

Uloga infuzijske terapije u liječenju uznapredovane Parkinsonove bolesti

The Role of Infusion Therapy in The Treatment of Advanced Parkinson's Disease

Mario Hero*, Valentino Rački, Vladimira Vuletić, Olivio Perković

Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za neurologiju, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Parkinsonova bolest (PB) druga je najčešća neurodegenerativna bolest, karakterizirana gubitkom dopaminergičkih neurona i prisutnošću motoričkih i nemotoričkih simptoma. U posljednja tri desetljeća, prevalencija PB-a značajno je porasla, potaknuvši sve veći interes za istraživanjem naprednih metoda liječenja, pogotovo u uznapredovanoj fazi bolesti. Uznapredovana faza PB-a karakterizirana je neadekvatnim odgovorom na peroralnu terapiju te motoričkim fluktuacijama i diskinezijama. Kao odgovor na ove izazove razvijene su invazivne terapijske opcije, poput infuzijskih metoda, koje predstavljaju značajan napredak u liječenju uznapredovane bolesti. U ovom preglednom radu obuhvatili smo sve trenutno dostupne infuzijske terapije koje se koriste u liječenju PB-a. Prva infuzijska terapija korištena u liječenju PB-a bila je apomorfinska supkutana pumpa, koja se koristi posljednjih 30 godina i uspješno smanjuje motoričke fluktuacije i diskinezije. Intestinalni gel levodopa/karbidopa također se ističe po sposobnosti smanjenja "OFF" perioda i poboljšanju kvalitete života pacijenata, uz učinkovitost i na nemotoričke simptome. Terapija intestinalnim gelom levodopa/karbidopa/entakapon omogućuje postizanje sličnog terapijskog učinka uz manju dozu lijeka zbog dodatka entakapona. Supkutana pumpa foslevodopa/foskarbidopa novija je terapijska opcija koja postiže iste terapijske učinke, ali bez potrebe za invazivnom procedurom. Njezina prednost u odnosu na enteralne pumpe je u tome što ne zahtijeva invazivnu proceduru poput ugradnje sonde u probavni trakt. Odabir pacijenata za ove terapije zahtijeva detaljnu procjenu simptoma i odgovora na terapiju. Iako ove metode liječenja ne utječu na temeljni neurodegenerativni proces, ključne su u kontroli simptoma i poboljšanju kvalitete života pacijenata.

Ključne riječi: ambulantna infuzijska terapija; farmakoterapija; karbidopa; kombinacija lijekova; levodopa; Parkinsonova bolest

Abstract. Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, marked by motor and non-motor symptoms due to dopaminergic neuron loss. In the past three decades, PD prevalence has significantly increased, arousing growing interest in exploring advanced treatment methods, especially for advanced stages of the disease. The advanced stage of PD is characterized by an inadequate response to oral therapy as well as motor fluctuations and dyskinesias. In response to these challenges, invasive therapeutic options such as infusion therapies have been developed, representing a significant advance in treating advanced PD. This review covers currently available infusion therapies used in PD patients. The first infusion therapy used in PD was the apomorphine subcutaneous pump, which has been used for 30 years and effectively reduces motor fluctuations and dyskinesias. Levodopa/carbidopa intestinal gel also reduces "OFF" periods and improves patients' quality of life, with effectiveness in addressing non-motor symptoms as well. Levodopa/carbidopa/entacapone intestinal gel therapy allows for a similar therapeutic effect with a lower drug dose due to the addition of entacapone. The foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous pump is a newer therapeutic option that achieves the same therapeutic effects without the need for an invasive procedure. Its advantage over enteral pumps is that it does not require an invasive procedure, such as the placement of a tube in the digestive tract. Selecting patients for these therapies requires a detailed assessment of

***Dopisni autor:**

Mario Hero, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka,
Klinika za neurologiju
Cambierieva 17/8, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: mario.hero10@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

symptoms and response to treatment. Although these treatment methods do not affect the underlying neurodegenerative process, they are crucial in symptom management.

Keywords: carbidopa; drug combination; drug therapy; home infusion therapy; levodopa; Parkinson disease

Infuzijske terapije predstavljaju važan napredak u liječenju uznapredovane Parkinsonove bolesti. Najvažnije metode uključuju kontinuiranu supkutanu infuziju apomorfina, infuziju levodopa/karbidopa, infuziju intestinalnog gela levodopa/entakapon/karbidopa i kontinuiranu supkutanu infuziju foslevodopa/foskarbidopa. Ove terapije pomažu u kontroli motoričkih fluktuacija te na taj način poboljšavaju kvalitetu života pacijenata.

UVOD

Parkinsonova bolest (PB) kronična je progresivna neurodegenerativna bolest karakterizirana gubitkom dopaminergičkih neurona u području *pars compacta substantia nigra* uslijed odlaganja abnormalnih proteinskih agregata¹. Po učestalosti, to je druga najčešća neurodegenerativna bolest, odmah iza Alzheimerove bolesti². PB, uz motoričke, prati i niz nemotoričkih simptoma poput kognitivnih, autonomnih, poremećaja spavanja, neuropsihijatrijskih, vizualnih i osjetnih simptoma. Velik je napredak postignut u razumijevanju neuropatologije i napredovanja PB-a kroz živčani sustav, kao i molekularnih i neurofizioloških mehanizama koji su u podlozi bolesti³. Prevalencija PB-a u posljednja se tri desetljeća više nego udvostručila, čemu u prilog govori podatak da je globalna prevalencija porasla s 2,5 milijuna na 6,1 milijun u vremenskom periodu od 1990. do 2016. godine⁴. Levodopa i dalje ostaje najučinkovitija terapija u liječenju PB-a, međutim napredovanjem bolesti dolazi do smanjenja kapaciteta puferiranja dopamina te odgođenog pražnjenja želuca u sklopu podliježuće disautonomije, što dovodi do promjene bioraspodjelivosti levodope u plazmi i nepredvidivih odgovora na oralnu terapiju⁵. Posljedično tome u uznapredovanoj fazi bolesti pojavljuju se motoričke i nemotoričke fluktuacije u kojima kod pacijenata dolazi do izmjenjivanja „ON“ perioda koji je karakteriziran

dobrom kliničkom učinkovitošću lijeka i „OFF“ perioda karakteriziranog neadekvatnom kliničkom učinkovitošću lijeka⁶. Motoričke komplikacije predstavljaju primarni problem uznapredovane bolesti te imaju kompleksnu patogenezu, a svrstavaju se u diskinezije i u motorne fluktuacije koje mogu biti predvidive i nepredvidive. Uz to javljaju se i nemotoričke komplikacije, u vidu neuropsihijatrijskih simptoma i disautonomije^{4,5}. Uz spomenutu levodopu u terapiji PB-a koriste se i dopaminski agonisti, inhibitori katehol-O-metiltransferaze i inhibitori monoaminooksidaze-B kako bi se produljilo vrijeme djelovanja levodope i produžio „ON“ period⁷.

