

Polyneuropatia pri liečbe LCIG (levodopa/karbidopa intestinálny gél)

MUDr. Milan Grofik, PhD., MUDr. Monika Turčanová Koprúšáková, PhD., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO

Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a UNM Martin

LCIG je účinnou liečbou pokročilého štádia Parkinsonovej choroby. Jednou z obávaných komplikácií tejto liečby je polyneuropatia, ktorá môže zásadne ovplyvniť motorické aj non-motorické funkcie pacienta a kvalitu jeho života. Vo väčšine prípadov ide o metabolicky podmienenú polyneuropatiu v dôsledku užívania levodopy, a tým spojenej elevácie homocysteínu a deficitu vitamínov skupiny B. V prípade výskytu akútnej polyneuropatie je potrebné vylúčiť Guillainov-Barrého syndróm a ukončiť liečbu LCIG. U každého pacienta by sa malo myslieť na uvedenú komplikáciu, a to už pred zvažovanou indikáciou a následne aj počas celej doby liečby LCIG.

Kľúčové slová: LCIG, levodopa, polyneuropatia, vitamíny sk. B

Polyneuropathy associated with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion (LCIG)

LCIG is an effective treatment for the advanced stage of Parkinson's disease. Serious complication of this treatment is polyneuropathy, which can significantly influenced motor and non-motor functions of the patient and the quality of life. In most of the cases there is a metabolic cause of polyneuropathy due to the usage of levodopa, associated with elevation of homocysteine and deficiency of vitamins B. In case of acute polyneuropathy, it is necessary to exclude Guillain-Barré Syndrome and discontinue LCIG treatment. Each patient should be examined for polyneuropathy before the initiation of LCIG therapy and also during the treatment.

Key words: LCIG, levodopa, polyneuropathy, B-vitamins

Úvod

LCIG predstavuje účinnú liečbu pokročilého štádia Parkinsonovej choroby. Jednou z obávaných komplikácií tejto liečby je polyneuropatia (PNP), ktorá vzniká po niekoľkých týždňoch až mesiacoch od začatia liečby LCIG a môže mať zásadný vplyv na klinický stav pacienta.

Prevalencia

Prvotné informácie o pomerne vysokej prevalencii PNP u pacientov liečených LCIG boli následne viacerými autormi spochybnené. Údaje získané z 2-ročného registra pacientov liečených LCIG potvrdzujú prevalenciu symptomatickej PNP na úrovni 4,5 % pri celkovom počte 365 pacientov (Antonini et al., 2017). Fernandez so spolupracovníkmi konštatujú, že v súbore 262 pacientov liečených LCIG, ktorí boli sledovaní v priemere 4 roky, sa symptomatická PNP vyvinula u 22 pacientov (8 %) (Fernandez et al., 2018). V súbore 263 pacientov liečených LCIG v ČR a SR bol výskyt akútnej PNP približne 10%, a to predovšetkým u pacientov s vysokými dennými dávkami levodopy (Havráňková et al., 2019).

Typy PNP

1. Akútna, ev. subakútna, senzitivne-motorická PNP

Ide o zriedkavý typ PNP u pacientov liečených LCIG. Elektrofyziologicky sa jedná o demyelinizačný, axonálne-demyelinizačný alebo axonálny typ poškodenia s ťažším klinickým obrazom. Vyskytuje sa hlavne u pacientov s vysokými dennými dávkami LCIG a vzniká najčastejšie niekoľko týždňov až mesiacov od iniciácie liečby LCIG.

Etiopatogenéza tohto typu PNP nie je úplne jasná. Prvotné informácie poukazovali na imunitne podmienenú etiológiu a viacerí pacienti boli liečení kortikoidmi, plazmaferézou a intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIG). V súčasnosti sa akceptuje názor, že akútny typ PNP je podmienený metabolicky, podobne ako chronický typ PNP a pribúdajú dôkazy o neúčinnosti liečby IVIG (Galazky et al., 2014).

