

Pułapki w neurologii
Zakopane, 18-19 listopada 2016 r



Choroba Parkinsona

Trudna decyzja:
od kiedy leczyć i od czego zacząć ?

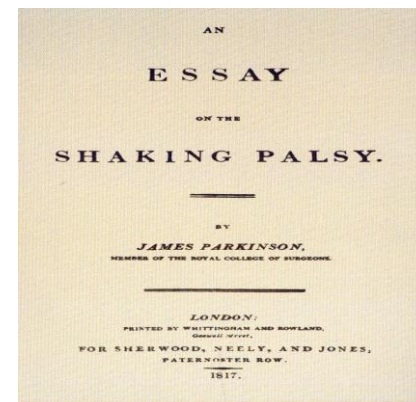
Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Warszawa

Rozpoznanie choroby Parkinsona

Brockmann i Berg 2014

Cel rozpoznania: prawidłowe leczenie

Podstawą objawy ruchowe:
spowolnienie, drżenie spoczynkowe,
sztywność i niestabilność postawy
asymetria objawów
silna odpowiedź na leczenie lewodopą



European Journal of Neurology 2013, **20**: 16–34

doi:10.1111/ene.12022

EFNS/MDS-ES GUIDELINES/CME ARTICLE

EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease

A. Berardelli^{a*}, G. K. Wenning^b, A. Antonini^c, D. Berg^d, B. R. Bloem^e, V. Bonifati^f, D. Brooks^g, D. J. Burn^h, C. Colosimoⁱ, A. Fanciulli^b, J. Ferreira^j, T. Gasser^d, F. Grandas^k, P. Kanovsky^l, V. Kostic^m, J. Kulisevskyⁿ, W. Oertel^o, W. Poewe^b, J.-P. Reese^p, M. Relja^q, E. Ruzicka^r, A. Schrag^s, K. Seppi^b, P. Taba^t and M. Vidailhet^u

Rozpoznanie kliniczne choroby Parkinsona

Używanie w klinice *Queen Square Brain Bank criteria*

Kryteria diagnostyczne choroby Parkinsona wg UK PDS BB

Gibb i Lees 1988

I. Rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego

II. Kryteria wykluczające rozpoznanie choroby Parkinsona

6. występowanie podobnych objawów u więcej niż jednej osoby w rodzinie*

III. Kryteria wspomagające rozpoznanie choroby Parkinsona

(obecność co najmniej 3 pozwala na rozpoznanie definitywne)

1. jednostronny początek

2. drżenie spoczynkowe

3. postępujący charakter choroby

4. utrzymująca się asymetria objawów*

5. bardzo dobra reakcja na lewodopę (od 70 % do 100%)

6. ruchy mimowolne o charakterze płasawicznym w trakcie leczenia lewodopą

7. utrzymująca się przez co najmniej 5 lat reakcja na lewodopę*

8. ewolucja objawów przez co najmniej 10 lat*

9. hyposmia

10. omamy wzrokowe

MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease

Ronald B. Postuma, MD, MSc,^{1†*} Daniela Berg, MD,^{2†*} Matthew Stern, MD,³ Werner Poewe, MD,⁴
C. Warren Olanow, MD, FRCPC,⁵ Wolfgang Oertel, MD,⁶ José Obeso, MD, PhD,⁷ Kenneth Marek, MD,⁸ Irene Litvan, MD,⁹
Anthony E. Lang, OC, MD, FRCPC,¹⁰ Glenda Halliday, PhD,¹² Christopher G. Goetz, MD,¹³ Thomas Gasser, MD,²
Bruno Dubois, MD, PhD,¹⁴ Piu Chan, MD, PhD,¹⁵ Bastiaan R. Bloem, MD, PhD,¹⁶ Charles H. Adler, MD, PhD,¹⁷
and Günther Deuschl, MD¹⁸

Parkinsonizm - spowolnienie
i przynajmniej jedno:
drżenie spoczynkowe
lub sztywność

Kliniczne rozpoznanie choroby Parkinsona:

1. Nieobecność kryteriów wykluczających
2. Przynajmniej 2 kryteria wspomagające
3. Brak „red flags”

Rozpoznanie choroby Parkinsona

Prawidłowe rozpoznanie chP tylko 85%

20% rozpoznań parkinsonizmu nieprawidłowe

25% rozpoznań parkinsonizmu nieprawidłowe

Rozpoznanie chP – czułość 88%, specyficzność 68%

Lang i Lozano 1998

Weerkamp i wsp. 2014

Joutsa i wsp. 2014

Adler i wsp. 2014

Najczęstsze błędy:

Drżenie samoistne

Parkinsonizm naczyniopochodny

Parkinsonizm polekowy

Otępienie z ciałami Lewy'ego

Atypowy parkinsonizm

Gazewood i wsp. 2013

Wodogłowie normotensyjne, depresja/otępienie

Niedowład połowiczny, zespół połowicznych zaburzeń czucia

Reumatyzm, polymialgia, zespół bolesnego barku, lumbago

Objawy pozaruchowe

Brockmann i Berg 2014

neuropsychiatryczne

- depresja 45%
- otępienie 80%
- omamy
- zachowania obsesyjne

zaburzenia snu

- zespół zaburzeń zachowania w czasie snu REM 30%
- marzenia senne
- bezsenność
- nadmierna senność w ciągu dnia

autonomiczne

- zaburzenia moczowe 40%
- zaburzenia seksualne
- niedociśnienie ortostatyczne
- pocenie się

żołądkowo-jelitowe

- zaparcia 80%
- zaburzenia połykania
- nadmierne ślinienie się

czuciowe

- hyposmia 80%
- ból, parestezje
- rozróżnianie kolorów/kontrastów

Kliniczne podtypy choroby Parkinsona

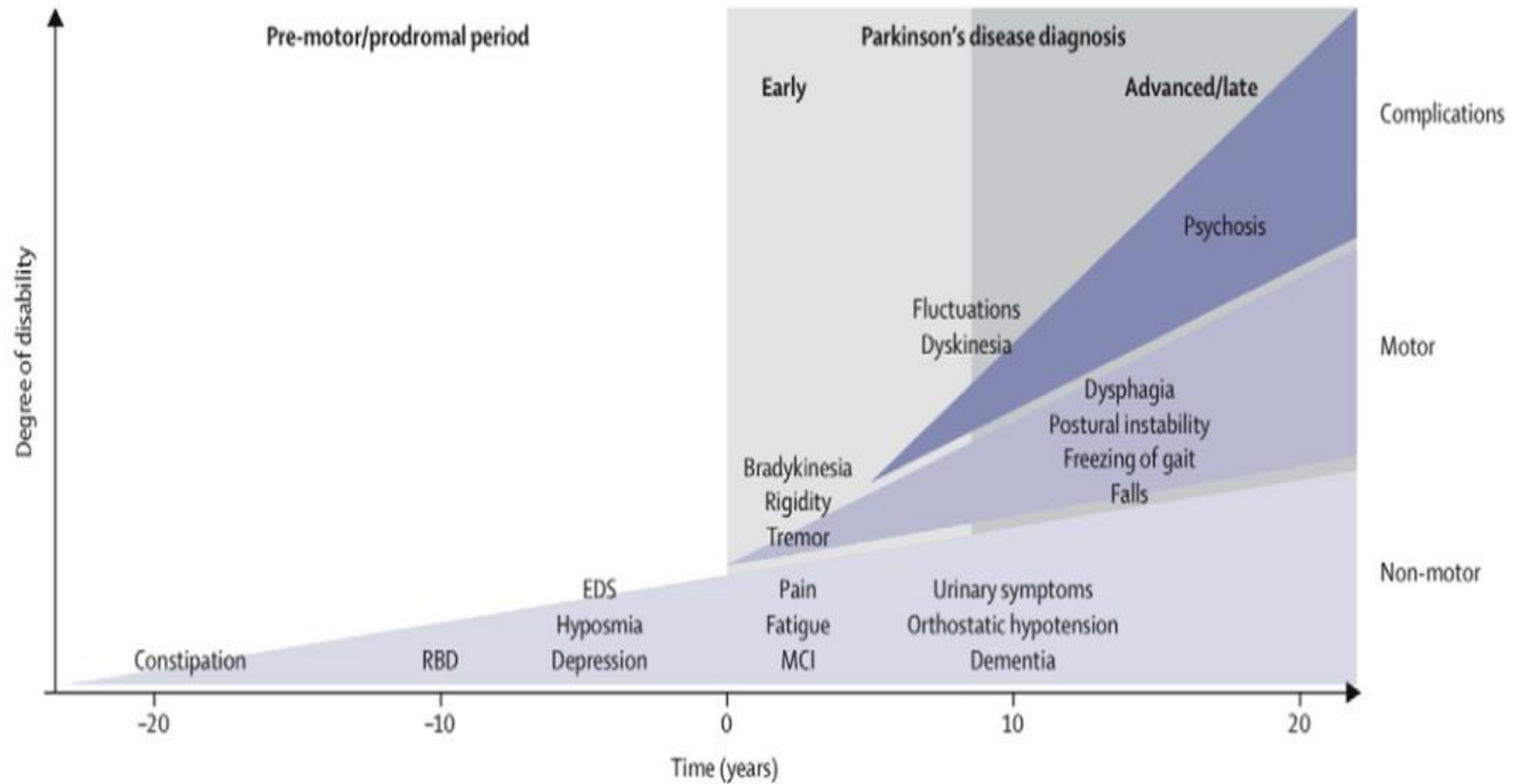
- objawy ruchowe i pozaruchowe

Rooden i wsp. 2010

- Podtyp 1. Objawy kliniczne o średnim nasileniu
- Podtyp 2. Ciężkie zaburzenia ruchowe
- Podtyp 3. Przewaga objawów *nie-dopaminergicznych* bez ciężkich zaburzeń ruchowych
- Podtyp 4. Objawy kliniczne o ciężkim nasileniu