Budući da se kod pacijenata u uznapredovanoj fazi PB-a oralnom terapijom ne može više postići adekvatan klinički odgovor, kao alternativno rješenje nude se invazivne metode liječenja, poput infuzijske i kirurške terapije⁸. Smjernice Europske akademije za neurologiju / Društva za poremećaje pokreta koje su recentno objavljene, govore u prilog korištenja invazivnih metoda liječenja pacijenata u uznapredovanoj fazi PB-a s najvećom snagom dokaza za dubinsku mozgovnu stimulaciju⁹. Invazivne metode kod liječenja PB-a mogu se razvrstati u lezijske terapije, koje uključuju radiofrekventnu termokoagulaciju, radiokirurgiju gama-zračenjem i lezije vođene fokusiranim ultrazvukom pod kontrolom magnetske rezonancije, te nelezijske terapije koje su potpomognute uređajem. Istraživanja su pokazala da pacijenti koji su na terapiji potpomognutom uređajem, imaju bolju kvalitetu života za razliku od pacijenata koji nisu na takvoj terapiji. Otprilike 66 % svih pacijenata s uznapredovanim PB-om zadovoljava uvjete za primjenu terapije potpomognute uređajem, a od njih samo 62 % koristi takav oblik liječenja ili o tome razmišlja¹⁰. Trenutno dostupne terapije potpomognute uređajem uključuju: duboku moždanu stimulaciju (engl. *deep brain stimulation*; DBS), kontinuiranu supkutanu infuziju apomorfina (engl. *continuous subcutaneous apomorphine infusion*; CSAI), intestinalni gel levodopa/karbidopa (engl. *levodopa/carbidopa intestinal gel*; LCIG), intestinalni gel levodopa/entakapon/karbidopa (engl. *levodopa/entacapone/carbidopa intestinal gel*; LECIG) i kontinuiranu supkutanu infuziju foslevodopom/foskarbidopom⁴. Važno je

istaknuti da prema novim smjernicama kod pacijenata s uznapredovanim PB-om, pri odabiru terapija potpomognutih uređajem na prvom mjestu treba razmotriti DBS ako pacijent zadovoljava kriterije, a u slučaju da nije prikladan kandidat, treba razmisliti o nekoj od infuzijskih terapija⁹. U ovom preglednom radu prikazat ćemo suvremene podatke o učinkovitosti infuzijskih terapija u liječenju uznapredovanog PB-a te opisati probir pacijenata koji bi navedenom terapijom imali optimalan klinički učinak.

UZNAPREDOVANA PARKINSONOVA BOLEST

Uznepredovan PB karakterizira progresija motoričkih i nemotoričkih simptoma koji značajno smanjuju kvalitetu života, a neadekvatno se kontroliraju medikamentoznom oralnom terapijom. U uznapredovanoj fazi bolesti motorički simptomi, poput bradikinezije, tremora i rigiditeta, postaju izraženiji i manje kvalitetno reagiraju na liječenje. Diskinezije, nevoljni, nepredvidivi pokreti lica, ruku, nogu ili trupa, posljedica su dugotrajne primjene levodope te često postaju sve učestalije i teže¹¹. Odgovor na lijekove u uznapredovanim stadijima PB-a često je kompliciran fluktuacijama motoričkih simptoma. Pacijenti mogu doživjeti „ON“ periode, u kojima je lijek učinkovit u kontroli simptoma, i „OFF“ periode, u kojima se simptomi vraćaju zbog slabljenja učinka lijeka. Ove fluktuacije mogu biti nepredvidive, značajno komplicirajući liječenje bolesti¹¹. U toj fazi pacijenti manifestiraju i aksijalne simptome, tj. poteškoće s hodom i balansom uz češće padove, što povećava rizik od ozljeda. Nemotorički simptomi također se pogoršavaju, postaju češći, izraženiji, te kompleksniji, što dodatno pogoršava daljnji tijek bolesti. Napredovanjem bolesti dolazi do kognitivnog oštećenja, koje seže od blagih kognitivnih poteškoća do demencije uzrokovane PB-om. Nadalje, poremećaji spavanja, poput REM poremećaja spavanja i nesanice, postaju učestaliji i ometaju pacijenta u svakodnevnom funkcioniranju. Autonomna disfunkcija, koja dovodi do problema poput ortostatske hipotenzije, zatvora i problema s mokrenjem, također je česta u uznapredovanoj fazi bolesti. Poremećaji raspoloženja, s naglaskom na depresiju i anksioznost, postaju izraženiji, što značajno utječe na kvalitetu života.

Kod nekih pacijenata se s vremenom razvijaju halucinacije, iluzije, deluzije i epizode psihoticizma, koje su dijelom posljedice bolesti, a dijelom nuspojava lijekova^{11,12}. Dugotrajna bolest dovodi do povećane invalidnosti i ovisnosti o tuđoj njezi, što ima značajne implikacije na kvalitetu života obitelji i skrbnika. Poteškoće s gutanjem mogu dovesti do pothranjenosti i aspiracijske upale pluća. Sveukupno smanjenje pokretljivosti može dovesti do komplikacija poput dekubitusa i veće sklonosti nastanku krvnih ugrušaka¹³.

Iako je tijek PB-a pojedinačno gledano jako varijabilan, bolest neizbježno progredira u svoju uznapredovanu fazu. Kod većine pacijenata ta faza bolesti nastupa nakon desetak i više godina trajanja bolesti, međutim kod nekih i znatno ranije. Termin „uznapredovani PB“ i dalje je teško precizno definirati te je predmet brojnih rasprava, prvenstveno zbog složenih patofizioloških procesa koji uključuju dopaminergičke i nedopaminergičke puteve, koji su u podlozi same bolesti¹⁴. Također, nedostatak jedinstvenog biomarkera ili specifične dijagnostičke pretrage dodatno otežava definiranje uznapredovanog stadija bolesti¹⁵. Nadalje, nedavni koncepti nemotoričkih podtipova PB-a također pokazuje da mogu postojati različite stope progresije bolesti ovisno o podtipu, stoga nije adekvatna jedna definicija uznapredovanog PB-a koja se može univerzalno primijeniti na sve pacijente¹⁴.

Ranije klasifikacije imale su ulogu definiranja uznapredovanog PB-a na temelju nastupa motoričke invalidnosti kod pacijenata. U tu je svrhu korištena Hoehnova i Yahrenova skala koja se kreće u rasponu od stadija 0, što označava da pacijent nema znakova bolesti, do stadija 5 gdje je pacijent vezan za invalidska kolica ili krevet te ovisi o tuđoj pomoći. Međutim, zbog fokusa na posturalnu nestabilnost, navedena skala ne bilježi ni motoričke fluktuacije ni nemotoričke simptome bolesti, dva ključna elementa za razumijevanje progresije bolesti i potrebe modifikacije terapije¹⁵.

