Parkinson Hastalığında İleri Evre Tedavi; Cerrahi Dışı Cihaz Destekli Tedaviler

Advanced Stage Treatment in Parkinson's Disease; Non-Surgical Device Assisted Therapies

Nigar Esra ERKOÇ ATAOĞLU[a],
Ayşe TOKÇAER BORA[a]

[a]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji ABD,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Nigar Esra ERKOÇ ATAOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji ABD,
Ankara, TÜRKİYE
esraerkoc@hotmail.com

ÖZET İleri evre Parkinson hastalığı motor dalgalanmalar, çeşitli derecelerde diskineziler, aksiyal sempomlar ve artan işlevsel engellilikle karakterlidir. Hafif şiddette motor komplikasyonlar levodopa doz düzenlemeleri, katekol-O-metil transferaz inhibitörleri, monoamin oksidaz inhibitörleri ve dopamin agonistleri gibi ek tedavilerle yönetilebilir. Eğer hasta en iyi oral medical tedaviye karşın günlük yaşam aktivitelerinde işlevselliğini etkileyecek off dönemleri yaşıyorsa cihaz destekli tedaviler (CDT) düşünülmelidir. Bu yazıda iki CDT işlemi, apomorfin ve levodopa infüzyonları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı; motor komplikasyon; cihaz destekli tedavi

ABSTRACT Advanced Parkinson's disease is characterized by the presence of motor fluctuations, various degree of dyskinesia, axial symptoms and increased functional disability. In milder forms of motor complications, these can be managed with levodopa dose adjustments and adjunct therapies such as catechol-O-methyl transferase inhibitors, monoamine oxidase B inhibitors and dopamine agonists. If patients continue to experience off-time with functional impact on activities of daily living despite best oral medical treatment, device aided therapies (DAT) should be considered. In this article, two DAT procedures, infusion of apomorphine and levodopa are reviewed.

Keywords: Parkinson's disease; motor complications; device aided treatment

Parkinson hastalığında (PH) "ileri evre" kavramı oldukça geniştir. Standart tedavi ile yeterince kontrol altına alınamayan motor komplikasyonları, işlevsellikte azalmayı, aksiyal semptomların (yürüme ve denge bozuklukları) eşlik ettiği hastalık evresini, hastalık veya ilaç ilişkili nonmotor semptomların (NMS) ortaya çıkışını ve bilişsel bozulmayı içeren bir tanımlamadır.[1]

İleri evre PH semptomlarının yönetiminde oral tedavilerin en iyilenmesi veya derin beyin uyarımı (DBS), devamlı subkutan apomorfin infüzyonu (DSAİ) ve levodopa karbidopa intestinal jel (LKİJ) infüzyonu gibi cihaz destekli tedaviler (CDT) uygulanmaktadır.[1,2]

Hastanın bu CDT'lerden hangisinden en fazla yarar sağlayacağını belirlemek, özellikle örtüşen endikasyonlar nedeniyle zordur. CDT'nin invaziv doğası ve maliyeti de hasta uygunluğunun olgu temelinde değerlendirilmesini gerektirir.[1]

Bu makalede CDT'lerden DBS dışında kalan apomorfin ve levodopa infüzyon yöntemleri gözden geçirilmektedir.

DEVAMLI SUBKUTAN APOMORFİN İNFÜZYONU

Optimal oral dopaminerjik tedaviye rağmen motor dalgalanmaların kontrol edilemediği ve bunlara bağlı yaşam kalitesinin etkilendiği ileri evre PH'larda önerilen CDT seçeneklerinden biri DSAİ'dir.[3,4]

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Erkoç Ataoğlu NE, Tokçaer Bora A. Parkinson hastalığında ileri evre tedavi; cerrahi dışı cihaz destekli tedaviler. Özer FF, editör. Parkinson Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.79-84.

Morfin derivesi, nonergot bir dopamin agonisti olan apomorfin, D1 ve D2 reseptörlerinin nonselektif agonisti, hızlı etkili bir preparattır. Uygulama yolunun parenteral olması, etki süresinin kısa olması ve gastrointestinal yan etkiler gibi kullanımını kısıtlayıcı özellikler olsa da, oral ilaçların kullanılamadığı ya da hızlı etki başlangıcının gerektiği durumlarda intermittan enjeksiyonlar, ileri evre hastalarda ise devamlı infüzyon tedavisi şeklinde uygulanabilmesi gibi kullanım avantajlarına sahiptir.[3,4]