Postacie: drżenna
akinetyczno-hipertoniczna
mieszana

Przebieg choroby Parkinsona



Rozpoznanie choroby Parkinsona

Brockmann i Berg 2014

Czynniki ryzyka

wiek

płeć męska

czynniki genetyczne

hiperechogeniczność istoty czarnej

Faza prodromalna

łagodny deficyt ruchowy

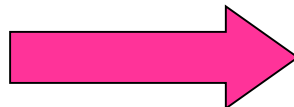
zaburzenia autonomiczne

zespół zaburzeń zachowania w czasie snu REM

depresja

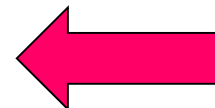
osłabienie węchu

Kliniczna diagnoza choroby



Rozpoznanie kliniczne choroby Parkinsona

EFNS/MDS-ES 2013



Zalecenia:

Używanie w klinice *Queen Square Brain Bank* UK PDS Brain Bank criteria
Gibb i Lees 1988

Wyjątkowe stosowanie badań genetycznych

Stosowanie testów do oceny funkcji autonomicznych (nie), węchu (tak)
oraz testów neuropsychologicznych (tak)

Brak znaczenia klinicznych testów lekowych

Znaczenie badań obrazowych:

- ultrasonografia przezczaszkowa (TCS)
- DATSCAN-SPECT
- rezonans magnetyczny
- scyntygrafia serca przy użyciu metajodobenzylguanidyny (MIBG) znakowanej ^{123}I

Narzędzia diagnostyczne stosowane w celu ustalenia rozpoznania chP

- zalecenia grupy roboczej EFNS/MDS-ES 2013

Test diagnostyczny

Siła zalecenia

7. Badania neuropsychologiczne

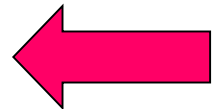
7.1. Wstępna ocena pacjentów z podejrzeniem ChP **A**

powinna obejmować:

I. wywiad od opiekuna

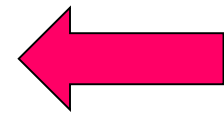
II. krótką ocenę czynności poznawczych

oraz badanie przesiewowe w kierunku zespołu zaburzeń zachowania w czasie REM, psychozy i ciężkiej depresji



Skala Oceny Ośpnienia Mattisa, Mattis Dementia Rating Scale, DRS-2
Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised,
Skala funkcjonowania poznawczego Addenbrooke'a, ACE-R
Montreal Test do Oceny Funkcji Poznawczych,
Montreal Cognitive Assessment, MoCA

Kryteria diagnostyczne otępienia w chP



Clinical diagnosis criteria for dementia associated with Parkinson's disease

Emre i wsp. 2007

Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations

From The Movement Disorder Society Task Force

Dubois i wsp. 2007

Formularz dla rozpoznania prawdopodobnego otępienie w ChP

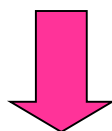
(rozpoznanie gdy 1-8 tak)

- | | | |
|--|------------|------------|
| 1. Choroba Parkinsona | tak | nie |
| 2. Choroba Parkinsona przed wystąpieniem otępienia | tak | nie |
| 3. MMSE 26 pkt | tak | nie |
| 4. Wpływ otępienia na ADLs | tak | nie |
| 5. Zaburzone funkcje poznawcze tak gdy przynajmniej 2 z testów 4: | | |
| - odwrócenie miesięcy, powtarzanie wspak | | |
| - fluencja literowa, rysowanie zegara | | |
| - MMSE pentagon | | |
| - powtarzanie 3 wyrazów | tak | nie |
| 6. Brak dużej depresji | tak | nie |
| 7. Brak majaczenia | tak | nie |
| 8. Brak innych nienormalności | tak | nie |

Rozpoznanie choroby Parkinsona

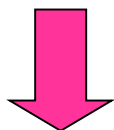
Brockmann i Berg 2014

Wywiad i badanie neurologiczne

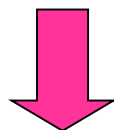


Parkinsonizm i „red flags”

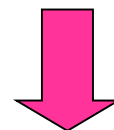
Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank criteria



Objawy
pozaruchowe

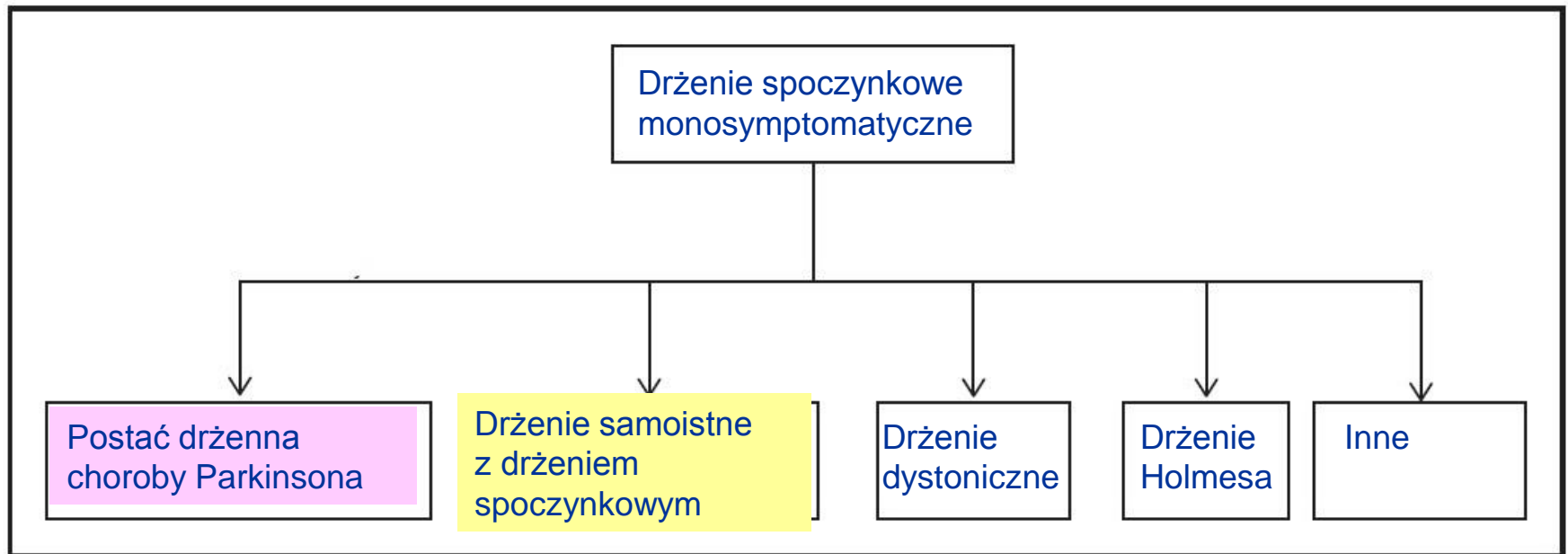


Obrazowanie



Genetyka

wiek < 40 lat
nagły początek
atypowy przebieg
atypowe objawy
związek z lekami
zła odpowiedź na
odpowiedź
dopaminergiczną



Błędy w różnicowaniu drżenia

drżenie samoistne vs choroba Parkinsona

drżenie samoistne vs drżenie dystoniczne

drżenie polekowe

Parkinsonizm polekowy

DIP jest drugą przyczyną zespołu hipokinetyczno-hipertonicznego (po idiopatycznej chorobie Parkinsona) i częstość jego występowania wzrasta

Jest on najczęściej wywoływany stosowaniem leków z grupy antagonistów receptorów dopaminergicznych lub wypłukujących dopaminę z zakończeń nerwowych

Początkowo DIP opisywany był jako powikłanie leczenia neuroleptykami, a następnie także po innych lekach jak przeciwwymiotne, leki używane przy leczeniu zawrotów głowy, przeciwdepresyjne, blokery kanałów wapniowych, przeciwarzycmiczne, przeciwpadaczkowe, cholinomimetyki i inne

