

# Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych

Andrzej Bogucki<sup>1</sup>, Sławomir Budrewicz<sup>2</sup>, Agata Gajos<sup>1</sup>, Dariusz Koziarowski<sup>3</sup>,  
Monika Rudzińska-Bar<sup>4</sup>, Jarosław Sławek<sup>5, 6</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>3</sup>Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Neurologii Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

<sup>5</sup>Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Wydziału Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>6</sup>Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha, Podmiot Lecznicy Copernicus sp. z o.o., Gdańsk

## STRESZCZENIE

W leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) stosuje się głęboką stymulację mózgu oraz dwie terapie infuzyjne wykorzystujące stałe podawanie leku przez pompę — podskórne wlewy apomorfiny i dojelitowe wlewy lewodopy. Rekomendacje dotyczą zasad stosowania tych terapii i powstały na podstawie wyników badań kontrolowanych, metaanaliz i przeglądów systematycznych oraz ustaleń grup ekspertów.

Zaawansowaną PD najlepiej definiuje obecność fluktuacji (stany *on* i *off*), dyskinez płasawicznych szczytu dawki oraz liczba przyjmowanych dawek lewodopy. Warunkiem zastosowania głębokiej stymulacji mózgu lub jednej z terapii infuzyjnych jest nieefektywność, u pacjenta z co najmniej 5-letnim czasem trwania choroby, leczenia prowadzonego co najmniej 3 lekami lub nieskuteczność monoterapii przy udokumentowanej nietolerancji innych leków. Pacjent powinien otrzymywać co najmniej 5 dawek lewodopy dziennie. Kandydatem do terapii może być pacjent, u którego występują stany *off* o łącznym czasie trwania co najmniej 2 h, przy obecności uciążliwych dyskinez szczytu dawki trwających nie krócej niż przez 1 h w ciągu doby. Zachowana musi być dobra odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku w III cz. MDS UPDRS między stanami *off* i *on*  $\geq 33\%$ ).

W rekomendacjach przedstawiono profile pacjentów będących najlepszymi kandydatami do poszczególnych terapii, uwzględniające przede wszystkim przeciwwskazania do każdej z tych interwencji. Jeżeli stan pacjenta pozwala zakwalifikować go do więcej niż jednej z trzech omawianych terapii, to — podejmując decyzję — należy uwzględnić preferencje pacjenta.

Leczenie z zastosowaniem głębokiej stymulacji mózgu i terapii infuzyjnych powinno być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych dla pacjentów z PD.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2022; 18 (2), 61–84*

**Słowa kluczowe:** zaawansowana choroba Parkinsona, głęboka stymulacja mózgu, podskórne wlewy apomorfiny, dojelitowe wlewy lewodopy

## WPROWADZENIE

Głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) oraz terapie infuzyjne, czyli dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą (LCIG, *levodopa-*

*carbidopa intestinal gel*) oraz ciągłe podskórne wlewy apomorfiny (CSAI, *continuous subcutaneous apomorphine infusion*), to metody terapii stosowane w zaawansowanej chorobie Parkinsona

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Bogucki, Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Pomorska 251, 92–213 Łódź,  
e-mail: andrzej.bogucki@umed.lodz.pl

Copyright © 2022 Via Medica | ISSN 1734–5251 | e-ISSN 1734–9745 | DOI: 10.5603/PPN.2022.0017

(PD, *Parkinson's disease*), gdy prowadzone w sposób optymalny leczenie doustne staje się nieskuteczne.

W roku 2014 opublikowano dokument zatytułowany „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych” [1]. Przedstawiono w nim zalecenia dotyczące kwalifikowania pacjentów do DBS i terapii infuzyjnych uwzględniające wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych.

Rekomendacje opracowano i opublikowano, zanim terapie infuzyjne zostały w Polsce objęte refundacją, dostępne były już natomiast zabiegi wszczepienia systemów DBS. Określenie zasad kwalifikacji pacjentów z zaawansowaną PD do tych metod leczenia stanowiło element zabiegów środowiska neurologów o finansowanie terapii infuzyjnych w Polsce. Terapie infuzyjne postrzegano jako bardzo kosztowne i to spowodowało, że w rekomendacjach z 2014 roku przyjęto bardzo restrykcyjne kryteria włączenia pacjentów do leczenia. Za takie należy uznać przede wszystkim:

- przyjęcie zasady, zgodnie z którą u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań do DBS ta metoda leczenia powinna być stosowana w pierwszej kolejności;
- przyjęcie jako warunku dłuższego niż 4 h łącznego czasu dziennego stanów *off* i/lub *on* z uciążliwymi dyskinezami, przy optymalnej terapii lekami doustnymi.