DSAİ tedavisinde amaç, sürekli dopaminerjik stimulasyon sağlanması yoluyla, oral tedavilerde yaşanan motor dalgalanmaların önlenmesidir. Tedavinin özellikle motor 'off' dönemlerini iyi kontrol ettiği, günlük 'off' süresinde %36-80 azalma sağladığı, diskineziler üzerine de olumlu etkili olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir.[4-8] Ayrıca terleme, yorgunluk, uykusuzluk, huzursuzluk, üriner ve gastrointestinal disfonksiyon, apati gibi NMS'ler ve yaşam kalitesi ölçekleri üzerine de olumlu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir.[4,5,7-9] DSAİ tedavisi, klinik etkinliğinin yanı sıra, CDT seçenekleri içinde en az invaziv olması yönüyle de avantajlıdır. Kimi merkezlerce, diğer invaziv tedavilere geçiş öncesinde, köprü tedavi olarak da tercih edilebilmektedir. Ayrıca kompleks oral tedavilerden sadeleştirilmiş bir tedavi alternatifine geçişi mümkün kılması nedeniyle de avantajlıdır.[2,10]

HASTA SEÇİMİ

Tedaviye uygun hasta seçimi, tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerdendir. Bu amaçla, Trenkwalker ve ark. tarafından apomorfin tedavisi ile ilgili bir konsensus raporu yayınlanarak, DSAİ tedavisi için endikasyonlar şu şekilde özetlenmiştir: 1. Motor ve nonmotor off periyodların oral dopaminerjik tedavilerle kontrol edilememesi (3 saatten uzun süreli off periyodu); 2. İntermittan subkutan apomorfin kurtarma dozu kullanan hastada bu ihtiyacın sıklaşması (4-6 kez/gün) ya da pulsatil dopaminerjik uyarımın yol açtığı diskinezilerin artması; 3. Oral LD emiliminin bozuk olması; 4. Karmaşık oral tedaviler nedeniyle hasta uyumunun bozulması sonucunda, tedavinin sadeleştirilme ihtiyacı; 5. Diğer CDT seçeneklerinin kontrendikasyonlar nedeniyle uygulanamaması.[10]

DSAİ UYGULAMASI

DSAİ tedavisi, küçük bir infüzyon pompası, ince kalibreli bir tüp ve apomorfini cilt altına ulaştıran bir iğne yardımıyla sıklıkla karın ya da uyluk bölgesine uygulanmaktadır. Tedaviye başlama ve titrasyon süreci, hastanın ve uygulama yapan merkezin şartları doğrultusunda ayaktan ya da yatarak yapılabilmektedir. Bazı merkezlerce hastanın tedavi yanıtını ve toleransını ölçmek amaçlı tedavi öncesinde rutin olarak subkutan apomorfin testi uygulaması tercih edilmektedir.[9,10] Test uygulamasının, hastanın tedaviden beklentilerini doğru yorumlaması, dolayısıyla tedavi uyumu açısından da faydalı olduğu düşünülmektedir. İnfuzyon tedavisinin 1-3 gün öncesinden başlayarak, genellikle 3-7 gün süreyle periferik D2 dopamin antagonisti bir ajan olan domperidon ile premedikasyon (10 mg, 3x1), bulantı-kusma, ortostatik hipotansiyon gibi potansiyel yan etkileri önlemek için uygulanmalıdır.[1,8,10] Apomorfin infuzyonuna 1mg/s gibi düşük doz ile başlanarak, dozun tolere edilebilirliğe göre tedricen, günlük 0,5-1 mg/s artırılması, motor dalgalanmaların güvenli ve etkili şekilde kontrol edildiği ve yan etkinin olmadığı minimal dozun (genellikle 4-7 mg/s) idame doz olarak ayarlanması önerilmektedir. Günlük doz, idame dozu dışında başlangıç dozu ve fluktuasyonlar için bolus (kurtarma tedavisi) dozlarını içermektedir. İnfüzyon tedavisi, genellikle, günün 14-16 saatlik uyanıklık dönemini kapsayacak şekilde uygulanmakta, seçilmiş hastalarda infuzyon 24 saate uzatılabilmektedir. DSAİ'ye klinik cevaba göre, oral ilaçlar dopamin agonistlerinden başlanarak, LD ve diğer ilaçları da kapsayacak şekilde azaltılıp kesilebilir. DSAİ'nin saatlik dozu etkin düzeye çıkılmadan oral LD dozunun azaltılmaması, infüzyon süresine ve semptomlarına bağlı olarak gece veya sabah erken LD dozlarına devam edilmesi, tedavinin klinik etkinliğini artırmak amaçlı stratejiler olarak önerilmektedir.[8,10]

Tedavinin ilk günlerinde, apomorfin solüsyonunun hazırlanması, iğne ve pompanın kullanımı, subkutan iğnenin yerleştirilmesi, asepsi, enjeksiyon yeri değişimleri, olası lokal yan etkilerin tanınması konularında hasta ve bakım verenlerin eğitimi tedavinin başarısı için çok önemli bir basamaktır.[3]

YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

DSAİ'nin en sık yan etkisi subkutan nodüller olup, yaklaşık %50 oranında bildirilmiştir.[2,10,11] Seçilen iğnenin tipi, enjeksiyon için seçilen saha, enjeksiyonun dozu ve süresi, subkutan nodül oluşumu için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.[11] Nodüller, sıklıkla tedavinin kesilmesini gerektirmeyecek kadar hafif düzeydedirler. Bazı hastalarda, kaşıntılı lezyonlar, çürükler, enjeksiyon yerinde ağrı ve rahatsızlık gibi cilt reaksiyonları da tanımlanmıştır. Pannikülit, ülsere nekrotik nodül, apse gibi daha ciddi cilt reaksiyonları çeşitli yayınlarda %10-20 gibi oranlarda bildirilmiştir.[11,12] Özellikle tedavinin 24 s/gün, aralıksız infüzyon olarak uygulandığı gruplarda, ayrıca erkeklerde lokal cilt reaksiyonları daha sık bildirilmiştir.[10] Enjeksiyon sahasının iyi cilt hijyeni, teflon

iğne kullanılması, enjeksiyon yerinin rotasyon şeklinde değiştirilmesi, iğnenin optimal açı (45-90 derece) ile yerleştirilmesi, daha düşük doz/daha düşük konsantrasyonda apomorfin kullanımı, titreşimli cihaz ya da masaj topu ile infüzyon bölgesine masaj yapılması, ultrasonografi ile nodül tedavisi uygulamaları, silikon yama kullanımı, lokal cilt reaksiyonları ve subkutan nodüllerin önlenmesi ve tedavisi için önerilen yaklaşımlardır.[2,8,13]

Periferik dopaminerjik yan etkilere bağlı bulantı kusma (%10), sık bildirilen yan etkilerden olup, tedaviye kısa süreli domperidon eklenmesi ile kontrol edilebilirler.[3,9,10] Ortostatik hipotansiyon (%5) ise, bol sıvı/tuz alımı, yatak başının yüksek tutulması, kompresyon çorabı, pozisyon değişikliklerinin dikkatli-yavaş yapılması, farmakolojik destek (midodrin, mineralokortikoid) eklenmesi ile yönetilebilir.[10,11]

Otoimmün hemolitik anemi %1-2 oranında bildirilmiştir ve tedavinin sonlandırılmasını gerektiren, ciddi bir yan etkidir. Coombs test pozitifliği %6 sıklıkta rapor edilmiştir. Hastaların tedavi öncesinde hemolitik anemi açısından tetkik edilmesi, tedavi süresince de hemolitik anemi gelişimi açısından yılda iki kez izlenmesi önerilmektedir.[9-11]

QT uzaması, aritmi gibi yan etkiler de bildirilmiş olup, tedavi öncesinde hastaların kardiyak değerlendirmeleri de yapılmalıdır.[4]

Görsel halüsinasyonlar, %20 gibi sıklıkta, genellikle de hafif olmakla birlikte, %10 hastada daha ciddi görsel halüsinasyonlar bildirilmiştir.[2,10,11] Apomorfin tedavisinde psikotik belirtilerin, oral tedavi alanlardan daha sık olmadığı kabul edilmektedir. Klozapin, halüsinasyonlar ve psikotik semptomların tedavisi için önerilmektedir.[3] Dürtü kontrol bozuklukları (DKB), altı aylık gözlemsel bir çalışmada %9.8 gibi bir oranda bulunmuştur.[5] Kontrol altına alınamayan nöropsikiyatrik yan etkiler, tedavinin kesilmesini gerektirebileceğinden, tedaviye başlamadan önce kognitif durumun değerlendirilmesi, riski en aza indirgemek ve tedaviye uyumu artırmak için önerilmektedir. Ayrıca nöropsikiyatrik yan etki riskini artırabilecek ek tedaviler olan katekol-O-metil transferaz inhibitörleri (KOMTi), dopamin agonistleri, monoaminoksidaz inhibitörlerinin (MAO-I) azaltılarak kesilmesi önerilmektedir.[3]

Ciddi bifazik diskineziler başta olmak üzere, bir grup hastada diskinezilerde kötüleşme nedeniyle tedavinin sonlandırıldığı bildirilmiştir.[3,14] Diskinezileri önlemek amacıyla, apomorfin infüzyonuna 1 mg/s hızında başlanmalı, tolere edilebilirliğe göre dozu tedricen, günlük 0,5-1 mg/s artırırken, LD'yi yavaşça (haftada 50-100 mg) azaltmalı, mümkünse tamamen kesilmesi amaçlanmalıdır.

