevich T, Jech R, et al. Concomitant medication usage with levodopa-carbidopa intestinal gel: results from the COSMOS study. *Mov Disord.* 2021;36:1–11.
10. Kuoppamäki M, Leinonen M, Poewe W. Efficacy and safety of entacapone in levodopa/carbidopa versus levodopa/benserazide treated Parkinson's disease patients with wearing-off. *J Neural Transm (Vienna).* 2015;122(12):1709–1714.
11. Viljajarju V, Mertsalmi T, Pauls KAM, et al. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease: a single-center study of 30 patients. *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10:1–7.

A hagyományos dopaminerg terápia korlátai előrehaladott Parkinson kórban

Szász Róbert Máté¹, Orbán-Kis Károly^{2,4}, Graur Medárd¹, Kis János Krisztián¹, Bíró Konrád⁴, Szász József Attila^{3,4}, Szatmári Szabolcs^{3,4}

¹Orvostudományi Kar, George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Marosvásárhely; ²Élettani Tanszék, George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Marosvásárhely; ³Neurológia Tanszék, George Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, Marosvásárhely; ⁴Marosvásárhelyi Megyei Klinikai Sürgősségi Kórház, 2.sz. Neurológiai Klinika

Összefoglaló • Előrehaladott Parkinson-kórban (EPK) a hagyományos, orális, illetve transdermalis gyógyszeres kezelés hatékonysága fokozatosan csökken, változékonnyá válik. Ezekben az esetekben szükségessé válhat az eszközös terápia bevezetése. Vizsgálatunk célja az volt, hogy bemutassuk az utolsó dopaminerg kezelés jellemzőit olyan EPK-os betegcsoportban, ahol az aktuális, nem invazív terápia önmagában már nem bizonyult hatékonynak. Retrospektív vizsgálatunkban a dopaminerg szerek alkalmazását elemeztük az utolsó kezelési ajánlások (zárójelentések, orvosi levelek, illetve regiszterekből elérhető adatok) alapján. A vizsgált négyéves periódusban 72 EPK-os betegnél indítottunk el intestinalis gél kezelést; az átlagéletkor $65,67 \pm 8,51$ év (átlag $\pm$ SD), a betegség fennállásának átlagidőtartama $10,14 \pm 4,01$ év volt. A levodopa-kezelés átlagos időtartama $9,02 \pm 3,81$ év volt. A betegek viszonylag magas dózisú levodopa-kezelésben részesültek (átlag: 898 ± 266 mg/nap), napi $5,26 \pm 0,63$ adagban (napi minimálisan 5, maximálisan 7 alkalommal). A betegek többségénél (83%) dopaminagonisták is szerepeltek: pramipexol, $n=17$, ropinirol, $n=15$, rotigotin tapasz, $n=28$. Rasagilint is kapott a betegek 62,5%-a ($n=45$). Apomorfint 9 betegnél alkalmaztak. Amantadinnal 20 beteget kezeltek, entakapon 40 betegnél (56%) szerepelt a szubsztitúciós terápia kiegészítőjeként. Az EPK-ban szenvedő betegek eszközös kezelését megelőző dopaminerg terápiaja összetettebb volt, mint azt az irodalomban leírták. Úgy gondoljuk, hogy az ilyen jellegű elemzések segíthetik a gyakorló neurológusokat a hagyományos dopaminerg terápia korlátainak felismerésében, továbbá, hogy az EPK-os betegek megfelelő időben kerüljenek az elérhető eszközös terápiára való alkalmasság felmérésére.

Kulcsszavak • előrehaladott Parkinson-kór, eszközös terápia, dopaminerg terápia, levodopa

DOI: 10.2478/orvtudert-2025-0009

Orvostudományi Értesítő 2025, 98(2): 113–120

Bevezető

Előrehaladott Parkinson-kórban (EPK) a hagyományos, orális, illetve transdermalis gyógyszeres kezelés hatékonysága fokozatosan csökken, változékonnyá válik. Az egyenetlen, kiszámíthatatlan gyógyszerfelszívódás, a beszűkült terápiás tartomány és a pulzatis gyógyszer-szint-ingadozás következményeként jelentkező motoros komplikációk a betegek életvitelét kiszámíthatatlanná teszik, ami végül az életminőség, a munkaképesség és az önellátás drasztikus romlásához vezet. [1,2]

A levodopa-karbidopa±entakapon intestinalis gél folyamatos intrajejunális infúziója bizonyítottan haté-

kony terápiás lehetőség olyan előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő betegek kezelésére, akiknél súlyos motoros fluktuációk jelentkeznek, diszkinézisekkel vagy anélkül. [3] Vizsgálatunk célja az volt, hogy bemutassuk az utolsó dopaminerg kezelés jellemzőit egy nagy EPK-os betegcsoportban, ahol az aktuális, nem invazív terápia önmagában már nem bizonyult hatékonynak.