Uncini so spolupracovníkmi spracovali kazuistiky 35 pacientov s akútnymi a subakútnymi PNP publikovanými v rokoch 2007–2014 a domnievajú sa, že vo väčšine prípadov nešlo o Guillainov-Barrého syndróm (GBS). Ako základné argumenty uvádzajú:

- predchádzajúca infekcia bola dokázaná len v jednom prípade
- nález proteino-cytologickej disociácie v likvore nie je špecifický iba pre GBS, ale vyskytuje sa napr. u 2/3 pacientov s neurologickými komplikáciami pri deficite vitamínu B₁₂
- väčšina EMG nálezov svedčila pre axonálny typ poškodenia, pričom axonálne varianty GBS sú zriedkavé
- vo väčšine prípadov boli nájdené metabolické abnormality súvisiace s metabolizmom levodopy
- vo väčšine prípadov nebola dokázaná prítomnosť antigangliozidových protilátok

Spomínaní autori sa domnievajú, že nie je presvedčivý dôkaz o imunitne podmienenej patogenéze PNP, ale akútne, subakútne aj chronické formy PNP, či už na liečbe perorálnou alebo intestinálnou levodopou predstavujú určité kontinuum. Prečo sa vyvinie PNP až po iniciácii liečby LCIG, nie je úplne jasné. Dalo by sa to vysvetliť zvýšením dávky levodopy, jej zvýšenou dostupnosťou a metabolizmom so zvýšenou spotrebou vitamínu B₁₂. Istú úlohu môže zohrávať aj redukovaná absorpcia vitamínov v tenkom čreve v dôsledku prítomnosti samotného gélu.

Možnosť zápalovej genézy sa však nedá jednoznačne vylúčiť, keďže u jedného pacienta s akútnou a u dvoch pacientov so subakútnou PNP boli opísané zápalové zmeny pri bioptickom vyšetrení nervu. Akútna PNP, ktorá je typická pre pacientov liečených LCIG, bola opísaná aj u dvoch pacientov na vysokých dávkach perorálnej levodopy (Uncini et al., 2014). Môže ísť aj o náhodný výskyt GBS u týchto pacientov. Ako jedna z možných príčin sa uvádza interferencia intestinálneho gélu s mikrobiálnou flórou s prevahou niektorých bakteriálnych kmeňov, ako napr. *Campylobacter jejuni*, ktorý je známym spúšťačom dysimúnnej reakcie (Comi et al., 2014).

Chronická senzitivná, ev. senzitivne-motorická PN

Ide o častejší typ PNP u pacientov liečených LCIG. Elektrofyziológicky ide o axonálny typ poškodenia zväčša ľahšieho stupňa (často klinicky asymptomatická PNP), s pomaly progresívnym priebehom. Predstavuje ekvivalent PNP, ktorá sa vyskytuje aj pri liečbe perorálnou levodopou. Prevalencia PNP (diagnostikovanej na základe kombinácie klinických a elektrofyziológických kritérií) je skupine pacientov liečených perorálnou levodopou 20% a v skupine pacientov liečených LCIG 28% (Mancini et al., 2014). Vzniká na metabolickom podklade. Podstatou je dlhodobé užívanie levodopy s následnou eleváciou homocysteínu (HCY) a relatívnou deficienciou vitamínov sk. B. Liečba spočíva v suplementácii B – vitamínov bez nutnosti ukončenia liečby LCIG.

LCIG môže mať kompetitívny vzťah s absorpciou vitamínov a ďalšími nutrientmi. Zaujímavé je, že LCIG sa podáva v oblasti distálneho duodena a proximálneho jejuna, čo je miesto vstrebávania množstva nutrientov, ale vit. B₁₂ sa vstrebáva až v distálnom jejune (Santos-Garcia et al., 2012). Predpokladá sa, že aj metylcelulózový gél v LCIG môže narušiť funkciu jejunálnej slizničnej membrány a tak ovplyvniť absorpciu nutrientov (Jugel et al., 2013). Vitamínová deficiencia však nemusí súvisieť len s nedostatočnou absorpciou, ale aj so zvýšeným metabolizmom levodopy pri liečbe LCIG, a teda so zvýšenou spotrebou vit. B₆, B₁₂ a kys.

listovej (Santos-Garcia et al. 2012). Vo väčšine publikovaných prác však boli hladiny vit. B₁₂ v norme alebo hranične nižšie, a tak sa predpokladá, že neurogénne zmeny sú skôr zapríčinené eleváciou toxických metabolitov levodopy – homocysteínu a kys. metylmalónovej.

HCY je dobre známa neurotoxická látka. Je medziproduktom metabolickej dráhy premeny metionínu na cysteín. Odbúravanie HCY sa deje dvoma spôsobmi. Prvou možnosťou je remetylácia na pôvodný metionín za účasti enzýmu metionínsyntetáza, ktorý ako kofaktor vyžaduje kyselinu folovú a vitamín B₁₂. Druhým spôsobom je transsulfurácia na cysteín pomocou cystationín-beta-syntetázy, ktorá vyžaduje ako kofaktor vitamín B₆. Pri vysokom metabolickom obrate levodopy tak dochádza k zvýšenej konzumpcii týchto vitamínov.