Također se u procjeni simptoma PB-a koristi i jedinstvena ljestvica za ocjenjivanje Parkinsonove bolesti (engl. *Unified Parkinsons Disease Rating Scale*; UPDRS) koja se koristi za procjenu izraženosti i progresije simptoma PB-a. UPDRS je najče-

šće korištena ljestvica u kliničkim studijama za PB i smatra se ključnim alatom u istraživanju i kliničkoj praksi. Ljestvica je sastavljena 1987. g., a dizajnirana je na način da uključi elemente iz postojećih ljestvica i pruži sveobuhvatan alat za procjenu više aspekata PB-a, uključujući motoričku invalidnost, motoričko oštećenje, mentalnu disfunkciju i raspoloženje te motoričke i nemotoričke komplikacije povezane s liječenjem¹⁶. UPDRS se sastoji od četiri dijela te unatoč širokoj upotrebi ima nekoliko važnih ograničenja. Mnogi elementi UPDRS-a oslanjaju se na subjektivnu prosudbu. Procjena simptoma poput boli ili depresije uvelike ovisi o samoprocjeni pacijenta i interpretaciji liječnika, što može dovesti do varijabilnosti u bodovanju. UPDRS je kritiziran zbog jakog naglaska na motoričke simptome, što može dovesti do podcjenjivanja nemotoričkih simptoma poput kognitivnih oštećenja ili emocionalnih problema. Simptomi PB-a mogu značajno varirati tijekom dana, stoga UPDRS možda neće u potpunosti obuhvatiti te fluktuacije jer predstavlja samo snimku u vremenu. Sveobuhvatnost ljestvice čini je dugotrajnom i složenom za ispitivanje te zahtijeva obučeno osoblje¹⁶.

U procjeni nemotoričkih simptoma bolesti upotrebljava se ljestvica nemotoričkih simptoma (engl. *The Non-Motor Symptom Scale*; NMSS) koja je ključni alat za procjenu nemotoričkih simptoma kod PB-a. Ovi simptomi, uključujući kognitivne, autonomne, poremećaje spavanja, neuropsihijatrijske, vizualne i osjetne simptome, značajno utječu na kvalitetu života pacijenata i možda neće dobro reagirati na tipične tretmane za PB kao što je levodopa. Do danas je NMSS koristilo više od 100 kliničkih studija i ispitivanja kao mjeru ishoda, pokazujući dosljedne i jake korelacije između rezultata NMSS-a i kvalitete života kod pacijenata s PB-om¹⁷.

U svrhu lakšeg određivanja i prepoznavanja uznapredovane faze PB-a, razvijeni su Delphi kriteriji koji su formirani konsenzusom između stručnjaka za poremećaje pokreta. Navedeni kriteriji na temelju motoričkih simptoma, nemotoričkih simptoma i smanjene sposobnosti svakodnevnog funkcioniranja predlažu prijelaz u uznapredovanu fazu bolesti te ujedno pomažu kliničarima pri donošenju odluke o uvođenju terapije potpomognute uređajem¹⁵.

Delphi kriteriji za uznapredovanu Parkinsonovu bolest uključuju tzv. kriterije 5-2-1. Oni sugeriraju da se kod pacijenta radi o uznapredovanom PB-u ako ispunjava najmanje jedan od sljedećih uvjeta: uzima oralnu levodopu najmanje pet puta dnevno, osjeća simptome 'OFF-a' dva ili više sati dnevno ili ima najmanje jedan sat problematične diskinezije dnevno¹⁸. Još recentnije je razvijen probirni instrument donošenja informiranih odluka za pravovremeno upravljanje PB-om (engl. *making informed decisions to aid timely management of Parkinson disease*; MANAGE-PD), koji je jednostavan alat namijenjen zdravstvenim radnicima u svrhu prepoznavanja pacijenata u uznapredovanoj fazi PB-a koji mogu imati koristi od terapija potpomognutih uređajem. Služi za sistematsku procjenu simptoma i trenutne učinkovitosti liječenja, omogućujući liječnicima da donesu informirane odluke o daljnjim terapijskim koracima. Alat pomaže u prepoznavanju pacijenata kod kojih standardna oralna terapija više nije dostatna za kontrolu simptoma te ukazuje na potrebu za razmatranjem naprednih terapijskih opcija. MANAGE-PD koristi strukturirani pristup za kategorizaciju pacijenata prema stadijima bolesti i stupnju komplikacija, što olakšava optimizaciju liječenja. Ovaj pristup pridonosi ranijem prepoznavanju potrebe za prilagodbom terapije, čime se naposljetku želi poboljšati kvaliteta života pacijenata¹⁹.

INFUZIJSKE TERAPIJE U LIJEČENJU UZNAPREDOVANOG PB-a

Terapije potpomognute uređajima postale su sastavni dio liječenja uznapredovanog PB-a, osobito kada oralni lijekovi više nisu dovoljno učinkoviti u kontroli simptoma te ne omogućuju pacijentu dovoljnu kvalitetu života. U ove terapije ubrajamo već ranije spomenutu duboku moždanu stimulaciju, kontinuiranu supkutanu infuziju apomorfina, infuziju levodopa/karbidopa, infuziju intestinalnog gela levodopa/entakapon/karbidopa i kontinuiranu supkutanu infuziju foslevodopa/foskarbidopa. Navedene terapijske opcije nude značajne prednosti u pogledu kontrole simptoma i poboljšanja kvalitete života. U ovom preglednom radu usredotočit ćemo se na uređajem potpomognute infuzijske terapije.