W niniejszej wersji rekomendacji PTChPiZR uwzględniono aktualne dane dotyczące DBS i terapii infuzyjnych, ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Są to wyniki badań kontrolowanych, metaanaliz i przeglądów systematycznych, ale również ustalenia grup ekspertów. Umożliwiły one opracowanie profili pacjentów będących najlepszymi kandydatami do określonej terapii uwzględniające przede wszystkim przeciwwskazania do każdej z tych interwencji.

### **ZAAWANSOWANA CHOROBA PARKINSONA**

Chorobie Parkinsona ma zróżnicowany przebieg. Nie jest łatwo przewidzieć na początku, czy będzie on wolny czy szybki, chociaż na podstawie długo-

letnich obserwacji chorych określono specyficzne fenotypy, na podstawie których można podejmować takie próby [2, 3]. Fenotyp z dominującym na początku drżeniem ma według tych ustaleń łagodniejszy przebieg, a otępienie rozwija się u tych pacjentów później. Natomiast u chorych z dominującymi od początku bradykinezją, sztywnością i zaburzeniami chodu szybciej ujawniają się powikłania ruchowe i dyskinezy oraz wcześniej rozwijają się zaburzenia poznawcze.

Stworzenie powszechnie akceptowanej, szerokiej definicji zaawansowanego stanu PD jest zadaniem niezwykle trudnym właśnie ze względu na bardzo indywidualny profil objawów i przebieg choroby [4]. Niektórzy autorzy proponują, aby nazywać ją raczej złożoną PD. Pozostaje niejasne, czy końcem etapu wczesnego choroby jest pojawienie się fluktuacji ruchowych i dyskinez czy nasilenie zaburzeń równowagi (stadium III wg Skali Hoehn-Yahra), a może nasilenie objawów pozaruchowych (dysautonomii, zaburzeń neuropsychiatrycznych)? Stosowana do klasyfikacji objawów choroby Skala Hoehn-Yahra powstała przed erą lewodopy i innych stosowanych obecnie leków. Autorzy klasyfikacji nie mogli zatem uwzględnić wpływu leków na przebieg choroby (np. pojawienia się fluktuacji czy dyskinez). Również skala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), nawet jeśli wyodrębni się z niej tylko część III (ruchową), nie oddaje w jasny sposób stanu niepełnosprawności pacjenta w kontekście podejmowanych decyzji terapeutycznych. A definicje powinny mieć charakter operacyjny, ułatwiający wybór odpowiedniej metody leczenia [5].

W 2017 roku Titova i wsp. [6] zebrali osiem prac publikowanych między 2005 a 2017 rokiem, w których różne grupy autorów próbowały zdefiniować zaawansowaną PD. W kryteriach przyjętych przy tworzeniu tych definicji przyjmowano za kluczowe następujące elementy: czas trwania choroby (np. > 15, 20, a nawet 25 lat), obecność specyficznych objawów uznanych za markery zaawansowania choroby (np. znaczne nasilenie objawów pozaruchowych czy też kombinacje różnych objawów, takich jak halucynacje, otępienie, psychoza, zaburzenia snu, fluktuacje objawów pozaruchowych).

wych, upadki i dysfagia, a także wielkość dawek przyjmowanych leków). Wszystkie te elementy z praktycznego punktu widzenia wydają się jednak mało przydatne. Na przykład czas trwania choroby doprowadzający do stadium zaawansowania jest bardzo zróżnicowany. Niektórzy pacjenci osiągają poziom nasilenia fluktuacji i uciążliwych dyskinez płasawicznych szczytu dawki już przy małych dawkach leków dopaminergicznych, po 5–6 latach trwania choroby [7].