Sonuç olarak, DSAİ tedavisi, ileri evre PH'da, CDT içinde en az invaziv, geri dönüşümlü, uzun süre etkili bir tedavi olarak kabul edilmektedir.[2,3,10,11] Buna rağmen, uygulama ile ilgili zorluklar, yan etkilerin iyi yönetilememesi, terapötik etkinin zamanla azalması, hastanın bakımveren ve sağlık personeli desteğinin eksik olması gibi nedenlerle tedaviye uyumsuzluk ve yarıda bırakma sık görülebilmektedir.[11,15] Diğer CDT'lerde olduğu gibi, DSAİ tedavisinde de hareket bozuklukları konusunda özelleşmiş bir nörolog ve hemşirenin merkezinde bulunduğu multidisipliner bir ekip kurulması, uygun adayın seçimi, hastanın süreç boyunca bu ekip tarafından eğitimi, desteği ve takibi, tedavinin farmakolojik etkililiğinin devamının sağlanması ve yan etkilerin uygun şekilde yönetilmesi, hastanın tedaviye uyumunu ve bağlılığını artıracak önemli stratejilerdir.

LEVODOPA KARBİDOPA İNTESTİNAL JEL

Levodopa karbidopa intestinal jel (LKİJ) uygulaması motor dalgalanmaların iyi kontrol edilemediği PH'larda daha kararlı plazma konsantrasyonları sağlamak için ciltten endoskopik gastrostomi açılarak bir bağlantı ile jejunuma levodopa/karbidopanın (LD/KD) devamlı infüzyonudur.[16] LKİJ, karboksimetil seluloz aköz solüsyon içinde LD/KD'yi 4:1 oranında (ml'de 20 mg/5 mg) içerir. LKİJ infüzyonu ilacın amino asit taşıyıcısının yoğun olduğu ince bağırsak proksimaline doğrudan dağılımını sağlar, İnfüzyondaki LD/KD biyoyararlığı standart salınımlı LD/KD ile benzerdir ve daha hızlı absorbe olmaktadır.[8,17]

LKİJ'NİN ETKİNLİĞİ

LKİJ infüzyonu off ve sorunlu diskinezi sürelerini azaltmakta, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeğinde (BPHDÖ) motor ve günlük yaşam aktiviteleri skorlarını düzeltmektedir, uzun süreli çalışmalar bu etkinin sürekli olduğunu kanıtlamaktadır.[8,16,18,19] LKİJ'nin uzun süreli etkinliğini 24 ay prospektif olarak inceleyen GLORIA çalışması, LD intestinal infüzyonunun bazale göre "off" süresinde yaklaşık 4 saat, diskinezili "on" süresinde de 1 saat kadar azalma ile birlikte, BPHDÖ günlük yaşam aktiviteleri ve motor skorlarında anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir.[18] Gözlemsel bir çalışma olan GREENFIELD, iki yıllık izlemde LKİJ infüzyonu ile bazale göre diskinezi süresinin %28, diskineziye bağlı özürlülüğün %40, ağrılı diskinezilerin %50 azaldığını, sabah off distonisi yaşayan hasta oranının yarıya düştüğünü ortaya koymuştur.[16]

LKİJ infüzyonu nonmotor semptomlara da etkilidir.[8,18,20] Künt affektin, depresyonun bazale göre anlamlı iyileştiğini bildiren çalışmalar vardır.[20] Yirmi sekiz PH'da LKİJ tedavisine başlandıktan 12 hafta sonra NMS skalası

ölçeğinde toplam puanlarında ve uyku/yorgunluk, dikkat/bellek, gastrointestinal system, genitoüriner system alanlarında iyileşme rapor edilmiştir. Bu düzelmenin üriner işlevler dışındaki alanlarda 60. hafta da da devam ettiği bildirilmiştir.[21] Gloria çalışmasının sonuçları da benzerdir.[18] Bilişsel işlevler ise hastaların %25-41'inde yıllar içinde bozulmaktadır, bu durum hastalık progresyonu ile ilişkilendirilmiştir.[20]

LKİJ tedavisinin DKB'ye de etkili olduğu bildirilmektedir. Altı aylık çok merkezli prospektif bir çalışmada PH'da DKB anketi (QUIP-RS) skorlarında %65'e yakın bir azalma olduğu, yeme, hobicilik, punding ve ilaç aşırı kullanımında belirgin iyileşme olduğu rapor edilmiştir. Kumar, cinsel davranışlar ve alışveriş dürtüselliğine belirgin etki olmamıştır.[22]