Anyag és módszer

Retrospektív elemzést végeztünk minden olyan EPK-s beteg esetében, akiket az osztályunkra beutaltak 2021 és 2025 között, az eszközös kezelés megkezdése előtt.

A klinikánk vonzáskörzetében dolgozó neurológusok akkor irányítják hozzánk a Parkinson-kór miatt követett betegeiket, amikor a hagyományos módszerek már hatástalanok, egyre több a befolyásolhatatlan motoros és nem-motoros szövődmény, és elérkezettnek látják az időt az eszközös terápia esetleges bevezetésére. A kórkép súlyosságának felmérésére a mindennapos klinikai gyakorlatban jól bevált „5-2-1 szabály” kerül alkalmazásra, mely egyben a konzervatív terápia korlátait is magába foglalja. Ennek értelmében, ha a napi 5-ször adagolt szubsztitúciós terápia ellenére a beteg úgy érzi, hogy a motoros komplikációk az életminőséget jelentősen rontják, a kezelőorvosnak meg kell fontolnia a rendelkezésre álló invazív alternatívák valamelyikének a bevezetését. Ez utóbbiak nem alkalmazhatóak súlyos pszichiátriai komplikációk esetén (demencia, ellenőrizhetetlen hallucináció, pszichózis), ami egyben a vizsgálatunkba való kizárási kritériumként is szerepelt. Szintén itt említjük azokat a betegeket, akiknél a hagyományos dopaminerg terápia már hatástalan. Az EPK-os páciensek több napos klinikai megfigyelésben részesülnek, és az alkalmasság megállapítása, illetve a beavatkozás elfogadása után az eszközös kezelés tesztelése következik. Ez tehát az utolsó időszak a régi kezelés lezárásában és a kiindulási pont az új kezelés esetében, és tanulmányunk az erre vonatkozó adatokat vizsgálta: a dopaminerg szerek alkalmazását az utolsó kezelési ajánlások (zárójelentések, orvosi levelek, illetve regiszterekből elérhető adatok) alapján.

Eredmények

A vizsgált négyéves periódusban 72 EPK-os betegnél indítottunk el eszközös kezelést, közülük 41 férfi, 31 nő; az átlagéletkor $65,67 \pm 8,51$ év (átlag $\pm$ SD), a betegség fennállásának átlagidőtartama $10,14 \pm 4,01$ év volt. A levodopa-kezelés átlagos időtartama $9,02 \pm 3,81$ év volt (1. táblázat). A betegek viszonylag magas dózisú levodopa-kezelésben részesültek (átlag: 898 ± 266 mg/nap), napi $5,26 \pm 0,63$ adagban (napi minimálisan 5, maximálisan 7 alkalommal). Ennek ellenére a Hoehn-Yahr skála szerint is a betegek előrehaladott stádiumú Parkinson-kórban voltak úgy ON ($3,18 \pm 0,38$), mint OFF ($4,13 \pm 0,33$) fázisban. A betegek többségénél (83%) az utolsó konzervatív terápia részeként dopaminagonisták is szerepeltek: pramipexol, $n=17$, átlagadag= $2,09 \pm 0,98$ mg; ropinirol, $n=15$, átlagadag= $11,47 \pm 5,42$ mg és rotigotin tapasz $n=28$ átlagadag= $8,57 \pm 2,49$ mg. A szelektív monoamino-oxi-

1. táblázat. Előrehaladott Parkinson-kóros betegeknél alkalmazott gyógyszerek az eszközös kezelés bevezetése előtt

Gyógyszertípus	n (%)	Átlagadag (mg/nap)
Levodopa	72 (100)	898 ± 266
Dopamine agonista	60 (83)	-
Pramipexol	17 (28)	$2,09 \pm 0,98$
Ropinirol	15 (25)	$11,47 \pm 5,42$
Rotigotin	28 (47)	$8,57 \pm 2,49$
MAO-B gátló	45 (62,5)	-
COMT gátló	40 (56)	-
Amantadin	20 (28)	-
Apomorfín pen	9 (12,5)	-

n = betegszám, MAO-Bg = monoaminoxidáz-B-gátló, COMTg = catechol-O-metiltransferáz-gátló

Megjegyzés: a MAO-Bg, COMTg és amantadin esetében nem számoltunk átlagokat, mivel ezeket a gyógyszereket rögzített, változatlan adagokkal alkalmazzuk, míg az apomorfín pent a beteg alkalmanként, szükség esetén kapja.

dáz-B gátlók (MAO-Bg) közül rasagilint kapott a betegek 62,5%-a ($n=45$). A sürgősségi helyzetekben hatásos apomorfín adagoló tollat (subcutan injekció előretöltött fecskendőben) 9 betegnél alkalmazták (12,5%). Az antidiszkinetikus hatású amantadinnal 20 beteget kezeltek (28%). A katechol-O-metil transferáz gátlók (COMTg) közül, mint egyetlen elérhető opció, az entakapon 40 betegnél (56%) szerepelt a szubsztitúciós terápia kiegészítőjeként.