Kryteria zaawansowanej PD powinny stanowić narzędzie wykorzystywane w procesie kwalifikacji chorych do terapii przeznaczonych dla tej grupy pacjentów. Odin i wsp. [8] dokonali analizy ustrukturyzowanego kwestionariusza, będącego próbą zdefiniowania zaawansowanej PD. Rozesłano go do 103 ekspertów z 13 krajów, a następnie na tej podstawie 13 specjalistów w zakresie zaburzeń ruchowych określiło kryteria rozpoznania zaawansowanej PD. Skupiono się w nich (odmiennie niż w przypadku innych opracowań eksperckich) na objawach ruchowych i odpowiedzi na dotychczas stosowane leczenie. Za klinicznie istotny, zwrotny moment w przebiegu choroby uznano obecność fluktuacji ruchowych (uciążliwych stanów *off*) o znacznym nasileniu, które łącznie trwają 1–2 h dziennie, a chory wymaga podawania lewodopy więcej niż 5 razy dziennie. Jednocześnie fluktuacje i dyskinezy mimo optymalizacji terapii nie ustępują.

Optymalizacja terapii polega na stosowaniu leków w skutecznych dawkach przy jednoczesnym niewystępowaniu istotnych działań niepożądanych. Brak efektywności terapii doustnej może wynikać z osiągnięcia górnego pułapu tak zwanego okna terapeutycznego i występowania dyskinez szczytu dawki przy każdej próbie zwiększenia dawek. Nieskuteczne może być też częstsze podawanie mniejszych dawek lewodopy, zamiana części dawki lewodopy na agonistę dopaminowego o przedłużonym uwalnianiu oraz stosowanie leków antydyskinetycznych, takich jak amantadyna. Miarą nieskuteczności mogą być także istotne działania niepożądane towarzyszące terapii.

Te uproszczone kryteria nie definiują w sposób ilościowy nasilenia objawów w stanie *off* ani ich wpływu na stan funkcjonalny pacjenta. Według

Antoniniego i wsp. [9] elementy kluczowe dla oceny stanu funkcjonalnego pacjenta to: powtarzające się — mimo optymalnego leczenia — upadki, umiarkowane zaburzenia w przemieszczaniu się, konieczność okresowego korzystania z pomocy przy codziennych czynnościach życiowych (ADL, *activities of daily living*) oraz ograniczenie zdolności wykonywania złożonych czynności ruchowych przez większość czasu.

Autorzy badania [10] przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii zapytali 265 chorych w stadium zaawansowanym PD o trzy najbardziej uciążliwe objawy. Najczęściej (28,3%) pacjenci wymieniali nieprzewidywalną odpowiedź na leki, zaburzenia nastroju (28,3%), a w następnej kolejności ślinotok, zaburzenia snu i drżenie. Na pierwszym miejscu znalazły się zatem objawy motoryczne, a na kolejnym depresja jako najczęstszy objaw pozaruchowy. Włączenie objawów pozaruchowych do definicji zaawansowanej PD w kontekście DBS, LCIG i CSAI jest jednak mało przydatne ze względu na znacznie zróżnicowane występowanie tych objawów. Czy tak samo istotna jest obecność zaburzeń psychotycznych lub depresji (w tym zakresie można uzyskać poprawę odstawiając leki, które je wywołały lub włączając terapię lekami przeciwpsychotycznymi i przeciwdepresyjnymi), jak ciężkiej dysautonomii czy otępienia? Wiedza na temat skuteczności DBS, LCIG i CSAI w odniesieniu do objawów pozaruchowych jest bardzo ograniczona. To raczej wybór terapii będzie zależał od profilu stwierdzanych u pacjenta objawów pozaruchowych (np. otępienie uniemożliwi zakwalifikowanie chorego do DBS). Dlatego z praktycznego punktu widzenia to objawy motoryczne i odpowiedź na leczenie doustne w tym zakresie powinny definiować stan zaawansowania PD. Jest to, jak widać, ogólnie zgodne również z odczuciami pacjentów.

Objawy pozaruchowe stanowią jednak istotny element obrazu zaawansowanej PD i mogą niekiedy w większym stopniu niż objawy ruchowe decydować o obniżeniu jakości życia chorego. Mogą one również fluktuować podobnie jak objawy motoryczne (tzw. pozaruchowe stany *off*). Opisywano stany dysforii, napadowego lęku, obniżenia nastroju, niepokoju, bólu w klatce piersiowej czy

jamie brzusznej, uczucie duszności, bólu, napaadowego pocenia się, dysestezji, objawów zespołu niespokojnych nóg w okresach gorszego lub braku działania leków dopaminergicznych. Niektórzy eksperci proponują uzupełnienie spektrum obrazu stanów *off* właśnie o objawy pozaruchowe [11].