LKİJ uyku bölünmelerini, gündüz aşırı uykululuğu da azaltmaktadır.[22,23]

TABLO 1: Levodopa karbidopa intestinal jel için kesin kontrendikasyonlar (LKİJ).[1]

Şiddetli demans
Aktif psikoz
Levodopa/karbidopaya aşırı duyarlılık
Ağır derecede karaciğer, böbrek hastalığı
Geçirilmiş mide veya duodenal cerrahiye bağlı anatomik değişiklikler
Dar açılı glokom
İleri derecede kalp yetmezliği
Şiddetli aritmi
Akut inme
Adrenerjik ilaç kontrendikasyonları
MAO (nonselektif) inhibitörü kullanımı
* Bakım veren desteğinin olmaması hasta seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

LKİJ: Levodopa karbidopa intestinal jel; MAO: Monoamino oksidaz.

HASTA SEÇİMİ

Hastalar hareket bozuklukları uzmanı tarafından değerlendirilmeli, PH dışı durumlar dışlanmalıdır. LKİJ infüzyonuna en uygun hastalar LD'ye yanıtlı, optimal oral tedaviye karşın günlük off süresi iki saatin üzerinde ve/veya diskinezi ile seyirli motor dalgalanmaları olan, hastalık süresi 10 yıldan kısa, ileri evre PH'lardır. Ancak hastalık süresi 10 yıldan uzun, hafif bilişsel bozukluğu olan, on'da donma yaşayan ve hafif şiddetle varsanıları olanlar da LKİJ infüzyonundan yarar görebilirler.[1,24]

DBS'de olduğu gibi LKİJ tedavisi öncesinde de bazal değerlendirme önemlidir. Öncelikle PH tanısından emin olunmalı, atipik ve sekonder parkinsonizmler dışlanmalıdır. Motor dalgalanmalar ve diskinezilerin yönetimi için oral antiparkinson tedavi optimize edilmeli, buna rağmen motor komplikasyonlar kontrol edilemiyorsa LKİJ kararı verilmelidir. DBS'de olduğu gibi katı bir kesim değeri olmamakla birlikte bilişsel işlevler değerlendirilmelidir. PEG-J yerleştirme için kontrendikasyon olmamalıdır. Bazal B12, B6 ve homosistein değerlerinin belirlenmesi zorunlu değil ise de önerilmektedir.[1,24]

Hastanın LKİJ tedavisi öncesi ve sonrası durumunu değerlendirmek için BPHDÖ, Mini Mental Durum Muayenesi (MMDM),ve nonmotor semptom skalası (NMSS) gibi ölçekler kullanılmalıdır.[25]

LKİJ tedavisi için kesin kontrendikasyonlar Tablo 1'de yer almaktadır.[1,24]

LKİJ UYGULAMASI

İnfüzyon pompası 100 ml jel içeren kasetle birlikte yaklaşık 500 mg ağırlığında olup boyun veya bele asılı küçük bir çanta içinde taşınmaktadır. Tedaviye yanıt, sıklıkla işleme başlamadan önce nazoduodenal fazda değerlendirilir.[2]

Hastaların çoğunda infüzyon gündüz 16 saat olarak planlanır, ancak bazı olgularda 24 saat devamlı infüzyon yapılmaktadır.

Amaç LKİJ'in monoterapi olarak kullanımıdır. İnfüzyon öncesi kullanılan antiparkinson ilaç dozları LD eşdeğer dozuna (LDED) dönüştürülür. ve LKİJ sabah ve idame dozları bu değere göre hesaplanır.

Günlük doz, sabah bolus dozu, idame dozu ve ekstra doz şeklinde üç ayrı doz olarak ayarlanır. Sabah dozu, etkin plazma konsantrasyonuna hızla ulaşmak amacı ile 100-200 mg levodopa kapsar ve 10-30 dakikada etkisini gösterir. İdame dozu klinik semptomları kontrol edecek şekilde titrasyonla saptanır, genellikle 20-200 mg/saat LD içerir. LKİJ infüzyonu 24 saat yapılıyorsa gece idame dozu %30 azaltılır. Sabah ve idame dozları LDED'ye göre hesaplanır. Ekstra bolus dozlar 10-40 mg LD içerir ve hasta ek etki gereksinimi duyduğunda kullanır. Gün içinde çok sayıda ekstra bolus doz ihtiyacı olursa, idame dozun artırılması uygundur.[2,17,25]

LD yanıtının belirlenemediği olgularda veya klinisyenin/merkezin tercihi doğrultusunda PEG-J öncesinde nazojejunal LKİJ denemesi yapılabilir.[8,24,25]