Základnú schému metabolizmu HCY znázorňuje obrázok 1.

Do metabolizmu HCY zasahujú aj inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT), ako je entakapon a tolkapon, ktoré znižujú hladinu HCY a znižujú tak spotrebu vitamínov sk. B. (Valkovič et al., 2006; Cossu et al., 2016). Nevrlý so spolupracovníkmi konštatujú, že pridanie entakaponu k už dlhotrvajúcej liečbe levodopou nemá vplyv na hladinu HCY, ale ak sa začne liečba levodopou súčasne s entakaponom, nedochádza k zvyšovaniu hladiny HCY (Nevrlý et al., 2007). Hyperhomocysteinémia je všeobecne považovaná za nezávislý rizikový faktor

vaskulárnej morbidity, avšak v subpopulácii pacientov s PCh chýbajú dôkazy o vyššej vaskulárnej morbidite a mortalite (Kocer et al., 2016).

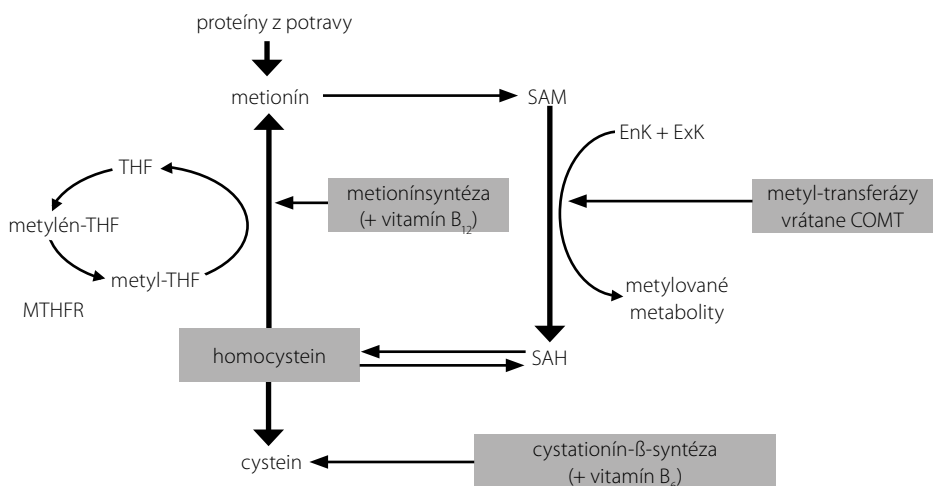
V literatúre sa objavil aj názor, že príčinou PNP môže byť hypovitaminóza B₆ v dôsledku prítomnosti karbidopy v LCIG, keďže karbidopa ireverzibilne viaže a trvale deaktivuje voľný pyridoxín a pyridoxín-dependentné enzýmy (Loens et al., 2017).