Jankovic, Tolosa 2002, Mena, de Yebenes 2006

Patofizjologia parkinsonizmu

Wolters 2007

<u>presynaptyczny</u>	<u>idiopatyczna choroba Parkinsona</u>
genetyczny	dziedziczny parkinsonizm
toksyczny	MPTP
iatrogeny	rezerpina, tetrabenazyna
<u>postynaptyczny</u>	<u>iatrogeny: fenotiazyny, butyrofenony</u>
<u>pre/postsynaptyczny</u>	<u>idiopatyczne zwyrodnienie: MSA, PSP, CBG</u>
naczyniowy	naczyniowy parkinsonizm

Wider i wsp. 2010

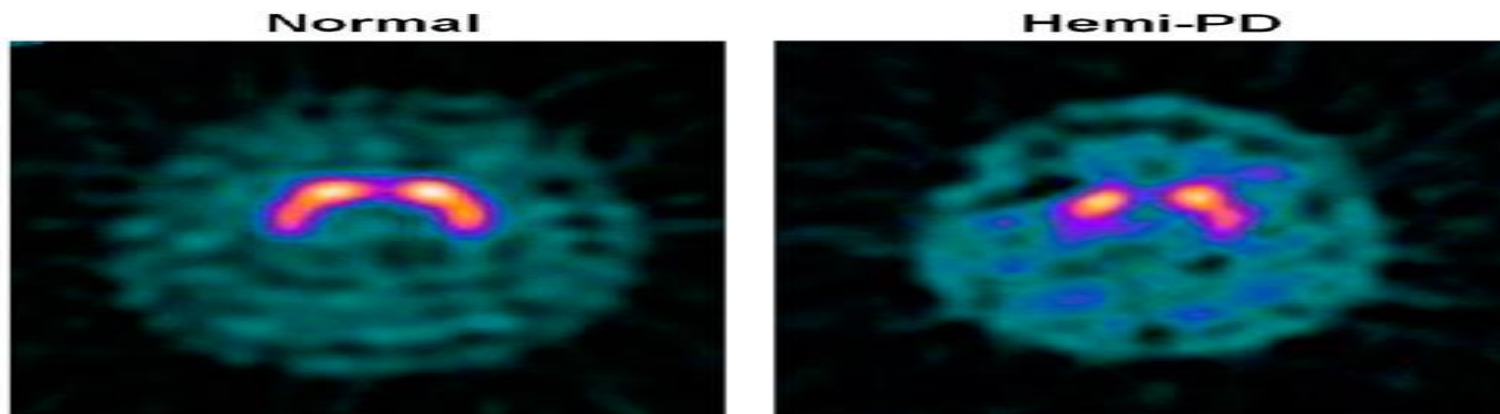



FIGURE 4. ^{123}I -FP-CIT SPECT images of healthy volunteer and patient with early hemi-PD. PD patient shows asymmetric bilateral loss of putamen DAT binding. (Courtesy of Donald Grossett.)



**Wystąpienie zaburzeń funkcjonowania chorego
uzasadnia rozpoczęcie leczenia objawowego
Chorzy w tym okresie na ogół nie ujawniają otoczeniu
- zwłaszcza w miejscu pracy - swojej choroby**

**W okresie zaawansowanym występują wyraźne zaburzenia ruchowe (chodu, upadki), zaburzenia mowy, trudności w komunikowaniu się – wtedy właśnie chorzy często mówią o stygmatyzacji, co prowadzić może do depresji, lęku i izolowania się
Problem walki ze stygmatyzacją jest na tyle istotny, że opracowane przez Europejskie Stowarzyszenie Choroby Parkinsona (EPDA - European Parkinson's Disease Association) tzw. „Europejskie Standardy Opieki nad pacjentami z chorobą Parkinsona” podkreślają, że należy zwiększyć społeczną świadomość problemów chP, co z kolei mogłoby zredukować stygmatyzację i dyskryminację**

Pacjenci z chP oczekują dostępu do specjalisty, prawa do właściwej diagnozy, dostępu do pomocy medycznej, w tym wielospecjalistycznego zespołu lekarzy, stałej opieki medycznej i wpływu na wybór metody leczenia i akceptację otoczenia

Możliwości terapii w chorobie Parkinsona

- ćwiczenia rehabilitacyjne

BDNF, neuroplastyczność, objętość istoty szarej

VIEWS & REVIEWS

Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease?



J. Eric Ahlskog, PhD,
MD

Address correspondence and
reprint requests to Dr. J. Eric
Ahlskog, Department of
Neurology, Mayo Clinic,
Rochester, MN 55905
eahlskog@mayo.edu

ABSTRACT

Parkinson disease (PD) is progressive, with dementia and medication-refractory motor problems common reasons for late-stage nursing-home placement. Increasing evidence suggests that ongoing vigorous exercise/physical fitness may favorably influence this progression. Parkinsonian animal models reveal exercise-related protection from dopaminergic neurotoxins, apparently mediated by brain neurotrophic factors and neuroplasticity (predicted from in vitro studies). Similarly, exercise consistently improves cognition in animals, also linked to enhanced neuroplasticity and increased neurotrophic factor expression. In these animal models, immobilization has the opposite effect. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) may mediate at least some of this exercise benefit. In humans, exercise increases serum BDNF, and this is known to cross the blood-brain barrier. PD risk in humans is significantly reduced by midlife exercise, documented in large prospective studies. No studies have addressed whether exercise influences dementia risk in PD, but exercised patients with PD improve cognitive scores. Among seniors in general, exercise or physical fitness has not only been associated with better cognitive scores, but midlife exercise significantly reduces the later risk of both dementia and mild cognitive impairment. Finally, numerous studies in seniors with and without dementia have reported increased cerebral gray matter volumes associated with physical fitness or exercise. These findings have several implications for PD clinicians. 1) Ongoing vigorous exercise and physical fitness should be highly encouraged. 2) PD physical therapy programs should include structured, graduated fitness instruction and guidance for deconditioned patients with PD. 3) Levodopa and other forms of dopamine replenishment therapy should be utilized to achieve the maximum capability and motivation for patients to maintain fitness. *Neurology*® 2011;77:288-294

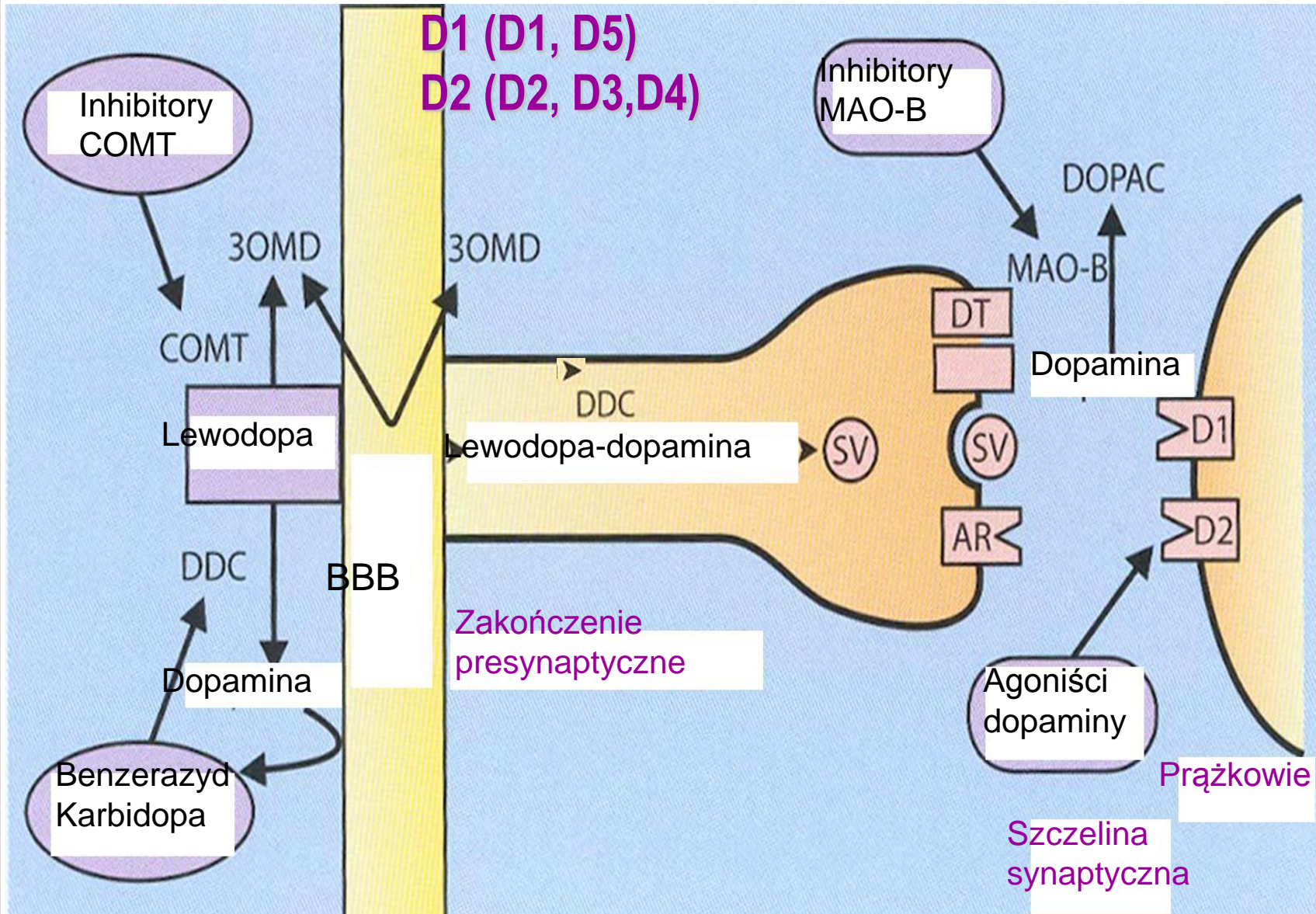
Terapia dodatkowa:

Cwiczenia fizyczne poprawiają sprawność ruchową (dowód II klasy)

Ferreira i wsp. 2013

Choroba Parkinsona

Lemke i Raethjen 2007

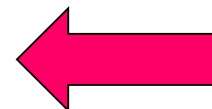


Kiedy rozpoczynać leczenie lewodopą

Praktyczne zalecenia dotyczące leczenia dotychczas nieleczonych pacjentów we wczesnym okresie choroby Parkinsona

wybór leku zależy od porównania działania poprawiającego sprawność uchwą (silniejsze w przypadku lewodopy) z ryzykiem powikłań ruchowych (częstsze u pacjentów w młodszym wieku, opóźnione w razie stosowania agonistów) i neuropsychicznych (częstsze u osób starszych i wykazujących zaburzenia czynności poznawczych; większe w przypadku agonistów)

lewodopa - najskuteczniejszy lek objawowy (siła zalecenia A)
stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu lub dołączenie entakaponu nie jest skuteczne jako metoda opóźniania powikłań ruchowych (siła zalecenia A)



Kiedy rozpoczynać leczenie lewodopą

EFNS/MSD-ES Ferreira i wsp. 2013

Leczenie choroby Parkinsona w początkowym okresie

	kontrola objawów	prewencja zaburzeń ruchowych
...		
Pirybedyl	siła zalecenia C	brak rekomendacji
Pramipeksol	siła zalecenia A	tak (siła zalecenia A)
Pramipeksol CR	siła zalecenia A	
Ropinirol	siła zalecenia A	siła zalecenia A
Ropinirol CR	siła zalecenia A	brak rekomendacji
Rotygotyna	siła zalecenia A	brak rekomendacji
Selegilina	poziom A	nie (siła zalecenia A)
Rasagilina	poziom A	brak rekomendacji
Entakapon	brak rekomendacji	nie (siła zalecenia A)
Amantatyna	poziom B	brak rekomendacji
Cholinolityczne	poziom B	brak rekomendacji
Rehabilitacja	brak rekomendacji	brak rekomendacji
...		
bez agonistów dopaminy z grupy alkaloidów sporyszu		

Praktyczne zalecenia dotyczące dostosowania początkowego leczenia u pacjentów bez powikłań ruchowych

EFNS/MSD-ES
Ferreira i wsp. 2013

pacjenci nieotrzymujący leków dopaminergicznych

jeżeli leczenie przeciwparkinsonowskie rozpoczęto od inhibitora MAO-B, cholinolityku, amantadyny lub ich połączenia, po pewnym czasie konieczne będzie dołączenie lewodopy lub agonisty receptorów dopaminowych (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)

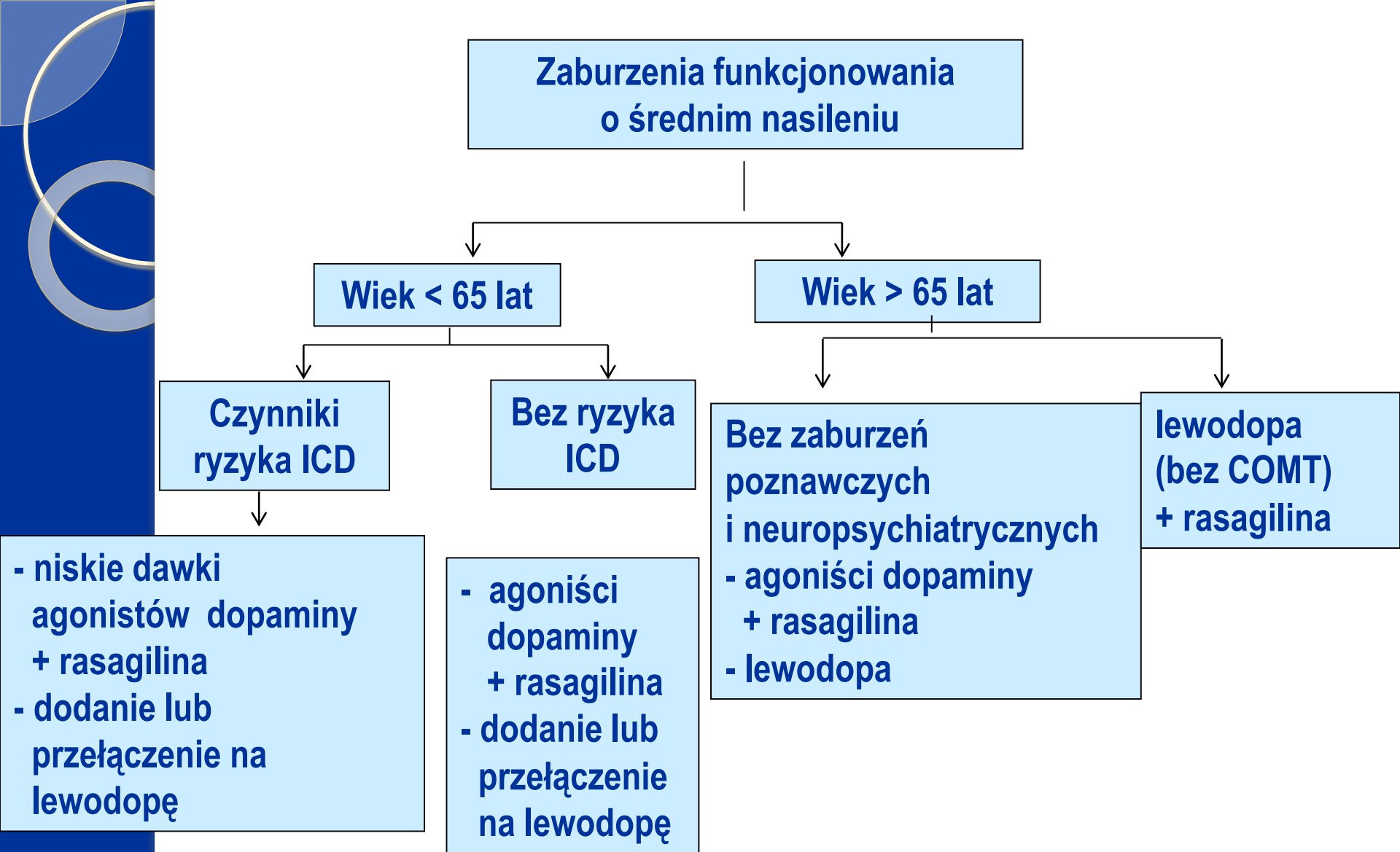
pacjenci otrzymujący leki dopaminergiczne

jeżeli pacjent przyjmuje agonistę receptorów dopaminowych, należy:
zwiększyć dawkę tego leku (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)
zamienić ten lek na innego agonistę (siła zalecenia C)
dołączyć lewodopę (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)
jeżeli pacjent przyjmuje lewodopę, należy:
zwiększyć jej dawkę (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)
dołączyć agonistę (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)
dołączyć inhibitor COMT (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)