PEG-J tüpü deneyimli bir gastroenterolog, gastrointestinal cerrah veya girişimsel radyolog tarafından lokal anestezi altında yerleştirilir. LKİJ tübü standart PEG tüplerinden farklıdır. Bu nedenle üretici tarafından LKİJ'ye

özgün eğitim sağlanmalıdır. Hasta işlem için bir gece hastanede yatırılabilir veya prosedür sadece birkaç saat hastanede kalacak şekilde de uygulanabilir.[8,24] Doz ayarlaması, kısa süre hastanede yatırılarak saatlik motor yanıt monitorizasyonu ile yapılabileceği gibi, hastanede yatmaksızın günler ve haftalar içinde ayaktan izlemle de sağlanabilir.[8,24]

Diskinezi nedeniyle amantadin kullanılmakta ise LKİJ uygulamasının ilk dönemlerinde devam edilmesi uygundur.[2,26] Ayrıca dopamin agonisti çekilme sendromundan (DAÇS) kaçınmak için oral tedavideki dopamin agonistlerinin ani kesilmemesi, LKİJ tedavisi sırasında yavaşça azaltılarak bırakılması önerilir.[27]

LKİJ 24 SAAT İNFÜZYON

Bazı PH'larda gece insomni, katılık, tremor ve distoni gibi doz sonu kötüleşme semptomları 24 saatlik infüzyon gerektirmektedir. Nokturnal motor ve NMS'lerin azalmasını, uyku kalitesinin artmasını sağlar. Küçük hasta gruplarında 24 saatlik LKİJ infüzyonunun motor dalgalanmalar ve nokturnal akineziye etkili olduğu, LD toleransı veya halusinasyon, diskinezi gibi istenmeyen etkilerin gelişmediği bildirilmiştir. Dört PH'da yürüyüşte donma nedeniyle 24 saat infüzyona geçildiğinde hastaların dönüş hızlarının artığı ve düşme sıklığının azaldığı gözlenmiştir. LKİJ 24 saat infüzyon gece akinezinin azalmasını, uyku kalitesi, gündüz uykululuğu ve yorgunlukta düzelme sağlamıştır.[28]

LKİJ tedavisi sürecinde gece motor ve NMS'ler öncelikle dopamine agonistleri, LD reguler veya yavaş salınımlı formları veya LD entakapon üçlü kombinasyonu ile kontrol edilmeye çalışılmalı, yeterli olmazsa 24 saat LKİJ uygulamasına geçilmelidir.[28]

Oral tedaviden LKİJ'ye geçişte önce 16 saat infüzyon yeğlenmeli, iki haftalık deneme periyodundan sonra gerekli ise 24 saatlik uygulama başlatılmalıdır. Bazı kliniklerde infüzyon süresi 16 saatten 18 saate çıkarılmakta, birkaç gün sonra 24 saate geçilmektedir. Gece LD dozu gündüz dozundan %20-50 kadar düşük uygulanmaktadır.[28]

Gece şiddetli motor ve NMS'leri olan hastalar, LKİJ pompası kapatılmadan önce tüp yıkanmasıyla ilişkili özürleyici diskinezi yaşayanlar, sabah off semptomları engelleyici düzeyde olan PH'ları ve gece sorunlarının bakımveren yükünü artırdığı durumlarda 24 saat LKİJ infüzyonu yararlı olabilir.[28-30]

YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

LKİJ infüzyonunun cihaz/işlem ilişkili ve LD/CD'ye bağlı olmak üzere iki grup yan etkisi söz konusudur. Herhangi bir yan etki sıklığı %55-95 arasında bildirilmiştir. Yıllar içinde yan etki görülme oranı azalmaktadır.[8] Cihaz veya işleme bağlı yan etki %54-76 oranındadır.[18]

Cihaza bağlı komplikasyonlar, internal tüpün dislokasyonu, migrasyonu, tıkanması ve katlanması, bağlantıların bozulmasıdır. İşlemin yan etkileri ise stoma ve diğer infeksiyonlar, karın ağrısı, peritonit, pnömoperitonit, granuloma oluşumudur.[1,29,31,32] İlaca bağlı yan etkiler halüsinasyon, konfüzyon, psikotik bozukluklar,insomni, düşme, diskinezi ve ek olarak kilo kaybı, polinöropatidir. Tsunemi Kilo kaybı hastaların %48'inde %7'nin üzerindedir. Vücut ağırlığındaki değişim 30 kilo kadar kayıp ve yaklaşık 12.5 kilo artış arasında gözlenmiştir.[31] Polinöropati %1-8 arasında ortaya çıkabilir. Guillain-Barre sendromu benzeri akut demiyelinizan nöropati (AIDP) daha ender fakat ciddi bir komplikasyondur. LKİJ dozunun azaltılmasını hatta kesilmesini gerektirebilir. Daha sık olarak kronik aksonal polinöropati görülür.[8,18,3-33]