Liečba

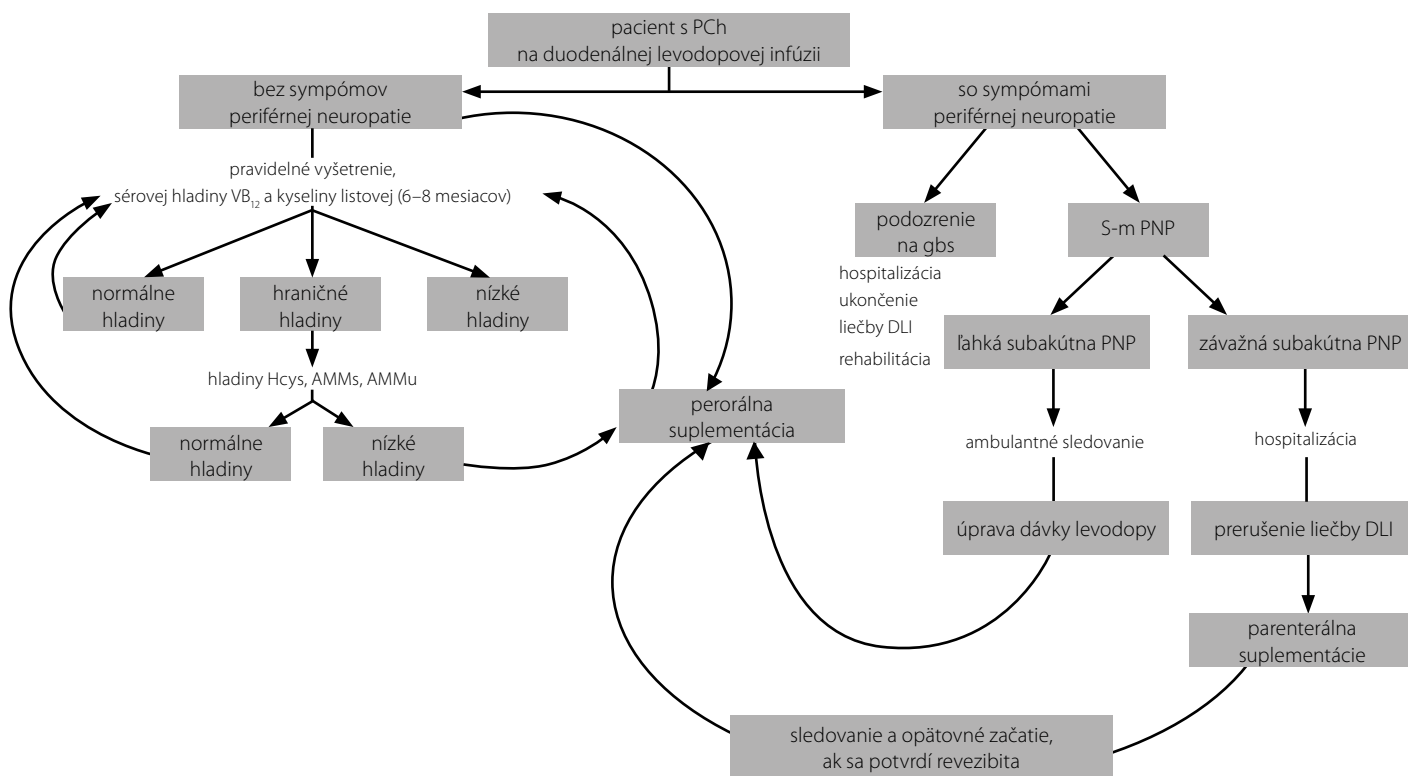
Základom liečby PNP pri liečbe LCIG je suplementácia vitamínom B₁₂ – kyanokobalamínom per os v dávke 1 mg/deň alebo intramuskulárne minimálne 4 injekciami každé 2 týždne v jednotlivé dávke 1 mg (Santos-Garcia et al., 2012). Schéma manažmentu pacientov s PNP na liečbe LCIG je uvedená na obrázku 2.

V roku 2014 sformulovali Uncini et al. základné pravidlá prevencie a liečby PNP u pacientov liečených LCIG. Podľa nich je potrebné realizovať klinické a EMG vyšetrenie na detekciu PNP a vyšetriť sérové hladiny vitamínov B₆, B₁₂ a kys. listovej už pred samotnou liečbou LCIG. Keďže až polovica pacientov s deficienciou vit. B₁₂ má normálne sérové hodnoty vit. B₁₂, odporúča sa u pacientov s hladinou vit. B₁₂ nižšou ako 300 pg/ml vyšetriť aj sérovú hladinu HCY a MMA. Laboratórne testy by sa mali realizovať aj počas liečby LCIG, a to v prvom polroku v mesačných intervaloch a potom každé 3 mesiace. V prí-

Obr. 1. Schéma metabolizmu homocysteínu (upravené podľa Valkovič et al., 2006)



SAM – S-adenozylmetionín; SAH – S-adenozylhomocysteín; EnK – endogénne komponenty (DNA, RNA, fosfolipidy, myelín, katecholamíny, steroidy...); ExK – exogénne komponenty (lieky, fytochemikálie, toxíny...); COMT – katechol-O-metyltransferáza; THF – tetrahydrofolát; MTHFR – metyléntetrahydrofolátreduktáza

Obr. 2. Algoritmus prevencie a manažmentu PNP počas liečby intestinálnym gélom levodopy/ karbidopy (upravené podľa Santos-Garcia et al., 2012)

AMM – metylmalónová kyselina v sére; AMMu – metylmalónová kyselina v moči; DLI – infúzia duodenálnej levodopy; GBS – Guillain-Barré syndróm; Hcys – homocysteín v sére; Ig – imunoglobulín; lv – intravenózne; PN – periférna neuropatia; PNP – polyneuropatia; S-m – senzitivne-motorická; VB₁₂ – vitamín B₁₂

pade, že vstupné laboratórne testy sú abnormné, ale pacient nemá známky PNP, má sa začať suplementačná terapia už pred liečbou LCIG a malo by sa v nej pokračovať aj počas tejto liečby. V prípade, že pacient má prítomné známky PNP, mala by sa začať suplementačná liečba a liečba LCIG by mala byť prísne zväžená.