Wydaje się, że — zwłaszcza w kontekście wskazań do stosowania DBS, LCIG i CSAI — zaawansowaną PD najlepiej definiuje obecność fluktuacji (stany *on* i *off*), dyskinez płasawicznych szczytu dawki oraz liczba przyjmowanych dawek lewodopy.

### GLEBOKA STYMULACJA MÓZGU

Głęboką stymulację mózgu wprowadzili do praktyki klinicznej w 1987 roku Benabid i Pollak. Pierwszym celem było jądro brzuszne pośrednie wzgórze (VIM, *ventral intermediate nucleus*) stymulowane u chorego z drżeniem, następnym — jądro niskowzgórzowe (STN, *subthalamic nucleus*), do którego implantowano elektrodę w celu prowadzenia terapii objawów zaawansowanej PD [12]. W 2001 roku opublikowano przełomowe ogólnoświatowe, wieloośrodkowe, prospektywne, przeprowadzone przez *Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group* metodą podwójnie ślepej próby badanie [13] w grupie pacjentów z zaawansowaną PD. Elektrody implantowano do STN (96 pacjentów) lub części wewnętrznej gałki bladej (GPI, *globus pallidus internus*) (38 pacjentów). Trzy miesiące po implantacji DBS stymulacja STN wiązała się z medianą poprawy wyniku w III części UPDRS (w porównaniu z brakiem stymulacji) wynoszącą 49%, a stymulacja GPI — z 37-procentową medianą poprawy ( $p < 0,001$  dla obu porównań). Między wizytą przedoperacyjną i kontrolą po 6 miesiącach odsetek czasu w ciągu dnia, w którym pacjenci byli w stanie *on* bez dyskinez, zwiększył się z 27% do 74% ( $p < 0,001$ ) przy stymulacji STN i z 28% do 64% ( $p < 0,001$ ) w przypadku stymulacji GPI.

Opublikowaną w 2006 roku metaanalizą [14] objęto 22 badania, spośród których większość spełniała kryteria badań klasy IV. Dane pochodziły z 37 kohort obejmujących 921 pacjentów leczonych z zastosowaniem STN-DBS. Obniżenie bezwzględnych wyników w częściach II i III skali

po implantacji systemu, przy włączonym DBS i bez leków, w porównaniu z przedoperacyjnym stanem *off*, wynosiło odpowiednio 13,35% i 27,55%. Średnia redukcja ekwiwalentu lewodopy przy STN DBS wyniosła 55,9%, czas trwania stanów *off* w ciągu doby uległ skróceniu o 68,2%, natomiast średnia poprawa jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza PDQ-39 wyniosła 34,5%. Poprawa wyniku w III części UPDRS była znacznie większa, gdy jej wyniki wyjściowe były wyższe, czas trwania choroby dłuższy, a wyjściowa odpowiedź na lewodopę lepsza. Najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym związanym z zabiegiem był krwotok śródczaszkowy (3,9% pacjentów). Odnotowano 1 samobójstwo i 7 prób samobójczych (w 4 badaniach).

Wyższe ryzyko samobójstwa i próby samobójczej u pacjentów leczonych z zastosowaniem DBS potwierdzono w wynikach międzynarodowego, wieloośrodkowego, retrospektywnego badania kliniczno-kontrolnego [15], do którego włączono 5311 pacjentów. W tym materiale odsetek samobójstw dokonanych wyniósł 0,45% (24/5311), a odsetek prób samobójczych — 0,90% (48/5311). Średni czas od implantacji systemu dla wszystkich zdarzeń wyniósł 17,8 miesiąca (zakres: samobójstwa dokonane 1–48 mies.; próby samobójcze 0,25–100 mies.). Wskaźnik samobójstw w pierwszym roku pooperacyjnym wyniósł 0,26%/rok (263/100 tys./rok) i był znacznie wyższy niż wskaźniki dla populacji poszczególnych krajów dopasowane pod względem wieku i płci. Nadwyżka liczby zgonów wyniosła 13 w pierwszym roku i 1 w czwartym roku po implantacji DBS. W 2013 roku Weintraub i wsp., na podstawie własnych wyników badań [16] oraz obserwacji innych autorów [15, 17, 18], powiązali zwiększone ryzyko wystąpienia próby samobójczej ze znacznym (25–75%) i zbyt szybkim zmniejszaniem dawki leków dopaminergicznych po implantacji DBS.