Yan etkiler olguların %3-24'ünde LKİJ tedavisinin sonlandırılmasına neden olur. Cihaz yerleştirme komplikasyonları, infüzyon siteminde yineleyen sorunlar, pnömoni, myokard enfarktı, motor komplikasyonların özellikle diskinezilerin ortaya çıkışı tedavi başlıca nedenleridir.[1,8,31]

LKİJ tedavisinde işlem sırasında ve gerekirse sonrasında antibiyotik proflaksisi yapılmalıdır. İlk haftalarda cihaz ve işlem yan etkileri açısında sık aralarla izlem gereklidir. Polinöropati gelişimini önlemek için B6 ve B12 vitamin replasmanı ve bazı merkezlerce KOMTi ilavesi önerilmektedir. B6 vitamininin 1-2 ay aralıklarla ayda bir kez eklenmesi yeterlidir.[2,34]

LD'ye bağlı gastrointestinal ve psikiyatrik yan etkiler oral LD tedavisindeki gibi yönetilir.[1]

CDT'lerin seçimi üç tedavi yönteminde de deneyimli sağlık ekipleri tarafından planlanmalıdır. Hasta özelinde 1. Hastayı en çok rahatsız eden sorunları kontrol edecek yöntemin belirlenmesi; 2. CDT'lerin kontrendikasyonlarını gözden geçirerek endikasyonu en düşük olanların elenmesi; 3. Hasta ve bakımverenlerine CDT seçeneklerinin ve olası yan etkilerinin ayrıntılı anlatılması aşamaları yerine getirilmelidir.[35,36]

CDT altındaki bazı hastalarda ikinci CDT'nin eklenmesi düşünülebilir. İlk tedaviye suboptimal veya yetersiz yanıt nedeniyle motor dalgalanmaların devam etmesi, hastalığın ilerlemesiyle motor, NMS fluktuasyonların ortaya çıkması, ilk CDT'nin yan etki problemleri, DBS olgularında tedaviye dirençli disfaji durumlarında dual CDT uygulaması uzun süreli çalışma sonuçları ile desteklendiğinde klinik pratikte yer bulabilir.[37]