V prípade výskytu akútnej a závažnej subakútnej PNP je potrebné ukončiť liečbu LCIG, prejsť na p.o. liečbu levodopou s eventuálne redukovanou dávkou levodopy, vyšetriť laboratórny status a začať vitamínóznou liečbu: vitamín B₁₂ 1000 µg/deň i.m. počas 5–7 dní, potom v mesačných intervaloch a kys. listovú per os v dávke 5 mg/deň. Podávanie vitamínu B₆ je problematické pre možný vývoj neuropatie pri užívaní pyridoxínu vo vysokých dávkach a pre ovplyvnenie funkcie karbidopy (karbidopa je inhibítor dopa-dekarboxylázy a pyridoxín je aktivátor dopa-dekarboxylázy) (Uncini et al., 2014). Suplementácia pyridoxínom by mala byť len v prípade laboratórne dokázaného deficitu, pričom presnú dávku a trvanie liečby bude potrebné ešte špecifikovať (Loens et al., 2017).

Pyridoxín ako kofaktor dopa-dekarboxylázy znižuje plazmatické koncentrácie levodopy (potencuje premenu levodopy na dopamín), pokiaľ sa levodopa užíva samostatne. Ak sa však levodopa podáva spolu s inhibítormi dopa-dekarboxylázy (všetky aktuálne dostupné lieky s obsahom levodopy), nemôže sa uplatniť tento aktivačný vplyv pyridoxínu, a teda nedochádza k zníženiu hladiny levodopy v plazme. Keďže premenu levodopy na dopamín zabezpečuje dopa-dekarboxyláza, ktorá vyžaduje ako kofaktor pyridoxín, je predpoklad, že dlhodobá liečba levodopou bude viesť k deficiencii pyridoxínu (Mars, 1974). Čo sa týka periférnej neurotoxicity vitamínu B₆, treba podotknúť, že pri dlhodobej liečbe vysokými dávkami pyridoxínu môže vzniknúť senzitivná polyneuropatia dolných končatín. Za hranicu neurotoxicity sa považuje dávka 500 mg/deň (Európska komisia pre zdravie a ochranu spotrebiteľa, 2000), pričom takéto vysoké dávkovanie pyridoxínu nie je bežné v klinickej praxi.

V rámci prevencie PNP sa odporúča vyhýbať sa liečbe inhibítormi protónovej pumpy, ktorá je asociovaná s deficienciou vit. B₁₂ a pridať inhibítor

COMT k liečbe LCIG, čo súčasne môže redukovať hyperhomocysteinémiu a aj dávku LCIG (Müller et al., 2013). Na ovplyvnenie senzitivných prejavov a neuropatickej bolesti prichádza do úvahy symptomatická liečba gabapentínom alebo pregabalínom.

Záver

PNP pri liečbe LCIG je závažnou komplikáciou liečby. Vo väčšine prípadov ide o chronické axonálne formy PNP, v patogenéze ktorých sa uplatňuje metabolická etiológia a je potrebná liečba vitamínmi sk. B. V prípade výskytu zriedkavej akútnej PNP je potrebné vylúčiť GBS, ukončiť liečbu LCIG a začať liečbu vitamínmi sk. B. V prípade závažnej subakútnej PNP sa má liečba LCIG prerušiť, začať liečba vitamínmi sk. B a v prípade reverzibility PNP zvažiť opätovné začatie liečby LCIG. Ak ide o ľahkú subakútnu PNP nie je potrebné liečbu LCIG prerušiť. U pacientov, u ktorých sa zvažuje liečba LCIG, a tiež u pacientov, ktorí sú už liečení LCIG je potrebný klinický a elektrofyziologický monitoring PNP a laboratórny monitoring parametrov súvisiacich s metabolizmom levodopy.