Algorytm leczenia wczesnej choroby Parkinsona

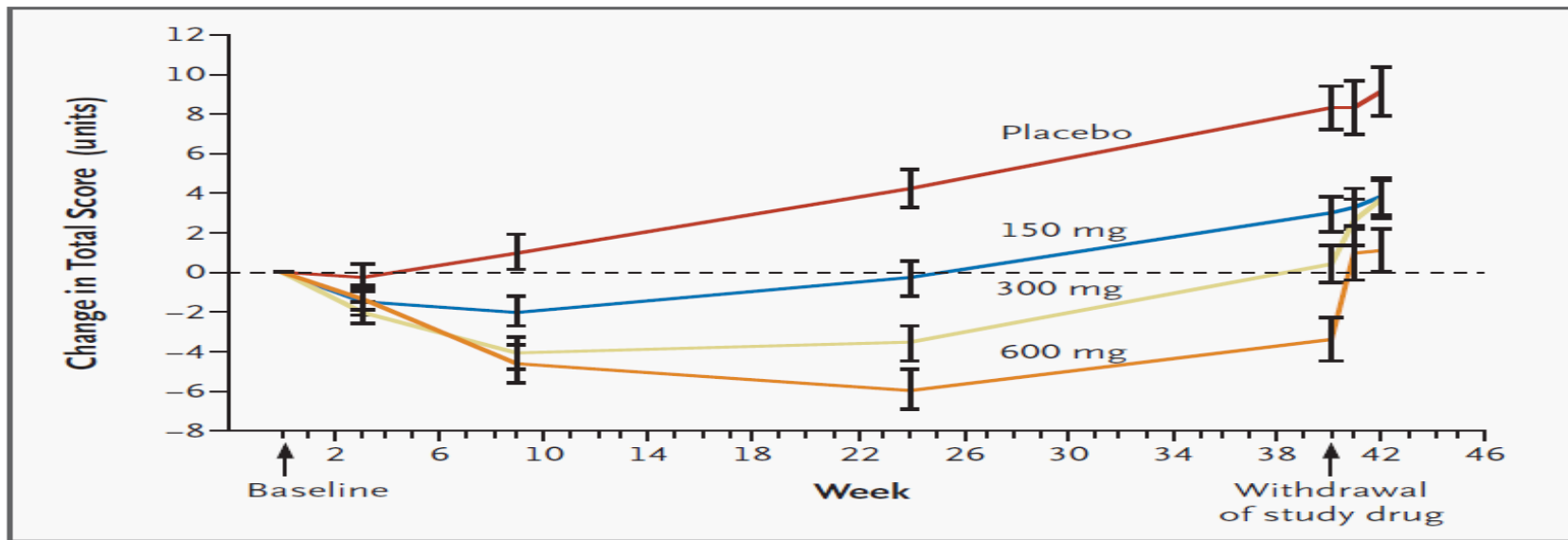
Laurencin i wsp. 2016



Algorytm leczenia wczesnej choroby Parkinsona

Laurencin i wsp. 2016

Leczenie lewodopą choroby Parkinsona *ELLDOPA 2004*



Choroba Parkinsona - metody terapii

Wczesne vs późne podawanie lewodopy *ELLDOPA 2004*

Lewodopa zwalnia progresję zmian lub ma przedłużone działanie na objawy chorobowe

Wczesne leczenie poprawia jakość życia !

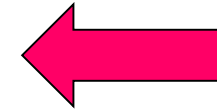
Wczesne czy opóźnione leczenie ?

Schapira 2010

Clarke i wsp. 2011

Kiedy rozpoczynać leczenie w chorobie Parkinsona

EFNS/MSD-ES
Ferreira i wsp. 2013



wybór leku zależy od porównania działania poprawiającego sprawność ruchową (silniejsze w przypadku lewodopy) z ryzykiem powikłań ruchowych (częstsze u osób w młodszym wieku, opóźnione w razie stosowania agonistów) i neuropsychicznych (częstsze u osób starszych i wykazujących zaburzenia czynności poznawczych, większe w przypadku agonistów)

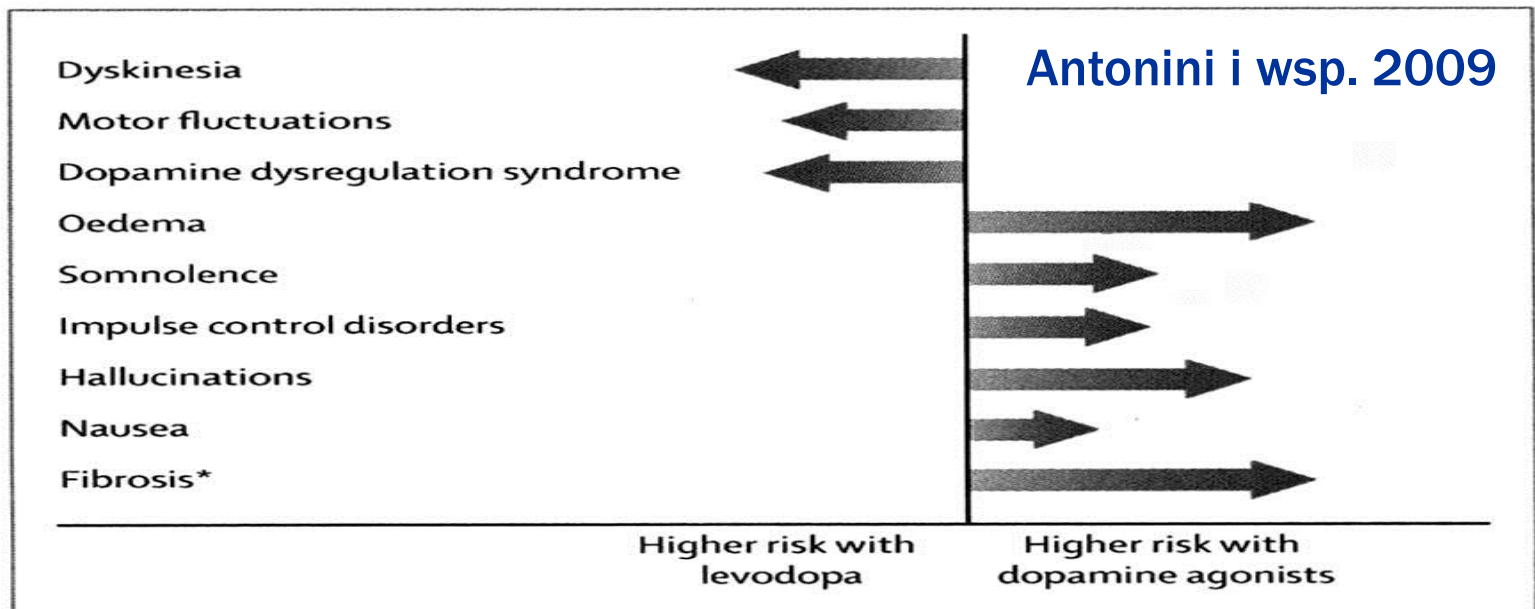


Figure: Risk of motor complications and other adverse events with dopamine agonists versus levodopa

The length of the arrows indicates the relative extent of risk. *Ergot agonists vs levodopa (see text).

Leczenie lewodopą choroby Parkinsona

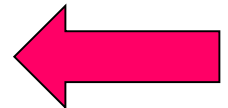
Powikłania ruchowe

występowanie dyskinez po leczeniu lewodopą Yahr 1970
związek występowania dyskinez z dawką lewodopy Rajput i wsp. 1984
wearing-off - 50% w 1-2 lata leczenia lewodopą ! Jenner 2012

Zalecenia grupy roboczej EFNS/MDS-ES: Beraldelli i wsp. 2013
Queen Square Brain Bank criteria Gibb i Lees 1988

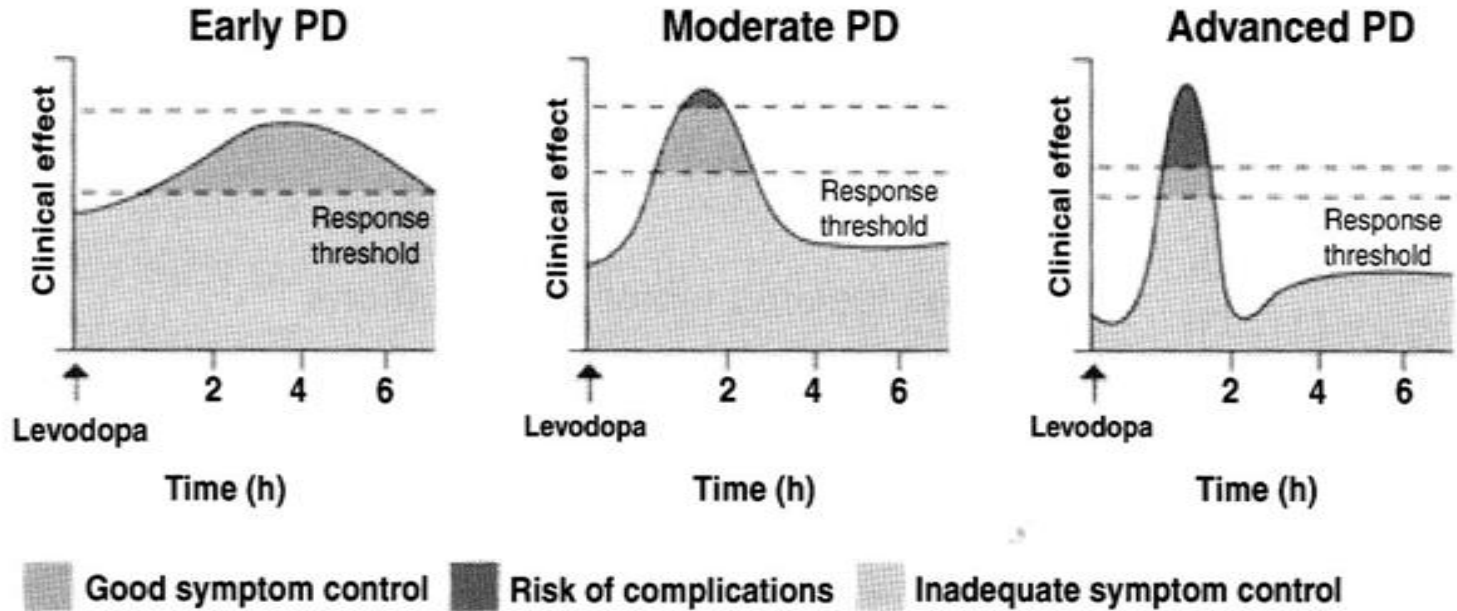
III. Kryteria wspomagające rozpoznanie choroby Parkinsona