KAYNAKLAR

1. Catalan MJ, Antonini A, Calopa M, Bajenaru O, de Fabreques O, Minguez-Castellanos A, et al. Can suitable canditates for levodopa/carbidopa intestinal gel therapy be identified using current evidence. eNeurol Sci. 2017;8:44-53.
2. Timpka J, Nitu B, Datieva V, Odin P, Antonini A. Device-aided treatment strategies in advanced Parkinson's disease. Int Rev Neurobiol. 2017; 132:453-74.
3. Grandas F. Subcutaneous infusions of apomorphine: a reappraisal of its therapeutic efficacy in advanced Parkinson's disease. Expert Rev Neurother. 2013;13(12):1343-53.
4. Wenzel K, Homann CN, Fabbrini G, Colosimo C. The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother. 2014;14(7):833-43.
5. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(4):510-6.
6. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multicountry Delphi-panel approach. Curr Med Res Opin. 2018;34(12):2063-73.
7. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. Parkinsonism Relat Disord. 2021;83:79-85.
8. Prakash N, Simuni T. Infusion therapies for Parkinson's disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020;20(9):44 https://doi.org/10.1007/s11910-020-01062-2
9. Mundt-Petersen U, Odin P. Infusional therapies, continuous dopaminergic stimulation, and nonmotor symptoms. Int Rev Neurobiol. 2017;134: 1019-44.
10. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Garcia Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Doring F, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. Parkinsonism Relat Disord. 2015;21(9):1023-30.
11. Borgemeester RW, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat Disord. 2016;23: 17-22.
12. Drapier S, Eusebio A, Degos B, Verin M, Durif F, Azulay JP, et al. Quality of life in Parkinson's disease improved by apomorphine pump: the OPTIPUMP cohort study. J Neurol. 2016;263(6): 1111-9.
13. Borgemeester RWK, Diercks GFH, van Laar T. Treatment of subcutaneous nodules after infusion of apomorphine; a biopsy-controlled study comparing 4 frequently used therapies. Parkinsonism Relat Disord. 2021;89:38-40.
14. Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, et al. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. J Neurol. 2011;258(4):579-85.
15. Henriksen T, Staines H. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease: a single-center, long-term follow-up study of the causes for discontinuation. J Pers Med. 2021;11(6).
16. Lopiano L, Modugno N, Marano P, Sensi M, Meco G, Solla P, et al. Motor and non-motor outcomes in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa intestinal gel: Final results of the GREENFIELD observational study J Neurol. 2019;266:2164-76.
17. Hoy SM. Levodopa/carbidopa enteral suspension: A review in advanced Parkinson's disease. Drugs. 2019;79:1709-18.
18. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirtosek Z, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. Parkinsonism Relat Disord. 2017;45:13-20.
19. Fernandez HH, Vanagunas A, Odin P, Espay AJ, Hauser RA, Standaert DG, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease study: Interim results. Parkinsonism Relat Disord. 2013;19:339-45.
20. Kamel WA, Al-Hashel JY. LCIG in treatment of non-motor symptoms in advanced Parkinson's disease: Review of literature. Brain Behav. 2020:10e01757. doi.org/10.1002/brb3.1757
21. Standaert DG, Rodriguez RL, Slevin JT, Lobatz M, Eaton S, Chatamra K, et al. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on non-motor symptoms in patients with advanced Parkinson's disease. Mov Disord Clin Pract 2017;4(6):829-37.
22. Catalan MJ, Molina-Arjona JA, Mir P, Cubo E, Arbelo JM, Martinez-Martin P. Improvement of impulse control disorders associated with levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. J Neurol. 2018;265: 1279-87.
23. Zibetti M, Rizzone M, Merola A, Angrisano S, Rizzi L, Montanaro E, et al. Sleep improvement with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson's Disease. Acta Neurol Scand. 2013;127:e28-e32. doi:10.1111/ane.12075
24. Siddiqui JH, Aldaajani Z, Mehanna R, Changizi BK, Bhatti D, Al-Johani ZG, et al. Rationale and patient selection for interventional therapies in Parkinson's disease. Levodopa-cExpert Rev Neurother. 2018. DOI: 10.1080/14737175.2018. 1535902
25. Pedersen SW, Clausen J, Gregerslund MM. Practical guidance on how to handle levodopa/carbidopa intestinal gel therapy of advanced PD in a Movemement disoder clinic. Open Neurol J. 2012;6:37-50.
26. Williams DR, Evans AH, Fung VSC, Hayes M, Iansek R, Kimber T, et al. Practical approaches to commencing device-assisted therapies for Parkinson disease in Australia. Int Med J. 2017; 47:1107-13.
27. Solla P, Fasano A, Cannas A, Mulas CS, Marrosu MG, Lang AE, et al. Dopamine agonist withdrawal syndrome (DAWS) symptoms in Parkinson's disease patients treated with levodopaecarbidopa intestinal gel infusion. Parkinsonism Rel Disord. 2015;2:968-71.
28. Thakkar S, Fung VSC, Merola A, Rollins M, Soileau MJ, Kovacs N. 24-hour levodopa-carbidopa intestinal gel: Clinical experience and practical recommendations. CNS Drugs. 2021; 35:137-49.
29. Tsunemi T, Oyama G, Saiki S, Hatano T, Fukae J, Shimo Y, et al. Intrajejunal infusion of levodopa/carbidopa for advanced Parkinson's disease: Systematic review. Mov Disord. 2021; 36(8):1759-71.
30. Cruse B, Morales-Briceno H, Chang FCF, Mahant N, Ha AD, Kim SD, et al. 24-hour levodopa-carbidopa intestinal gel may reduce troublesome dyskinesia in advanced Parkinson's disease. Nature. 2018;34(4). doi:10.1038/s41531-018-0070-4
31. Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC, Lew MF, Rodriguez RL, Slevin JT, et al. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2018;33(6):928-36.
32. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. Levodopa-carbidopa intestinalgel in patients with Parkinson's disease: A systematic review. CNS Drugs. 2016; 30:381-404.
33. Merola A, Zibetti M, Rizzone MG, Troiano M, Artusi CA, Angrisano S, et al. Prospective assessment of peripheral neuropathy in Duodopa-treated parkinsonian patients. Acta Neurol Scand. 2014;129:e1-e5. doi: 10.1111/ ane.12164
34. Taher J, Naranian T. Vitamins and infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel. Can J Neurol Sci. DOI: https://doi.org/10.1017/cjn.2021.78
35. Dijk JM, Espay AJ, Katzenschlager R, de Bie RMA. The choice between advanced therapies for Parkinson's disease: Why, what and when? J Park Dis. 2020;10:S65-73.
36. Fabbri M, Rosa MM, Ferreira JJ. Adjunctive therapies in Parkinson's disease: How to choose the best treatment strategy approach. Drugs Aging. 2018;35:1041-54.
37. Boura I, Haliasos N, Giannopoulou IA, Karabetsos D, Spanaki C. Combining device aided therapies in Parkinson's disease: A case series and a literature review. Mov Disord Clin Pract. 2021;8(5):750-7.