Literatúra

- Antonini A, Poewe W, Ray Chaudhuri K, Jech R, Pickut B, Pirtó Z, Szasz J, Valldeoriola F, Winkler Ch, Bergmann L, Ye-gin A, Onuk K, Barch D, Odin P on behalf of the GLORIA study co-investigators. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 45: 13–20.
- Comi C, Magistrelli L, Oggioni GD, Carecchio M, Fleetwood T, Cantello R, Mancini F, Antonini A. Peripheral nervous system involvement in Parkinson's disease: evidence and controversies. *Parkinsonism and Related Disorders* 2014; 20: 1329–1334.
- Cossu G, Ceravolo R, Zibetti M, Arca R, Ricchi V, Paribello A, Murgia D, Merola A, Romagnolo A, Nicoletti V, Palermo G, Mereu A, Lopiano L, Melis M, Abbruzzese G, Bonuccelli U. Levodopa and neuropathy risk in patients with Parkinson's disease: effect of COMT inhibition. *Parkinsonism and Related Disorders* 2016; 27: 81–84.
- European commission health & consumer protection directorate-general. Directorate C – Scientific Health Opinions. Unit C3 – Management of scientific committees II. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B6. 2000
- Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC, Lew MF, Rodriguez RL, Slevin JT, Standaert DG, Zadikoff C, Vanaganas AD, Chatamra K, Eaton S, Facheris MF, Hall C, Robieson WZ, Benesh J, Espay AJ. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2018; 33(6): 928–936.
- Galazky I, Schoof J, Stallforth S, Kupsch A, Heinze H J, Kluge C. Guillain-Barre/CIDP-like neuropathy in two parkinsonian patients following intestinal levodopa/carbidopa treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 125–127.
- Havránková P, Baláz M, Bareš M, Kaiserová M, Minár M, Haň V, Necpál J, Grofik M, Klempír J, Roth J, Gmitterová K, Skička L, Růžicka E, Bareš M, Rektorová I, Kaňovský P, Valkovič P, Škorvánek M, Kurča E, Jech R. Výskyt neuropatie u pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených Duodopou v České a Slovenské republice. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81/114 (Suppl 2).
- Jugel C, Ehlen F, Taskin B, Marzink F, Müller T, Klostermann F. Neuropathy in Parkinson's disease patients with intestinal levodopa infusion versus oral drugs. *PLoS ONE* 2013; 8: e66639. doi: 10.1371/journal.pone.0066639.
- Kocer B, Guven H, Comoglu SS. Homocysteine levels in Parkinson's Disease: is entacapone effective? *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7563705.
- Loens S, Chorbazdzheva E, Kleimann A, Dressler D, Schrader C. Effects of levodopa/ carbidopa intestinal gel versus oral levodopa/carbidopa on B vitamin levels and neuropathy. *Brain Behav* 2017; 7(5): e00698. doi: 10.1002/brb3.698. eCollection 2017 May.
- Mancini F, Comi C, Oggioni GD, Pacchetti C, Calandrella D, Coletti Moja M, Riboldazzi G, Tunesi S, Dal Fante M, Manfredi L, Lacerenza M, Cantello R, Antonini A. Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 27–31.
- Mars H. Levodopa, carbidopa, and pyridoxine in Parkinson's Disease. *Metabolic Interactions. Arch Neurol* 1974; 30: 444 – 447.
- Müller T, van Laar T, Cornblath DR, Odin P, Klostermann F, Grandas FJ, Ebersbach G, Urban PP, Valldeoriola F, Antonini A. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 501–517.
- Nevrlý M, Kaňovský P, Vranová H, Nestršil I, Langová K. Ovlivnění plazmatické hladiny homocysteinu u pacientů s Parkinsonovou chorobou terapií L-DOPA a entacapone. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104: 55–60.
- Santos-Garcia D, de la Fuente-Fernández R, Valldeoriola F, Palasí A, Carrillo F, Grande M, Mir P, De Fabregues O, Casanova J. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol* 2012; 259: 1668–1672.
- Uncini A, Eleopra R, Onofrij M. Polyneuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease: features, pathogenesis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(5): 490–495.
- Valkovic P, Benetin J, Blazicek P, Valkovicová L, Gmitterová K, Kukumberg P. Reduced plasma homocysteine levels in levodopa/entacapone treated Parkinson patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11(4): 253–256.

Článok je prevzatý z:
Neurol. praxi 2020; 21(1): 46–49

MUDr. Milan Grofik, PhD.
Neurologická klinika, Jesseniova
lékarska fakulta UK a UNM
Kollárova 2, 035 59 Martin
milangrofik@gmail.com