Kontinuirana supkutana infuzija apomorfina (CSAI)

CSAI je terapijska opcija u liječenju uznapredovanog PB-a koja se koristi dulje od 30 godina. Kao i kod drugih infuzijskih terapija, CSAI se upotrebljava kod pacijenata s izraženim motoričkim fluktuacijama kod kojih oralna terapija više nije dovoljno učinkovita. Supkutani apomorfin koristi se kao "spašavajuća" terapija za teške "OFF" periode kod PB-a, no povoljni učinci primijećeni su i kod kontinuirane infuzije apomorfina²⁰. Ova terapija omogućava stabilnu i kontinuiranu dopaminergičku stimulaciju, čime se značajno smanjuju motoričke fluktuacije. Od početka upotrebe CSAI-ja provedeno je više kliničkih studija koje su ispitivale učinkovitost terapije. Za istaknuti su tri studije koje su usporedile učinke CSAI-ja s uobičajenom medikamentoznom terapijom te su sve tri izvještale o smanjenju trajanja "OFF" perioda u usporedbi s konvencionalnim liječenjem^{6, 21, 22}. Važno je prikazati i kliničku studiju TOLEDO koja je istraživala učinkovitost CSAI-ja u kontroli motoričkih fluktuacija kod pacijenata s uznapredovanim PB-om. Ona je pokazala da CSAI značajno smanjuje trajanje "OFF" perioda i poboljšava motoričke simptome kod pacijenata s uznapredovanim PB-om. Jedan od glavnih ciljeva ispitivanja bio je potaknuti neurologe da ranije razmotre implementaciju CSAI-ja prije pojave ozbiljnih diskinezija. Premda je ispitivanje bilo relativno kratko, rezultati su bili značajni jer su potvrdili da takva terapija može biti sigurna i učinkovita opcija za poboljšanje motornih simptoma i kvalitete života kod ovih pacijenata²³. Sljedeća bitna studija, provedena od Antoninija i suradnika, pratila je učinak CSAI-ja u razdoblju od pet godina. Ova studija, za razliku od ispitivanja TOLEDO, nije uspjela statistički dokazati značajno smanjenje trajanja diskinezija kod korištenju CSAI-ja. Razlike u rezultatima mogu se objasniti značajno dužim praćenjem u Antoninijevoj studiji, što upućuje na mogućnost da su učinci CSAI-ja na diskinezije prolazni i da poboljšanja s vremenom mogu oslabjeti. Za razliku od CSAI-ja, studija je pokazala da su učinci DBS-a, s implantiranim elektrodama u suptalamičkoj jezgri, na diskinezije bili dugotrajniji i stabilniji, uz dodatno povoljan utjecaj na ostale motoričke simptome PB-a. Ovi rezultati

upućuju na to da je DBS učinkovitija opcija za dugoročnu kontrolu motoričkih simptoma i komplikacija, čime se dodatno naglašava prednost DBS-a u liječenju uznapredovane Parkinsonove bolesti²⁴.

Intestinalni gel levodopa/karbidopa (LCIG)

Terapija LCIG-om predstavlja značajan napredak u liječenju uznapredovanog PB-a. Prije dva desetljeća brojne su studije otkrile da intestinalne infuzije levodope mogu regulirati motoričke fluktuacije i diskinezije u uznapredovanom PB-u. Unatoč prepoznavanju važnosti ravnomjerne primjene levodope u sprječavanju motoričkih fluktuacija, istraživačima je nedostajao sustav za njezinu kontinuiranu vanjsku dostavu. Naknadno su Kurlan i suradnici pokazali da se intrajejunalnom primjenom levodope može postići takav učinak²⁵. Ova su otkrića postavila temelje za razvoj infuzijskih terapija za pacijente s uznapredovanim PB-om. LCIG pruža kontinuiranu dopaminergičku stimulaciju isporučivanjem kombinacije levodope i karbidope izravno u tanko crijevo putem perkutane endoskopske gastrojejunostome (PEG-J), na taj način zaobilazeći želudac te osiguravajući stabilnu apsorpciju i smanjujući fluktuacije u razinama lijeka²⁶.

Sustavan pregled literature Antoninija i suradnika sugerira da LCIG produljuje učinak levodope, u smislu smanjenja „OFF“ perioda osiguravajući stabilniju kontrolu simptoma tijekom razdoblja od najmanje dvije do pet godina. Pri postizanju smanjenja „OFF“ perioda veliku ulogu igra fleksibilnost u doziranju, što se postiže mogućnošću prilagodbe brzine protoka pumpe, davanjem jednokratnih bolus-doza te u kombinaciji s korištenjem drugih lijekova u liječenju PB-a. Smatra se da se optimizacija doze lijeka postiže unutar sedam dana, a optimalan učinak njegova djelovanja već unutar tri mjeseca od inicijacije terapije te on ostaje stabilan tijekom perioda 2 – 5 godina. Kliničke studije pokazuju da korištenjem LCIG-a u periodu od godine dana dolazi do smanjenja „OFF“ perioda za otprilike dva sata, a kod nekih i do čak četiri sata u danu, što posljedično dovodi i do produljenja „ON“ perioda. Navedene promjene u „ON/OFF“ periodima imaju značajan učinak na poboljšanje kvalitete života pacijenata²⁷.

Druga domena u kojoj terapija LCIG-om ima značajan učinak, jesu diskinezije. Kod oralne primjene levodope obično se opaža pojava diskinezija koje su vezane uz količinu doze lijeka. Međutim, kada se levodopa primjenjuje kontinuirano, kao u slučaju LCIG terapije, ovaj se efekt može prevenirati. Zanimljivo je da LCIG, čak i kada se koristi u većim dozama nego što je to slučaj s oralnom primjenom, obično dovodi do smanjenja već postojećih diskinezija. Taj učinak vjerojatno proizlazi iz njegove sposobnosti da učinkovito održava stabil-

Iako ove metode liječenja ne utječu na progresiju bolesti, one su učinkovite u upravljanju simptomima i mogu spriječiti razvoj teških komplikacija, poboljšavajući tako život pacijenata i njihovih skrbnika.

ne koncentracije levodope u plazmi²⁸. U sustavnom pregledu literature Wirdefeldt i suradnika sva su istraživanja usmjerena na procjenu motoričkih rezultata pokazala da infuzija LCIG-om pridonosi produljenju „ON“ perioda bez teških diskinezija. Uz to, zabilježeno je kod pacijenata s težim diskinezijama da su one smanjene ili ostale nepromijenjene. Ipak, prema provedenim studijama o učinku LCIG-a, više se ističe smanjenje „OFF“ perioda u odnosu na smanjenje diskinezija. Djelomično je to zbog toga što su pacijenti u pregledanim studijama na početku liječenja uglavnom imali veće probleme sa smanjenom učinkovitošću lijeka, odnosno s „OFF“ periodima, nego s diskinezijama. Osim toga, ta razlika može biti i posljedica činjenice da pacijenti često bolje prihvaćaju blage diskinezije nego blagi parkinsonizam²⁹.

Također je nekoliko studija pokazalo pozitivan utjecaj LCIG-a na nemotoričke simptome PB-a. Primjerice, globalna dugoročna studija izvijestila je o značajnim poboljšanjima u rezultatima NMSS-a kod pacijenata liječenih LCIG-om. Naime u studiji je zabilježeno značajno poboljšanje u rezultatima NMSS-a, redukcija za čak 29 % ukazuje da se specifične nemotoričke značajke mogu poboljšati optimizacijom dopaminergičke isporuke³⁰. Nakon dovršetka studije pokazano je da je najveće poboljšanje nemotoričkih simptoma bilo u kardiovaskularnoj domeni, domeni spavanja/umora,

raspoloženja/kognicije i gastrointestinalnog trakta. Važno je istaknuti da su poremećaji spavanja, koji imaju snažan utjecaj na kvalitetu života, pokazali najveće poboljšanje nakon 24 mjeseca od uvođenja terapije LCIG-om³¹.