- bardzo dobra reakcja na lewodopę (od 70 % do 100%)
- ruchy mimowolne o charakterze płasawicznym w trakcie leczenia lewodopą

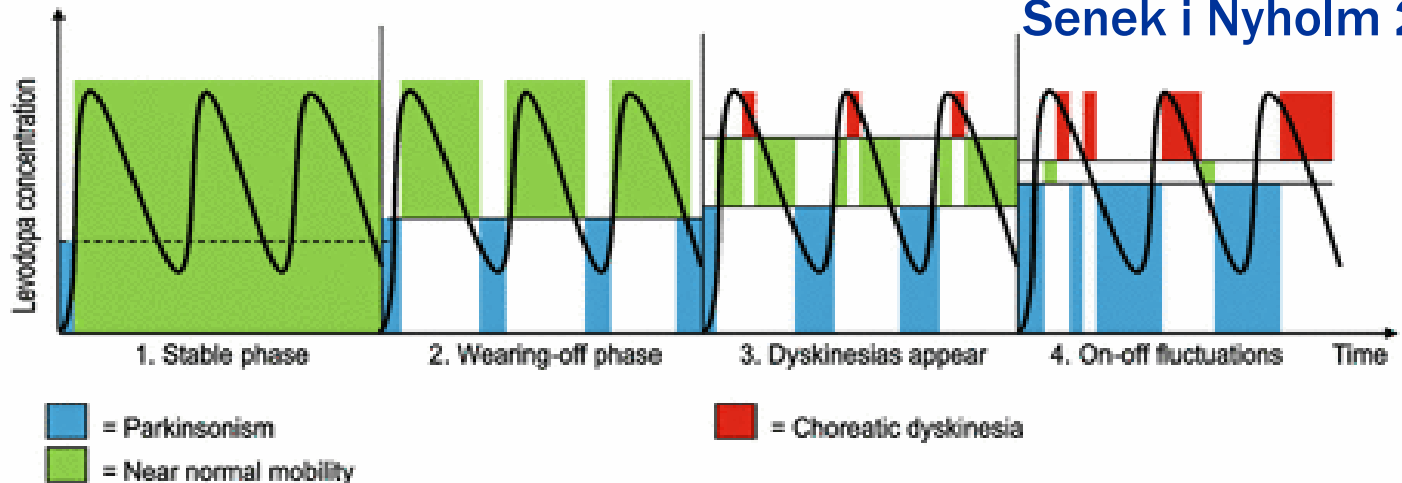


Zmiany w odpowiedzi na lewodopę w chorobie Parkinsona

Schapira 2009



Senek i Nyholm 2014



Powikłania ruchowe w trakcie leczenia lewodopą w chorobie Parkinsona

Aquino i Fox 2015

Fluktuacje ruchowe

przewidywalne końca dawki („wyczerpania”) *predictable („wearing off”)*

nieprzewidywalne *unpredictable, sudden offs*

brak odpowiedzi na dawkę *dose failure*

opóźniona odpowiedź *delayed on response*

częściowa odpowiedź na dawkę *partial on response*

pogorszenie na początku dawki *beginning of dose worsening*

znaczne pogorszenie na końcu dawki *end of dose rebound*

(zjawisko „włączania” i „wyłączania”) („*on-off phenomenon*)/”*yo-yoing*”

Dyskinezy

szczytu dawki *peak dose/square wave*

pląsawica/dystonia/balizm *chorea/dystonia/ballism*

dyskinezy oczne *ocular dyskinesia*

mioklonie *myoclonus*

oddechowe *respiratory*

okresu „wearing-off”/off period

dystonia *dystonia*

dwufazowe *diphasic dyskinesia*

Zmiany w odpowiedzi na lewodopę w chorobie Parkinsona

Czas odpowiedzi na lewodopę

Cotzias i wsp. 1967, *ELLDOPA* 2004

short-duration response to levodopa

long-duration response to levodopa

Czas do ustalenia odpowiedzi
Czas odpowiedzi

natychmiast
godziny

przewlekłe dawkowanie
dni, tygodnie, zmniejsza się
z progresją choroby

Ustanie działania ruchowego
po odstawieniu lewodopy

natychmiast

tygodnie

Związek z dyskinezami

tak

nie

Wyłącznie z lewodopą

nie

nie

D-1 i D-2
agoniści

D-2 agoniści
oraz

D-1 i D-2 agoniści

- hipoteza receptorowa
- hipoteza post-synaptyczna
- „*motor learning*”

Anderson i Nutt 2011

Powikłania w trakcie leczenia lewodopą w chorobie Parkinsona

Mechanizmy ośrodkowe

- progresja zwyrodnienia nigrostriatalnego
- zmiany w receptorach dopaminergicznych
- działanie lewodopy

Mechanizmy obwodowe

- wchłanianie lewodopy
- metabolizm lewodopy

Zaburzenia połączeń prążkowiec ?

Melamed i wsp. 2007

Presynaptyczne zwyrodnienie dopaminergiczne !

Lieu i Subramanian 2012

Hong i wsp. 2015

Wpływ innych neuroprzekaźników

Niccolini i wsp. 2015

Patofizjologia złożona

Bastide i wsp. 2015

Wahania synaptycznego poziomu dopaminy poprzedzają wystąpienie fluktuacji motorycznych: wzmożone obroty dopaminy rejestrowane w badaniu PET w chorobie Parkinsona

de la Fuente-Fernandez i wsp. 2001

Powikłania ruchowe w trakcie leczenia lewodopą

Wpływ czynników genetycznych

polimorfizm genu transportera dopaminy	Kaiser i wsp. 2003 Kaplan i wsp. 2014
polimorfizm genów receptorów D2 i D3	Wang i wsp. 2001 Lee i wsp. 2011
polimorfizm genów COMT	Lee i wsp. 2001 Białecka i wsp. 2004
polimorfizm genów COMT i MAO-B	Hao i wsp. 2014
polimorfizm enzymu konwertującego angiotensynę	Liu i wsp. 2007
polimorfizm genów receptorów NMDA	Ivanova i wsp. 2012
polimorfizm receptora adenozyiny ADORA2A	Rieck i wsp. 2015
fenotyp choroby	Zhang i wsp. 2013 Ferguson i wsp. 2015



Leczenie lewodopą choroby Parkinsona

Czy można i w jaki sposób

zapobiegać powstawaniu

powikłaniom ruchowym po lewodopie ?

Powikłania ruchowe w trakcie leczenia lewodopą

Czynniki ryzyka:

**płeć żeńska, wczesny początek choroby
czas trwania choroby, cięższy stan neurologiczny
dłuższa terapia,
wyższa dawka lewodopy, dzienna dawka lewodopy
stężenie kwas moczowego w surowicy (mężczyźni)**

**Zappia i wsp. 2005, Nyholm i Stepien 2014
Fukae i wsp. 2014, Stocchi i wsp. 2014**

długość leczenia nie ma wpływu

Cilia i wsp. 2015

mniejsze ryzyko: postać drżenna

Caraceni i wsp. 1991

Factors Predictive of the Development of Levodopa-Induced Dyskinesia and Wearing-Off in Parkinson's Disease

C. Warren Olanow, MD, FRCPC,^{1,2*} Karl Kieburtz, MD, MPH,³ Olivier Rascol, MD, PhD,⁴ Werner Poewe, MD,⁵ Anthony H. Schapira, MD, DSc, FRCP, FMedSci,⁶ Murat Emre, MD,⁷ Helena Nissinen, MD, PhD,⁸ Mika Leinonen, MSc,⁹ Fabrizio Stocchi, MD, PhD,² for the Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators

Dyskinezy

- młody wiek rozpoczęcia choroby
- wyższa dawka L-dopy
- niższa waga ciała
- rejon Ameryki Północnej
- grupa z entakaponem
- płeć żeńska
- cięższy stan neurologiczny oceniany według skali UPDRS II