Przed przeprowadzeniem randomizowanych badań kontrolowanych (RCT, *randomized controlled trial*) istniało przekonanie, że stymulacja STN jest bardziej skuteczna niż stymulacja GPI. W wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym [19] wykazano, że nie ma istotnej różnicy między

GPI i STN w odniesieniu do objawów ruchowych. Do badania włączono 35 pacjentów z STN-DBS i 16 z GPI-DBS, których poddano ocenie po 5–6 latach od implantacji systemu. Zarówno STN-DBS jak i GPI-DBS istotnie — w porównaniu z brakiem stymulacji — redukowały nasilenie objawów ruchowych oceniane w III części UPDRS: STN-DBS o 45,4% ( $p < 0,0001$ ), GPI-STN o 20,0% ( $p = 0,008$ ). W części otwartej obie grupy pacjentów wykazywały istotną poprawę w III części UPDRS w porównaniu ze stanem sprzed operacji: STN-DBS o 50,5% ( $p < 0,001$ ), GPI-STN o 35,6% ( $p < 0,002$ ) oraz w zakresie dyskinez i ADL. Dawki leków przeciwparkinsonowskich istotnie zmniejszono tylko w grupie STN-DBS. Zdarzenia niepożądane występowały częściej w tej grupie. Wyniki te potwierdziły długoterminową skuteczność STN-DBS i GPI-DBS w leczeniu objawów zaawansowanej PD. Chociaż celów chirurgicznych nie poddano randomizacji, to była zauważalna tendencja do lepszego efektu w zakresie objawów motorycznych w grupie STN-DBS i mniejszej liczby zdarzeń niepożądanych w grupie GPI-DBS.

Porównywalną skuteczność GPI-DBS i STN-DBS w odniesieniu do objawów motorycznych wykazano w kolejnej metaanalizie [20] obejmującej 98 badań i 2186 pacjentów. Natomiast jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ-39 ulegała poprawie w większym stopniu w wyniku GPI-DBS niż STN-DBS. W pięciu badaniach potwierdzono, że w przypadku STN-DBS możliwa była większa redukcja dawek leków dopaminergicznych niż w grupie pacjentów z GPI-DBS.

Podobną skuteczność STN-DBS i GPI-DBS w odniesieniu do dyskinez, mimo preferowanej przez część ośrodków GPI-STN, wykazano w metaanalizie Zhang i wsp. [21] uwzględniającej dziesięć RCT obejmujących łącznie 857 pacjentów. Uwzględniono wyniki III części UPDRS uzyskane w stanach *on* i *off*. Wyniki dotyczące dyskinez i ADL w stanie *on* wykazały istotne różnice na korzyść stymulacji GPI. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy między grupami w zakresie ADL w stanie *off*. Zmniejszenie równoważnej dobowej dawki lewodopy (LEDD, *levodopa equivalent daily dose*) było istotnie większe u pacjentów z STN-DBS.

W odniesieniu do drżenia wybór między STN-DBS a GPI-DBS zależy od indywidualnych elementów obrazu klinicznego (odpowiedź na leczenie farmakologiczne, objawy pozaruchowe) [22, 23]. W przedłużonym badaniu kontrolowanym [24], obejmującym 38 pacjentów z ośmiu ośrodków, wykazano skuteczną kontrolę drżenia w ciągu 6 lat terapii VIM-DBS. Nasilenie sztywności kończyn i bradykinezy pozostawało stabilne. Natomiast narosły objawy osiowe (zaburzenia mowy i chodu oraz niestabilność postawy). Odnotowanej po pierwszym roku poprawy w zakresie ADL nie obserwowano po 6 latach, natomiast wielkość dawek leków dopaminergicznych oraz fluktuacje i dyskinezy nie zmieniły się.