Intestinalni gel levodopa/entakapon/karbidopa

Terapija LECIG-om novija je terapijska opcija u liječenju uznapredovanog PB-a. Inicijalno je dobila odobrenje za upotrebu u Švedskoj 2018. godine, a od tada je odobrena i u mnogim drugim europskim zemljama. Ova se infuzijska terapija također primjenjuje kroz PEG-J. Jedna od ključnih prednosti LECIG terapije jest manja veličina pumpe, što za neke pacijente može biti prednost. S druge strane, manje korisničko sučelje može predstavljati određene izazove za neke pacijente, pogotovo one starije životne dobi. Entakapon, koji je dio LECIG terapije, smanjuje periferni metabolizam levodope, što rezultira potrebom za nižom dozom lijeka da bi se postigla ista razina levodope u usporedbi s LCIG terapijom⁵.

Budući da se radi o novijoj terapijskoj opciji, dostupni su ograničeni podatci o učinkovitosti i sigurnosnom profilu LECIG-a. Kliničko ispitivanje koje su 2017. g. proveli Seneka i suradnici, imalo je za cilj usporediti farmakokinetiku levodope kada se daje kao LECIG ili kao LCIG. U ispitivanju se mjerila sustavna izloženost levodopi tijekom 14 sati s infuzijom LECIG-a u 20 % smanjenoj dozi u odnosu na uobičajenu pacijentovu dozu LCIG infuzije. U ispitivanje je bilo uključeno 11 pacijenata s uznapredovanom Parkinsonovom bolešću. Rezultati su pokazali – iako je uz LECIG korištena manja doza levodope, sistemska izloženost levodopi ostala je slična kod obiju terapijskih opcija. Zaključeno je u ovoj studiji da povećana bioraspoloživost levodope u prisutnosti entakapona znači da se niže ukupne doze levodope mogu dati s LECIG-om kako bi se postigle terapijski učinkovite koncentracije u plazmi. Bitno je i istaknuti da u ovoj studiji nisu zabilježene ozbiljne ili neočekivane nuspojave ni štetni događaji koji bi doveli do prekida ili promjene terapije, no treba napomenuti da je navedena terapija primjenjivana samo u kratkom vremenskom razdoblju i kod malog broja pacijenata³². Studija Viljeharju i suradnika pokazala je da su pacijenti kod mogućnosti odabi-

ra enteralne infuzijske terapije preferirali LECIG terapiju zbog manjeg sustava pumpe u usporedbi s LCIG terapijom, iako nije pokazana značajna prednost LECIG-a u učinkovitosti i sigurnosti. Prosječna dnevna doza levodope značajno je porasla tijekom prvih šest mjeseci, što je komparabilno kao i kod pojedinih studija LCIG-a, a nuspojave bile su slične u ovim dvjema terapijskim opcijama. Stopa ranog prekida LECIG terapije bila je relativno visoka (26 %), osobito u usporedbi s LCIG-om, gdje su stope prekida niže. Pojedini pacijenti, osobito oni s nižom tjelesnom težinom, imali su poteškoće u pronalaženju optimalne brzine infuzije, što ukazuje na potrebu za manjim inkrementima u dozi kako bi se omogućilo bolje prilagođavanje terapije. Još jedna moguća prednost LECIG-a u usporedbi s LCIG-om jest smanjena dnevna doza levodope zbog povećane bioraspoloživosti jer su veće doze levodope povezane s povećanim rizikom od polineuropatije. Predloženo je da metilacija levodope putem katekol-O-metiltransferaze povećava razinu homocisteina, što, uz ostale metabolite može pridonijeti razvoju polineuropatije. Slijedom toga, smatra se da inhibitor katekol-O-metiltransferaze, kao što je entakapon, može imati zaštitnu ulogu protiv polineuropatije³³. Trenutno se provodi međunarodna, prospektivna, opservacijska klinička studija ELEGANCE u 16 zemalja, s ciljem prikupljanja podataka iz stvarnog svijeta o učinkovitosti i sigurnosti LECIG terapije. Na temelju rezultata ove studije očekuju se ključni podatci o učinkovitosti i sigurnosnom profilu LECIG-a, koji će pomoći u optimizaciji primjene ove terapije kod pacijenata s uznapredovanim PB-om.

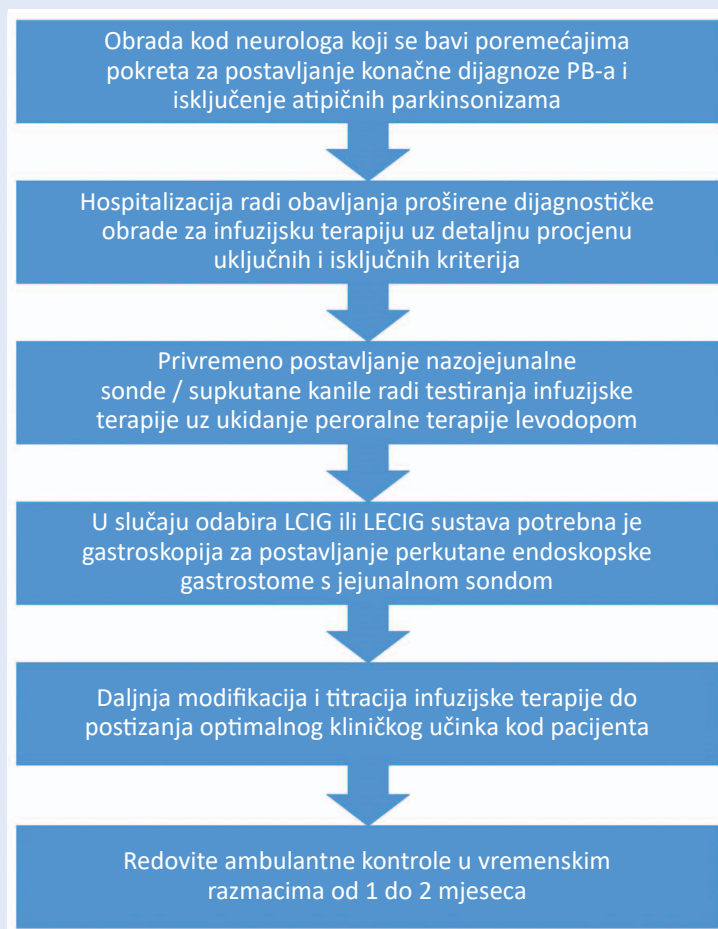
Kontinuirana supkutana infuzija foslevodopa/foskarbidopa