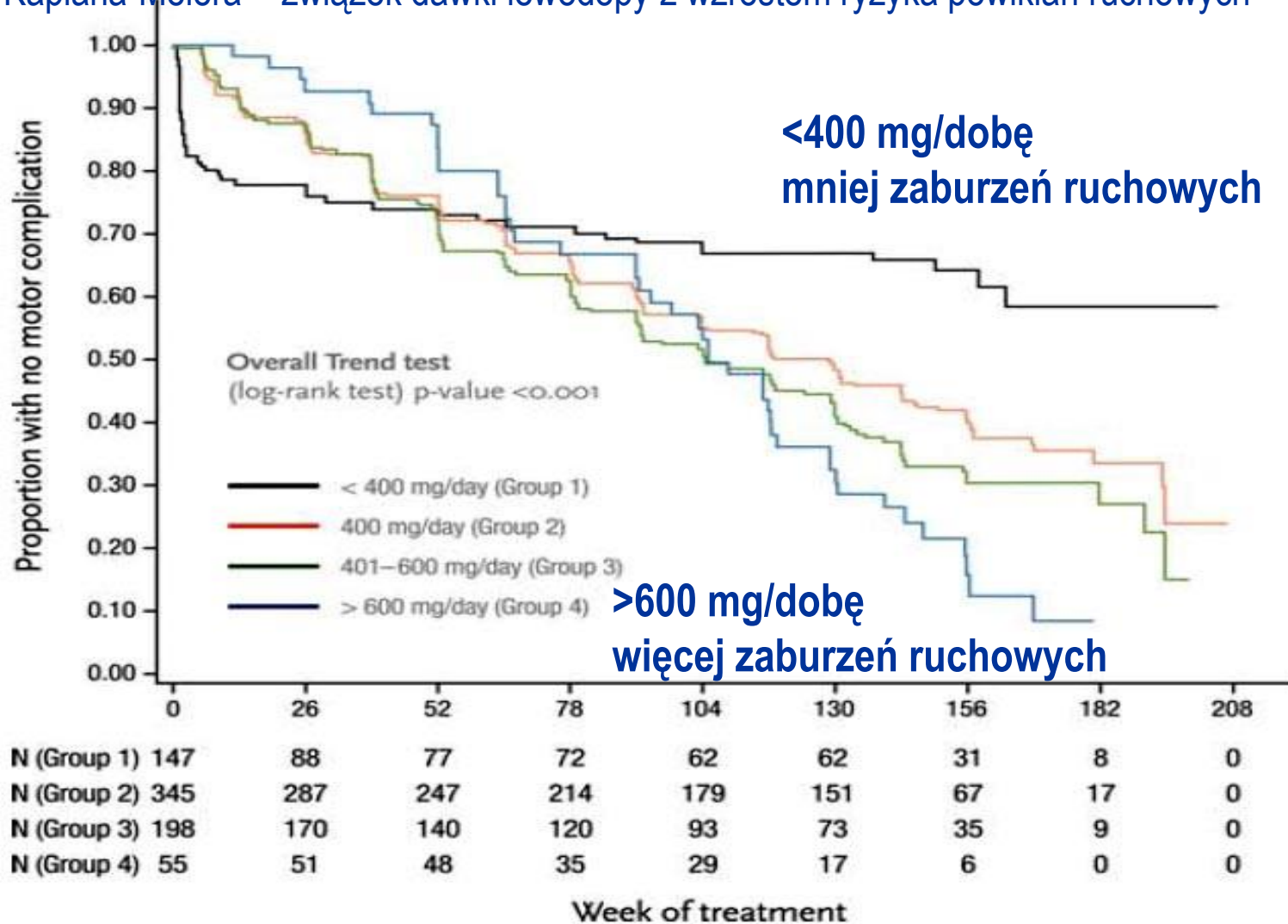
Wearing-off

- młody wiek rozpoczęcia choroby
- wyższa dawka L-dopy
- niższa waga ciała
- rejon Ameryki północnej
- grupa z entakaponem
- płeć żeńska
- cięższy stan neurologiczny oceniany według skali UPDRS II i III

Czynniki wpływające na rozwój powikłań ruchowych w chorobie Parkinsona

Olanow i wsp. 2013

Krzywa Kaplana-Meiera – związek dawki lewodopy z wzrostem ryzyka powikłań ruchowych

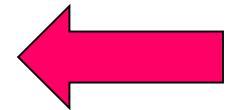


Jaką stosować dawkę lewodopy ?

***Lewodopa (maksymalnie ok. 600 mg/24h) !
w początkowym okresie***

NICE 2006

**Obliczanie odpowiedniej dawki lewodopy
(wzór – dane):**

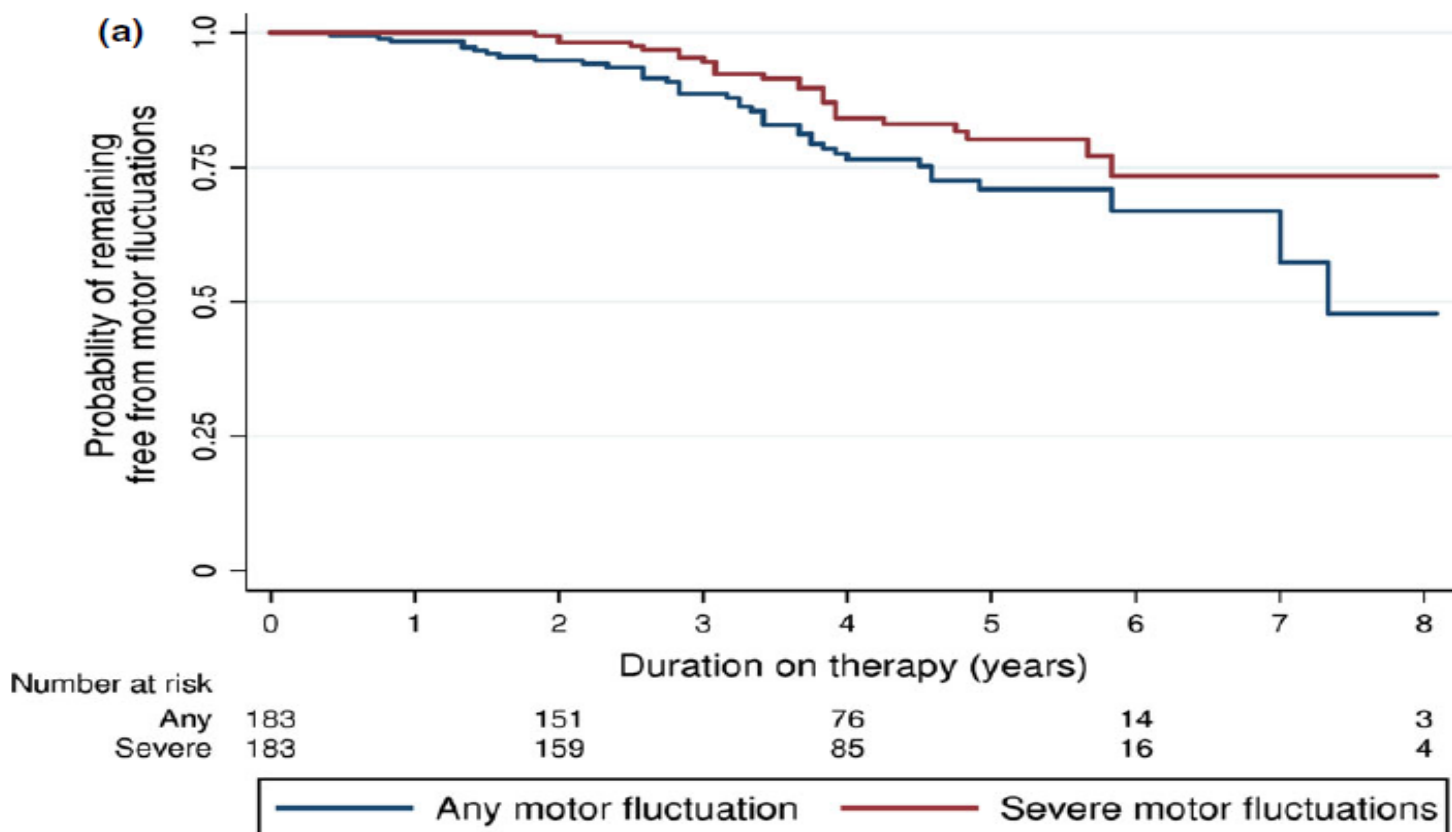


- płeć
- wiek rozpoczęcia choroby
- waga (kg)
- stan kliniczny (skala UPDRS II)