Objawy niepożądane DBS wiążą się z zabiegiem chirurgicznym, systemem do stymulacji oraz samą neurostymulacją. Te ostatnie są odwracalne i ustępują po zmianie parametrów. Według obszernego przeglądu Zrinzo i wsp. [25] główne ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym stanowił krwotok śródczaszkowy, którego ogólna częstość wynosiła 5,0%. Krwotok objawowy pojawiał się u 2,1% pacjentów. Do trwałego deficytu neurologicznego lub zgonu doszło u 1,1% pacjentów. Do najczęstszych powikłań związanych z systemem do stymulacji zaliczono infekcje, migrację lub nieprawidłowe umiejscowienie elektrod, martwice skóry, złamanie przewodów oraz nieprawidłowe działanie stymulatora. Odsetek tych powikłań wahał się od 4,3% do 17,8% w różnych badaniach. Działania niepożądane związane ze stymulacją obejmowały skurcze mięśni, dyzartrię, drżenie, dyskinezy i ból głowy [26].

Od czasu publikacji Defer i wsp. [27] przyjęto, że zalecany minimalny czas trwania PD niezbędny do kwalifikacji pacjenta do terapii DBS to 5 lat. Kryterium to stosuje się, aby wykluczyć przypadki parkinsonizmu atypowego. Koncepcję niezbędnego do pozytywnej kwalifikacji 5-letniego czasu trwania choroby zakwestionowano na podstawie wyników dużego RCT (EARLY-STIM) opublikowanego w 2013 roku [28], służącego porównaniu efektywności STN-DBS i terapii zachowawczej. Pacjenci włączeni do badania byli stosunkowo młodzi (średni wiek wynosił 52 lata), z krótkim

czasem trwania choroby (średnio 7,3 roku) oraz równym bądź krótszym niż 4 lata czasem występowania fluktuacji i/lub dyskinez. Wyniki EARLY-STIM spowodowały zmianę koncepcyjną dotyczącą miejsca DBS w terapii PD, która polegała na odejściu od traktowania jej jako ostatniej opcji terapeutycznej zastrzeżonej dla zaawansowanego stadium choroby i wcześniejszego zastosowania DBS w przypadku wcześniejszego ujawnienia się powikłań ruchowych. Dowody skuteczności (klasy I) dostarczone przez badanie EARLY-STM skłoniły amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do rozszerzenia wskazania do DBS na pacjentów z 4-letnim czasem trwania PD w przypadku utrzymywania się przez co najmniej 4 miesiące niepoddających się kontroli powikłań ruchowych [29]. W tym badaniu oraz wielu innych wykazano, że sam wiek nie jest istotnym predyktorem poprawy w odniesieniu do dyskinez i sprawności motorycznej ocenianej w stanie *off* za pomocą III części UPDRS, którą uzyskuje się zarówno u młodszych, jak i starszych pacjentów z PD [28, 30]. Młodszy wiek rozpoczęcia terapii z zastosowaniem STN-DBS istotnie wpływa na przewidywalność poprawy w zakresie objawów ruchowych. W przypadku pacjentów starszych ( $\geq 70$  rż.) pojawiają się obawy, że narastanie osiowych objawów motorycznych i dołączające się otępienie mogą uniemożliwić uzyskanie poprawy w zakresie ADL.

Objawy osiowe, tj. zaburzenia chodu, zamrożenie chodu (FoG, *freezing of gait*), niestabilność i nieprawidłowa postawa oraz zaburzenia mowy, często nie poddają się leczeniu dopaminergicznemu lub wykazują niejednorodny wzorzec odpowiedzi na lewodopę, natomiast skuteczność terapii DBS pozostaje kontrowersyjna. W metaanalizie opublikowanej w 2004 roku dowiedziono, że po roku od implantacji STN-DBS lub GPi-DBS może się utrzymywać poprawa w zakresie chodu i równowagi, jednakże efekt jest zbliżony do uzyskanego przedoperacyjnym działaniem leków dopaminergicznych [31]. W otwartych, wieloletnich badaniach obserwacyjnych [32, 33] wykazano, że odnotowany w pierwszych latach pozytywny wpływ stymulacji STN na objawy osiowe

utrzymuje się znacznie krócej niż dobra kontrola objawów w zakresie kończyn. Nie jest jasne, czy zwiększone ryzyko upadków dotyczy szkodliwego wpływu DBS *per se*, przejściowego okresu dostosowywania parametrów DBS i modyfikacji dawek leków po zabiegu chirurgicznym, czy też wynika ze zwiększonej mobilności pacjentów, u których już wcześniej występowały zaburzenia postawy [34]. Korzystny wpływ STN-DBS na chód i stabilność postawy może ulegać wyczerpaniu wraz z naturalną progresją choroby. Poprawa lub pogorszenie w zakresie zaburzeń mowy, postawy i chodu w wyniku zastosowania DBS zależą między innymi od czasu trwania choroby, rodzaju objawu osiowego, odpowiedzi na leki dopaminergiczne, stymulowanej struktury, umiejscowienia aktywnego kontaktu elektrody i parametrów stymulacji [35]. Obecność objawów osiowych opornych na lewodopę uważa się za względne przeciwwskazanie do DBS [9].