Posljednja infuzijska terapija koja je dostupna za liječenje pacijenata s uznapredovanim PB-om jest kontinuirana supkutana infuzija foslevodopa/foskarbidopa. Navedena infuzijska terapija predstavlja novu terapijsku opciju za pacijente s uznapredovanim PB-om koja se razlikuje po svojoj sposobnosti pružanja stabilne i kontrolirane dopaminergičke stimulacije kroz inovativan oblik vodotopivih prolijevova levodope i karbidope. Nakon supkutane primjene, foslevodopa i foskar-

bidopa prolaze brzu enzimatsku konverziju putem alkalne fosfataze u farmakološki aktivne oblike, odnosno levodopu i karbidopu. Ova brza pretvorba omogućuje učinkovitu terapijsku koncentraciju ovih spojeva s minimalnim fluktuacijama u plazmi, što je ključno za održavanje stabilnog terapijskog učinka tijekom cijelog dana³⁴. Klinička studija Aldreda i suradnika pokazala je da se kontinuiranom supkutanom terapijom foslevodopom/foskarbidopom postižu stabilne razine koncentracije lijeka u plazmi čime se osigurava dosljedna dopaminergička stimulacija. Rezultati su pokazali da je kod pacijenata terapija dovela do smanjenja broja sati provedenih u "OFF" periodu i povećanja broja sati provedenih u "ON" periodu bez problematičnih diskinezija. Takvi su učinci evidentirani već na prvoj kontroli uz dokazanu održivost tijekom cijelog trajanja studije. Zabilježeni su izrazito pozitivni rezultati u liječenju jutarnje akinezije. Na kraju studije, otprilike 50 % pacijenata prijavilo je značajna poboljšanja u ovom segmentu, što dodatno ističe učinkovitost terapije. Također je u studiji istaknuto da je poboljšana kvaliteta života pacijenata – stabilnija kontrola simptoma i smanjenje motoričkih fluktuacija³⁵. Velika je prednost ove terapije što ne zahtijeva invazivnu gastroenterološku intervenciju, poput PEG-J. Ova metoda može smanjiti rizike infekcija i drugih komplikacija povezanih s invazivnim procedurama, što je čini atraktivnom opcijom za pacijente koji traže manje invazivan pristup. Dodatna je prednost i jednostavnost i fleksibilnost u korištenju i održavanju, što omogućuje medicinskom osoblju da lako prilagodi doze ovisno o potrebama pacijenata. Iako je, općenito, ova terapija dobro podnošljiva u pacijenata, zabilježene su nuspojave poput lokalnih iritacija i infekcija na mjestu infuzije³⁴. Međutim, uz adekvatnu edukaciju pacijenata i redovite medicinske preglede ove se komplikacije mogu učinkovito minimizirati, čime se omogućava sigurnija i dugotrajnija upotreba terapije.

ODABIR PACIJENATA

Odabir idealnih pacijenata za infuziju ključan je za postizanje maksimalnog kliničkog učinka i koristi kod pacijenata s uznapredovanim PB-om. Pacijente treba pregledati i procijeniti neurolog za



Slika 1. Algoritam obrade i procjene pacijenata s PB-om za liječenje infuzijskom terapijom

poremećaje pokreta kako bi se isključile moguće druge bolesti koje sliče PB-u i odabrala najplauzibilnija metoda. Ponovno naglašavamo da bi pacijentima s uznapredovanom Parkinsonovom bolešću koji zadovoljavaju kriterije za DBS, ta terapija trebala biti prvi izbor. Ako pacijenti odbijaju DBS, razmatra se prelazak na infuzijske terapije. Ovdje prikazujemo algoritam obrade i procjene pacijenata za liječenje infuzijskom terapijom koji se provodi na Klinici za neurologiju u Kliničkom bolničkom centru Rijeka (Slika 1).

U odabiru pacijenata za SCAI ključno je razmotriti stupanj napredovanja PB-a i neadekvatnu kontrolu simptoma oralnim ili transdermalnim lijekovima. Pacijenti s određenim simptomima i kontraindikacijama, poput izražene ortostatske hipotenzije ili anamneze teške psihoze, smatraju se nepovoljnim kandidatima za SCAI. Osim toga, pacijenti s ograničenim životnim vijekom često su prikladni

za SCAI, s obzirom na to da terapija ne zahtijeva invazivne kirurške zahvate. SCAI je također prikladan za pacijente kojima DBS nije opcija zbog starije dobi ili kognitivnih poteškoća te za one s poviješću abdominalnih operacija jer LCIG zahtijeva postavljanje PEG-J-a, što može biti tehnički izazovno kod pacijenata s promijenjenom abdominalnom anatomijom. Prije primjene SCAI-ja, pacijenti prolaze apomorfinski ili levodopa-test tijekom bolničkog boravka kako bi se procijenila terapijska učinkovitost SCAI-ja. Sam početak SCAI terapije odvija se u bolničkom okruženju uz kontinuiranu podršku specijalizirane medicinske sestre koja prati pacijente tijekom cijelog razdoblja liječenja³⁶.

Smjernice za selekciju pacijenata za LCIG terapiju koje su 2008. godine objavili Dansko društvo za poremećaje pokreta i Švedsko društvo za poremećaje pokreta, navode da se LCIG preporučuje pacijentima s uznapredovanim PB-om i motoričkim komplikacijama koji unatoč optimiziranoj oralnoj ili transdermalnoj terapiji imaju teške simptome te im je potrebno napredno liječenje. Ove smjernice predlažu da se LCIG razmotri u sljedećim situacijama ili skupinama: 1) pacijenti koji imaju duge i/ili česte „OFF“ periode ili teške diskinezije unatoč optimalnom oralnom liječenju; 2) pacijenti za koje su DBS ili infuzija apomorfini kontraindicirani, neučinkoviti ili neprikladni; 3) stariji pacijenti, zato što nema dobnih ograničenja za LCIG; 4) pacijenti s teškim poremećajima spavanja unatoč oralnom liječenju kojima bi moglo koristiti 24-satno liječenje LCIG-om. Teška demencija smatrana je relativnom kontraindikacijom, dok umjerena ili blaga demencija nije²⁵. Kritičan kriterij za kandidaturu za LCIG jest pozitivan odgovor na levodopu. Novija su istraživanja pokazala da se proces odabira ne bi trebao usredotočiti samo na motoričke simptome, već također treba uzeti u obzir nemotoričke simptome. Terapija LCIG-om pokazala je poboljšanja u nemotoričkim simptomima, pridonoseći ukupnoj kvaliteti života pacijenata s PB-om²⁵. Pacijenti s atipičnim ili sekundarnim parkinsonizmom, s klinički značajnim medicinskim, psihijatrijskim ili laboratorijskim abnormalnostima i teškim kognitivnim padom obično su isključeni. Nedostatak podrške njegovatelja i nuspojave levodope također mogu predstavljati problem pri odabiru pacijenata. Preosjetljivost na levodopu ili

karbidopu i teška bolest jetre, bubrega ili srca, prethodne operacije želuca ili dvanaesnika koje su rezultirale anatomskim varijacijama, smatraju se kontraindikacijama³⁷. Ovdje navodimo tablicu s detaljnim prikazom indikacija i kontraindikacija za terapiju LCIG-om (Tablica 1)³⁸.