Megbeszélés

A Parkinson-kór stádiumbeosztása elsősorban a motoros tünettannra (a motoros jelek topográfiájára és súlyosságára) összpontosít. Hasonló módon értékeli a különböző terápiás lehetőségek (beleértve az eszközös terápiás alternatívákat is) hatékonyságát, illetve hatástalanságát. Ez a viszonylag „egyszerűsített” megközelítés nem képes leírni a Parkinson-kór tünettani spektrumának multidimenzionális, összetett és folyamatosan változó jellegét (mind a motoros, különösen pedig a nem motoros tünetek tekintetében). A megfelelő definíció hiánya késlelteti a terápiás stratégiák és/vagy az eszközös terápiák (*device aided therapies*, DAT) alkalmazását az előrehaladott Parkinson-betegségben szenvedő és arra alkalmas betegek esetében. [4,5]

Az elmúlt években számos közlemény és szakértői ajánlás jelent meg, amelyek gyakorlati módszereket pró-

bálnak kínálni a Parkinson-betegség stádiumbeosztására. [1,6] A legnagyobb kihívást az jelenti, hogy meghatározzuk az EPK lefolyásának azt az optimális időpontját, amikor az előrehaladott fázist hatékonyan javító terápiák bevezetése maximális előnyökkel jár. Ezeket nevezzük eszközhöz kötött kezeléseknek, és ide tartozik például a pumpaalapú folyamatos dopaminerg stimuláció (*continuous dopaminergic stimulation*, CDS) vagy a mélyagyi stimuláció (*deep brain stimulation*, DBS, amely folyamatos kompenzációt biztosít a Parkinson-kórhoz társuló striatális dopaminerg denervációra). [7] A jövőben várhatóan további módosítások fogják a jelenlegi ajánlásokat finomhangolni, a klinikai gyakorlat fejlesztése érdekében.

A szakirodalomban kevés adat áll rendelkezésre az előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő betegek mindennapi klinikai gyakorlatban történő, valós értékeléséről: a komplex dopaminerg gyógyszerkombinációk korlátairól, különösen a levodopa (LD) dózisairól, valamint arról, hogy ezeket miként befolyásolják a rendelkezésre álló különböző adjuváns terápiák, illetve az eszközös kezelések bevezetésére alkalmas klinikai központokhoz való hozzáférés. [8] Szintén kevés az adat a különböző motoros és nem motoros szövődmények spektrumáról, valamint természetesen azon betegek arányáról, akiket nagy betegforgalmú klinikai központokban DAT-kezelésre alkalmasnak ítélnék. Az előrehaladott Parkinson-kóros beteget kezelő neurológus és a családorvos sokszor kénytelen feszegetni a szubsztitúciós terápia korlátait (az alkalmazható LD-adagok és az adagolási frekvencia felső határait), és fontos lenne, hogy mindezek ne vezessenek a terápiahűség csökkenéséhez. [9] Még a mozgászavarokban jártas szakember számára is gyakran okoz fejtörést, hogy meddig érdemes „erőltetni” a rendelkezésre álló kiegészítő kezelések időtartamának, illetve a gyógyszerek mennyiségének, az adagolás frekvenciájának a növelését. [5] 2015-ben jelent meg az a szakértői állásfoglalásra épülő irányelv, mely szerint, ha az előrehaladott Parkinson-kóros betegnél a naponta 5-ször adagolt, levodopa-terápia ellenére napi 2 óra OFF állapot (gyógyszerhatás-rövidülés, az utolsó adag klinikai hatékonyságának kimerülése) és/vagy 1 óra súlyos diszkinézis jelentkezik, mérlegelni kell az elérhető DAT lehetőségek valamelyikének az alkalmazását. [6] Ezt az „5-2-1 szabály” néven közismertté vált szakértői ajánlást későbbi közlemények tovább pontosították.

A marosvásárhelyi 2. számú Neurológiai Klinika munkacsoportjának korábbi publikációiból kiderült, hogy az elérhető kiegészítő terápiákat betegeink körében szignifi-

kánsan gyakrabban alkalmazták közvetlenül az intestina-
lis gél bevezetése előtt, az irodalomban fellelhető, nagyszámú beteganyagot elemző adatbázisokból származó adatokhoz viszonyítva (GLORIA Regiszter, OBSERVE PD vizsgálat, COSMOS tanulmány) [5,8]. Ez a tendencia a klinikánkon levodopa géllal kezelt betegeink négyéves adatainak jelenlegi elemzésekor is megfigyelhető.