**Olanow, Poewe, Schapira
16th Congress EFNS, 2012**

Czynniki wpływające na rozwój powikłań ruchowych w chorobie Parkinsona

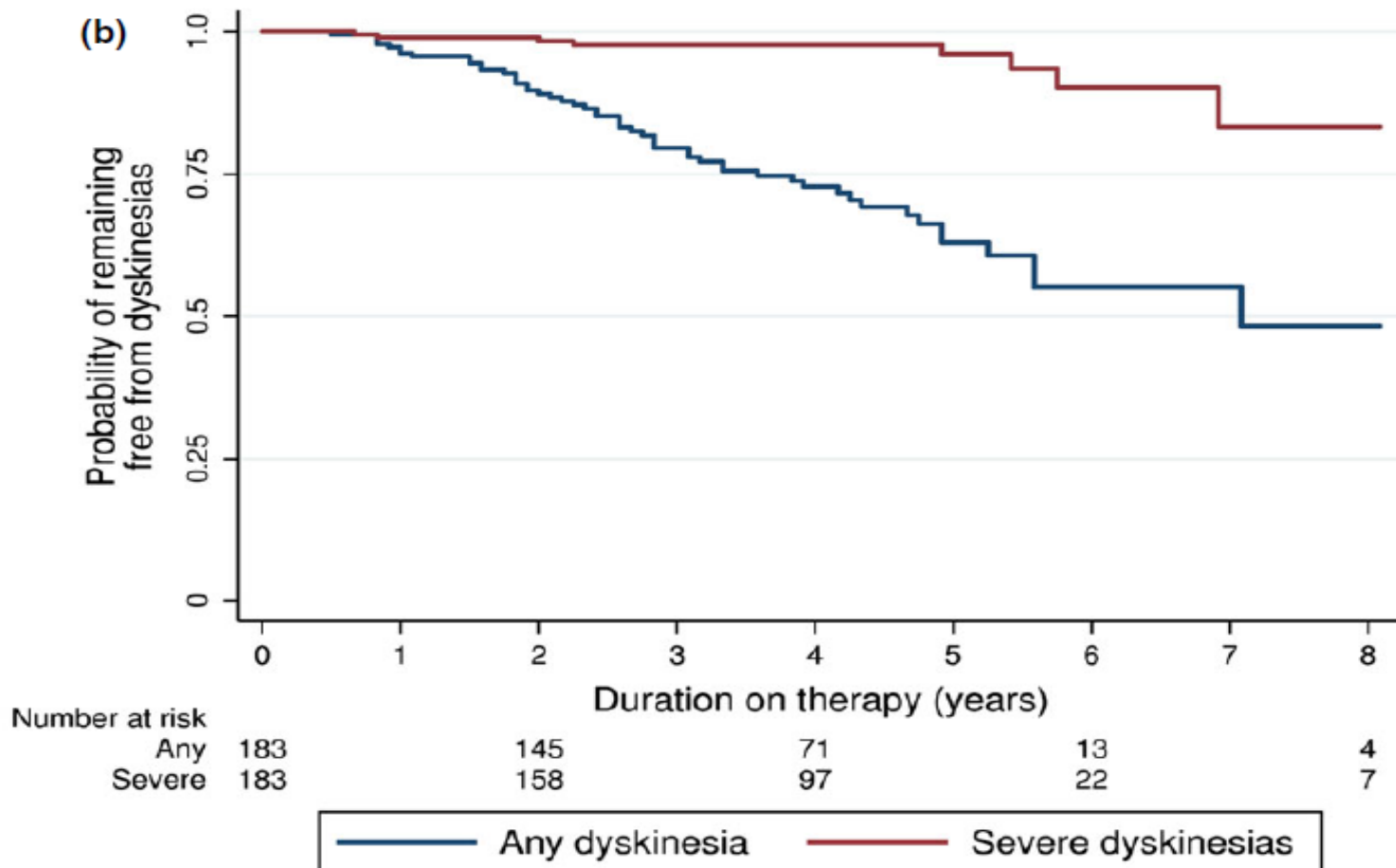
Scott i wsp. 2015



Czynniki ryzyka fluktuacji: płeć żeńska, młody wiek rozpoczęcia choroby, całkowita dawka lewodopy, drżenie przy rozpoznaniu choroby umiarkowane spożywanie kofeiny - mniej fluktuacji

Czynniki wpływające na rozwój powikłań ruchowych w chorobie Parkinsona

Scott i wsp. 2015



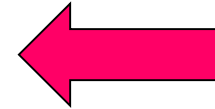
Czynniki ryzyka dyskinez: płeć żeńska i całkowita dawka lewodopy
długość choroby, drżenie przy rozpoznaniu choroby

Jaką stosować dawkę lewodopy

**Najsilniejszy czynnik ryzyka dyskinez i fluktuacji:
całkowita dawka lewodopy**

Scott i wsp. 2015

Wskazane stosowanie:



- 1. Dawki jak najmniejszej, ale skutecznej klinicznie**
- 2. Wskazane łączenie innych leków w celu utrzymania jak najmniejszej dawki lewodopy**
- 3. Szczególna uwaga u młodych kobiet**
- 4. Najlepiej dawka lewodopy stosowana według mg/kg cc.**



Leczenie lewodopą choroby Parkinsona

Czy można i w jaki sposób

leczyć

powikłania ruchowe po lewodopie ?

Strategie terapeutyczne zapobiegania i leczenia dyskinez w chorobie Parkinsona – mechanizm powstawania dyskinez

Związane z chorobą
Neurozwyrodnienie

Zaburzenia farmakodynamiki dopaminergicznej

- presynaptycznej
- postsynaptycznej

Zaburzenia funkcji pozadopaminergicznej

- wytwarzanie i uwalnianie dopaminy przez zakończenia serotonergiczne
- wzrost czynności glutamatergicznej
- obniżona czynność gabaergiczna

Związane z leczeniem

Długość leczenia i dawka lewodopy
Terapia dopaminergiczna pulsacyjna

Zalecenia dotyczące leczenia powikłań ruchowych

dyskinezy

zmniejszenie dawki lewodopy i częstsze podawanie (siła zalecenia C)

nie podawanie lewodopy o przedłużonym działaniu

odstawienie inhibitorów COMT i MAO (GPP)

dodanie agonisty (siła zalecenia C)

amantadyna (siła zalecenia A)

dodanie klozapiny, kwetiapiny (siła zalecenia C)

DBS-STN (siła zalecenia A) GPI (siła zalecenia A)

dyskinezy dwufazowe

STN-DBS (siła zalecenia A)

zwiększenie dawki lewodopy (GPP)

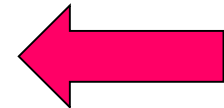
dystonia w czasie wyłączeń i wczesnoporanna

podobnie jak „wearing off”

zwiększenie dawek lewodopy lub agonisty (GPP)

DBS-STN, GPI (siła zalecenia A)

toksyna botulinowa (GPP)



Leczenie choroby Parkinsona

Zalecenia dotyczące leczenia powikłań ruchowych

fluktuacje ruchowe

„wearing-off”, akineza końca dawki, przewidywalne okresy włączeń „on”
i wyłączeń „off”

korekta dawek lewodopy/zwiększenie częstości (GPP)

dodanie/zmiana agonisty dopaminy (siła zalecenia B/C)

dołączenie preparatu lewodopy o powolnym uwalnianiu:

„wearing off” (siła zalecenia C)

akineza w godzinach nocnych (GPP)

dodanie inhibitora COMT

dodanie inhibitor MAO

dodanie amantadyny (GPP)

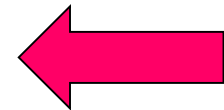
dodanie cholinolityku, młodszy pacjenci (GPP)

ciężkie fluktuacje ruchowe

DBS-STN, GPi (siła zalecenia A)

apomorfina sc pen (poziom A), pompa (siła zalecenia C)

dojelitowe podawanie lewodopy (siła zalecenia C)



Zalecenia dotyczące leczenia powikłań ruchowych

nieprzewidywalne okresy włączeń „on” i wyłączeń „off”

DBS-STN (siła zalecenia A)

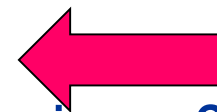
rozpuszczalne preparaty lewodopy i apomorfiny sc (siła zalecenia C)
przydatne może być zmniejszenie lub zmiana czasu spożywania pokarmów zawierających białko; przyjmowaniu lewodopy na pusty żołądek, tzn. godzinę przed posiłkiem lub co najmniej godzinę po posiłku (wiarygodność danych klasy IV)

epizody zastygnięcia

opcje leczenia epizodów zastygnięcia w okresach wyłączeń są takie same, jak w przypadku zjawiska wyczerpania dawki

epizody zastygnięcia w okresach włączeń często nie odpowiadają na leczenie dopaminergiczne bodźce wzrokowe lub dźwiękowe są przydatne jako czynniki ułatwiające rozpoczęcie ruchu (siła zalecenia C)

STN – DBS /apomorfina/ lewodopa – karbidopa dojelitowa
potencjalne poważne działania niepożądane



Olanow i wsp. 2013

Możliwości terapii w chorobie Parkinsona

**STN – DBS /apomorfina/ lewodopa – karbidopa dojelitowa -
przeciwwskazania do stosowania**

STN-DBS:

> 70 r. ż

otępienie

depresja

lęk

apomorfina i lewodopa/karbidowa dojelitowo:

otępienie

brak wsparcia

apomorfina :

zaburzenia psychiatryczne

lewodopa/karbidopa dojelitowo:

przeciwwskazania do zabiegu w jamie brzusznej

**Kiedy
rozpocząć ?**

Choroba Parkinsona

Leczenie farmakologiczne

INDYWIDUALIZACJA

- wiek chorego
- występowanie zaburzeń poznawczych
- stopień zaawansowania choroby
- zawód chorego
- koszty leczenia
- dotychczasowa terapia