Što se tiče LECIG terapije, prikladni pacijenti za infuzijsku terapiju vjerojatno će biti isti kao i oni za standardnu infuziju LCIG-a, izuzevši one koji imaju poznatu intoleranciju na entakapon. Slično tome, pacijenti koji nisu prikladni za liječenje LCIG-om, vjerojatno će također biti neprikladni za LECIG, uključujući one s teškom demencijom ili aktivnom psihozom, one koji ne bi mogli rukovati pumpom i PEG-J sustavom ili one koji nemaju dobru podršku njegovatelja³⁹.

Budući da je terapija foslevodopom/foskarbidopom noviji oblik liječenja, još uvijek nedostaju podatci iz stvarnog svijeta za sve potencijalne indikacije i kontraindikacije kod odabira pacijenata. Prema Fungu i suradnicima kandidati za kontinui-

ranu supkutanu terapiju foslevodopom/foskarbidopom jesu pacijenti s PB-om koji imaju dobar odgovor na levodopu i kod kojih su prisutne motorne fluktuacije unatoč trenutnom režimu liječenja, s prosječnim dnevnim "OFF" periodima od najmanje 2,5 sata. U kliničkim ispitivanjima pacijenti su također trebali uzimati dnevnu dozu od najmanje 400 mg ekvivalenta levodope. U kliničkoj praksi ranije spomenuti alati poput MANAGE-PD ili kriteriji probira kao što je 5-2-1 mogu biti korisni za identifikaciju pacijenata koji bi mogli imati koristi od terapija potpomognutih uređajem, uključujući kontinuirane supkutane terapije foslevodopom/foskarbidopom. Opći stav za kandidate uključuje pacijente mlađe od 70 godina s dobrim odgovorom na levodopu, bez ozbiljnih kognitivnih problema i s mogućnošću samostalnog ili djelomično podržanog rukovanja uređajem. Blage halucinacije, ortostatska hipotenzija i blaga kognitivna oštećenja dopuštena su uz posebnu pozornost liječnika³⁴.

Tablica 1. Indikacije i kontraindikacije za liječenje LCIG terapijom

Pacijenti kod kojih je korist od LCIG terapije jasno dokazana
1. Pacijenti s PB-om koji dobro reagiraju na terapiju levodopom, a imaju izražene motorne fluktuacije i/ili diskinezije
2. „Off“ periodi koji nisu adekvatno kontrolirani peroralnom medikamentoznom terapijom
3. Pacijenti koji su u danu barem tri sata u „off“ periodu
Pacijenti koji bi mogli imati koristi od LCIG terapije
1. Pacijenti kod kojih su diskinezije glavni izvor problema, a ne „off“ period
2. Pacijenti koji su u „off“ periodu manje od tri sata u danu, ali ih svejedno značajno onesposobljava
3. Pacijenti s postavljenim DBS-om i refraktornim motoričkim fluktuacijama, unatoč optimiziranom programiranju dulje od godine dana
4. Pacijenti s kognitivnim oštećenjem i/ili neuropsihijatrijskim komplikacijama dopaminergičke terapije (blago kognitivno oštećenje, simptomi kontrole impulsa koji ne onesposobljavaju ili blage halucinacije)
Pacijenti kod kojih je nejasan učinak LCIG terapije
1. Pacijenti kod kojih zamrzavanje u hodu ne reagira na levodopu
2. Pacijenti s poviješću teških neuropsihijatrijskih komplikacija dopaminergičke terapije (npr. onesposobljavajući impuls poremećaja kontrole ili psihoze) pogoršani vršnom količinom levodope
Pacijenti s relativnim kontraindikacijama za liječenje LCIG-om
1. Neurološki čimbenici (npr. nedovoljno trajanje „off“ perioda kod pacijenta, nedostatak značajnog odgovora na levodopu ili kada simptomi koji reagiraju na levodopu nisu glavni izvor invaliditeta, kognitivni ili psihijatrijski problemi koji bi otežali terapiju, sekundarni parkinsonizam, tremor otporan na liječenje)
2. Socijalni čimbenici (npr. nemogućnost samostalnog upravljanja pumpom i cjevčicom/stomom ili neadekvatna pomoć partnera u skrbi, prepreke pristupu – štićenik staračkog doma)
Pacijenti s apsolutnom kontraindikacijom za liječenje LCIG-om
1. Kontraindikacije označene od Europske agencije za lijekove za terapiju LCIG-om
2. Kontraindikacija za postavljanje PEG-J cijevi (npr. sumnja na crijevnu opstrukciju, ozbiljan poremećaj koagulacije, sepsa i/ili aktivni peritonitis)

ZAKLJUČAK

Infuzijske terapije predstavljaju značajan napredak u liječenju uznapredovanog PB-a jer rješavaju ograničenja oralnih lijekova u uznapredovanom stadiju PB-a, posebice u upravljanju motoričkim fluktuacijama i diskinezijom. LCIG terapija isporukom kontinuirane infuzije levodope i karbidope izravno u tanko crijevo pokazala je izvanrednu učinkovitost u smanjenju „OFF“ perioda i posljedničnom produženju „ON“ perioda uz smanjenje diskinezija. Ovaj način primjene održava stabilnije razine levodope u plazmi, što dovodi do bolje kontrole motoričkih simptoma. Novija terapija LECIG-om predstavlja noviji terapijski pristup, uključuje entakapon s levodopom i karbidopom, pružajući inovativnu varijaciju već dokazano djelotvornoj terapiji LCIG-om. Uključivanje entakapona osmišljeno je da inhibira periferni metabolizam levodope, potencijalno dopuštajući niže ukupne doze uz održavanje učinkovite kontrole simptoma. CSAI dodatno proširuje mogućnosti terapije za pacijente, pružajući učinkovitu dopaminergičku stimulaciju bez invazivnog gastrointestinalnog zahvata, čime se također smanjuju „OFF“ periodi i poboljšava kontrola motoričkih simptoma. Supkutana infuzija foslevodopa/foskarbidopa predstavlja još jedan korak naprijed u obliku vodotopivih produgova levodope i karbidope, pružajući stabilne koncentracije levodope uz jednostavniju primjenu za pacijente koji preferiraju manje invazivne postupke.