Közismert, hogy a kedvezőtlen terápiahűség gyakori EPK-ban szenvedő betegeknél, valószínűleg a mellékhatások és/vagy a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások miatt (mind az antiparkinsonikumok, mind a más társbetegségek kezelésére használt gyógyszerek között). A jelenséget csak fokozzák a betegség előrehaladásával járó kísérőtünetek (kognitív hanyatlás, pszichózisok, vegetatív zavarok stb.) kezelését célzó terápiás beavatkozások. Ilyen körülmények között a gyakran alkalmazott komplex orális, illetve transzdermalis kezelés (amely ráadásul sok esetben nem is biztosít megfelelő tünetkontrollt), különösen megterhelő lehet az EPK-ban szenvedő betegek számára, és egyfajta paradox helyzetet teremtenek: miközben a betegség előrehalad, egyre inkább szükség lenne a gyógyszeres terápia leegyszerűsítésére.

A hosszabb ideig fennálló kényszerű korlátok a betegellátásban (egyes bizonyítottan hatékony kiegészítő gyógyszerek és/vagy az eszközalapú terápiák hiánya) feltehetően olyan kezelési szokások kialakulásához vezettek, amelyeket nehéz leküzdeni; ezeket fenntartják a betegek meggyőződése és előítéletei, a kulturális szemlélet és az egyes eszközalapú kezelések társadalmi elfogadottságának hiánya. [5] Véleményünk szerint nehéz megbecsülni, hogy az elérhető kiegészítő gyógyszeres kezelések hosszútávú használata milyen hatással van az egyes DAT jövőbeni hatékonyságára (kiszámíthatóság, illetve hosszú távú biztonságos alkalmazás). Ebben az összefüggésben különösen fontos szerepet kap a dopaminagonisták hangsúlyozott alkalmazása. Esetükben viszont figyelembe kell venni, hogy a jól ismert mellékhatásokon túl (impulzuskontroll-zavarok, hirtelen elalvás, hallucinációk, pszichózis), növelhetik az esések gyakoriságát is; továbbá azt a tényt, hogy a pszichiátriai mellékhatások előfordulása általában nő az életkor előrehaladtával. [1,6] Az entakapon gyakori alkalmazása az általunk felmért betegcsoportban a hazai gyógyszerellátás sajátosságaival magyarázható. Romániában ez a COMT-gátlók egyetlen forgalmazott képviselője, minden tablettában 200 mg-os fix adagban szerepel a levodopa mellett, és javítja annak biodisponibilitását. Segítségével hatékonyan lehet csökkenteni az OFF periódusok (dózis végi bradikinetikus

állapotok) időtartamát. [10] Relatív gyakori mellékhatásai miatt (hasmenés, hányás), javasolják kitapasztalni a toleranciát pár napos orális próbakezeléssel, ez abban az esetben is ajánlott, ha az entakapont is tartalmazó gélterápiára egyébként alkalmas beteg azelőtt nem részesült ilyen kezelésben. [11]

Dolgozatunk erősségei között kiemeljük, hogy az adatok egy sokéves klinikai tapasztalattal rendelkező multi diszciplináris munkacsoport (mozgászavarokban jártas neurológus, gasztroenterológus, pszichiáter, szakosodott nővér) beteganyagából származnak, illetve, hogy minden beteg tesztelése és a terápia bevezetése folyamatos kórházi ellátás közben történt. Hiányosságai a retrospektív adatfeldolgozásból adódnak: nem voltak elérhetőek olyan adatok (pl. a nem-motoros tünetek profilja) amelyek az alkalmazott dopaminerg terápia további elemzését tették volna lehetővé.

Következtetések

Az EPK-ban szenvedő betegek eszközös kezelését megelőző dopaminerg terápiája összetettebb volt, mint azt az irodalomban leírták. Úgy gondoljuk, hogy az ilyen jellegű elemzések segíthetik az általános neurológusokat a hagyományos dopaminerg terápia korlátainak felismerésében, továbbá, hogy az EPK-s betegek megfelelő időben kerüljenek az elérhető eszközös terápiára való alkalmaság felmérésére. Vélhetően a különböző DAT alternatívák elérhetőségének javulása, illetve a betegek korábbi stádiumokban való részletes informálása szintén pozitívan fogja befolyásolni az EPK megfelelő ellátását.

Irodalom

(Lásd az angol nyelvű cikk végén.)