Odabir pacijenata za infuzijske terapije zahtijeva temeljitu procjenu stadija i težine PB-a, odgovora na levodopu i spektra motoričkih i nemotoričkih simptoma. Treba uzeti u obzir sigurnosni profil, komorbiditete, način života pacijenta i njegova očekivanja od terapije jer su to ključni kriteriji za osiguravanje da terapija bude ne samo učinkovita već i usklađena sa životom pacijenta i ciljevima liječenja. Iako moramo biti svjesni da su opisane metode liječenja uznapredovane faze PB-a simptomatske i nemaju utjecaja na progresiju bolesti i podliježuće neurodegenerativne procese, pravilno i pravovremeno odabrana metoda može znatno poboljšati kvalitetu života samog pacijenta i skrbnika, ali i ono najvažnije, spriječiti razvoj terminalnih komplikacija koje mogu biti fatalne.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Rua Rafael AS, Pinto Barbosa JM, Silva Leão Rosas MJ, Lobo Almeida Garrett MC. Parkinson's Disease and development of levodopa induced motor complications: Influence of baseline features and first medical approach. *Porto Biomed J* 2016;1:136–41.
2. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA. Parkinson's Disease. In: Harris JR (ed). *Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2012;389–455.
3. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer* 2017;3:17013.
4. Prakash N, Simuni T. Infusion Therapies for Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020;20:44.
5. Van Laar T, Chaudhuri KR, Antonini A, Henriksen T, Trošt M. Infusion Therapies in the Treatment of Parkinson's Disease. *J Park Di* 2023;13:641–57.
6. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006; 5:677–87.
7. Mouchaileh N, Hughes AJ. Pharmacological management of Parkinson's disease in older people. *J Pharm Pract Res* 2020;50:445–54.
8. Antonini A, Moro E, Godeiro C, Reichmann H. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:900–8.
9. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol J et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society - European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. *Eur J Neurol* 2022;29:2580–95.
10. Fasano A, Fung VSC, Lopiano L, Elibol B, Smolentseva IG, Seppi K et al. Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients. *BMC Neurol* 2019;19:50.
11. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A et al. Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment (part 1). *Neurol Engl Ed* 2013;28:503–21.
12. Kamel WA, Al-Hashel JY. LCIG in treatment of non-motor symptoms in advanced Parkinson's disease: Review of literature. *Brain Behav* 2020;10:01757.
13. Findley LJ, Wood E, Lowin J, Roeder C, Bergman A, Schiffers M. The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. *J Med Econ* 2011;14:130–9.
14. Titova N, Martinez-Martin P, Katunina E, Chaudhuri KR. Advanced Parkinson's or "complex phase" Parkinson's disease? Re-evaluation is needed. *J Neural Transm* 2017; 124:1529–37.
15. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalkicky 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 multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin* 2018;34:2063–73.

16. Hendricks RM, Khasawneh MT. An Investigation into the Use and Meaning of Parkinson's Disease Clinical Scale Scores. *Park Dis* 2021;2021:1–7.
17. Van Wamelen DJ, Martinez-Martin P, Weintraub D, Schrag A, Antonini A, Falup-Pecurariu C et al. The Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's disease: Validation and use. *Acta Neurol Scand* 2021;143:3–12.
18. Aldred J, Anca-Herschkovitsch M, Antonini A, Bajenaru O, Bergmann L, Bourgeois P et al. Application of the '5-2-1' screening criteria in advanced Parkinson's disease: interim analysis of DUOGLOBE. *Neurodegener Dis Manag* 2020;10:309–23.
19. Antonini A, Odin P, Schmidt P, Cubillos F, Standaert DG, Henriksen T et al. Validation and clinical value of the MAN-AGE-PD tool: A clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients inadequately controlled on oral medications. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;92:59–66.
20. Gaire S, Kifle S, Bastakoti S, Paudel A, Karki K. Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 2021;13. [cited 2024 Nov 5]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/68447-continuous-subcutaneous-apomorphine-infusion-in-advanced-parkinsons-disease-a-systematic-review>.
21. Di Rosa AE, Epifanio A, Antonini A, Stocchi F, Martino G, Di Blasi L et al. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003;24:174–5.
22. Morgante L, Basile G, Epifanio A, Spina E, Antonini A, Stocchi F et al. CONTINUOUS APOMORPHINE INFUSION (CAI) AND NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ADVANCED PARKINSON'S DISEASE: A FOLLOW-UP OF TWO YEARS. *Arch Gerontol Geriatr* 2004;38:291–6.
23. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2018;17:749–59.
24. 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;258:579–85.
25. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A et al. Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment. Part II. *Neurol Engl Ed* 2013;28:558–83.
26. Pålhagen SE, Sydow O, Johansson A, Nyholm D, Holmberg B, Widner H et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: An open-label prospective observational study of effectiveness, tolerability and healthcare costs. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;29:17–23.
27. Antonini A, Odin P, Pahwa R, Aldred J, Alobaidi A, Jalundhwala YJ et al. The Long-Term Impact of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel on 'Off'-time in Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Adv Ther* 2021;38:2854–90.
28. Zhang XR, Jiang ZY, Zhang ZR, Chen HJ, Wu K, He JC et al. The Advantages of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel for Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:845–54.
29. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2016;30:381–404.
30. Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:231–5.
31. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirtošek Z et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;45:13–20.
32. Senek M, Nielsen EI, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study: Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel. *Mov Disord* 2017;32:283–6.
33. Viljajarju V, Mertsalmi T, Pauls KAM, Koivu M, Eerola-Rautio J, Udd M et al. Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel Treatment in Advanced Parkinson's Disease: A Single-Center Study of 30 Patients. *Mov Disord Clin Pract* 2024;11:159–165.
34. Fung VSC, Aldred J, Arroyo MP, Bergquist F, Boon AJW, Bouchard M et al. Continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa infusion for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease: Considerations for initiation and maintenance. *Clin Park Relat Disord* 2024;10:100239.
35. Aldred J, Freire-Alvarez E, Amelin AV, Antonini A, Bergmans B, Bergquist F et al. Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Parkinson's Disease: Safety and Efficacy Results From a 12-Month, Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study. *Neurol Ther* 2023;12:1937–58.
36. 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;11:525.
37. Siddiqui J, Aldaajani Z, Mehanna R, Changizi BK, Bhatti D, Al-Johani ZG et al. Rationale and patient selection for interventional therapies in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2018;18:811–23.
38. Burack M, Aldred J, Zadikoff C, Vanagunas A, Klos K, Bilir B et al. Implementing Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel for Parkinson Disease: Insights from US Practitioners. *Mov Disord Clin Pract* 2018;5:383–93.
39. 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.