Podsumowując, w ostatnich 30 latach DBS stała się jedną z najskuteczniejszych metod leczenia PD. Warunkami osiągnięcia satysfakcjonującego efektu terapeutycznego są właściwa kwalifikacja i kompetentne prowadzenie pacjentów. W analizach porównawczych wykazano porównywalną skuteczność stymulacji STN i GPi — najczęściej wybieranych celów w PD. W praktyce klinicznej STN-DBS stanowi opcję wybieraną częściej niż GPi-DBS. Chociaż według niektórych badaczy GPi-DBS cechuje lepsze (niż STN-DBS) działanie antydyskinezyczne, to może się wiązać z mniejszą liczbą działań niepożądanych, takich jak zmniejszona fluencja słowna, dysfagia czy zaburzenia chodu. Z drugiej strony GPi-DBS charakteryzuje niższy potencjał redukcji dawek leków dopaminergicznych i większe zużycie baterii stymulatora w celu osiągnięcia korzystnych wyników. W przypadku STN-DBS redukcja dyskinez wiąże się ze zmniejszeniem dawki leków dopaminergicznych, natomiast GPi-DBS — z samą neurostymulacją.

#### DOJELITOWE WLEWY LEWODOPY Z KARBIDOPĄ

Lewodopa pozostaje „złotym standardem” w leczeniu PD. Postęp choroby spowodowany progresją procesu neurodegeneracyjnego oraz zaburzenia gastroenterologiczne — w tym opóźnione

opróżnienie żołądka i zaburzona perystaltyka jelit — wpływają niekorzystnie na farmakokinetykę lewodopy [36, 37]. Ta wiedza stała u podstawy prac nad nowymi metodami podawania klasycznego leku, jakim jest lewodopa, tak aby uzyskać bardziej stabilne stężenia lewodopy w osoczu niż przy stosowaniu jej postaci doustnych [38, 39].

Stosowanie LCIG wymaga założenia przezskórnej gastrostomii (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*) z cewnikiem sięgającym do pierwszego odcinka jelita. Lek jest podawany przez pompę w dawce ustalonej przez lekarza lub wykwalifikowaną pielęgniarkę. Istnieje możliwość samodzielnego modyfikowania dawki przez pacjenta w ograniczonym zakresie. Niezbędna jest codzienna pomoc opiekuna.

Wyniki pierwszego małego randomizowanego, kontrolowanego placebo, krzyżowego badania służącego ocenie efektywności wlewu LCIG opublikowali w 1993 roku Kurth i wsp. [40]. W wyniku infuzji 7 pacjentów doświadczyło wydłużenia czasu funkcjonowania w stanie *on* i zmniejszonej liczby epizodów *off*, u 2 pacjentów wystąpiło pogorszenie, a 1 nie odniósł żadnej korzyści. U wszystkich 10 pacjentów stwierdzono znacznie bardziej stabilne wartości lewodopy w osoczu.

Nyholm i wsp. [38] w randomizowanym badaniu krzyżowym (12 pacjentów) porównali farmakokinetykę lewodopy i 3-O-metylodopy u pacjentów z zaawansowaną PD po podaniu lewodopy w postaci doustnego preparatu o przedłużonym uwalnianiu oraz po wlewie LCIG. Średni międzyosobniczy współczynnik zmienności stężeń lewodopy w osoczu podczas stosowania preparatu doustnego i wlewu LCIG wynosił odpowiednio 34% i 14% ( $p < 0,01$ ).

W kolejnym badaniu Nyholma i wsp. [41] porównano fluktuacje ruchowe i jakość życia u 24 pacjentów z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami, którzy otrzymywali w czasie dnia LCIG jako monoterapię lub indywidualnie zoptymalizowane terapie konwencjonalne. Mediana procentowa ocen w stanie *on* została zwiększona z 81% do 100% w wyniku terapii infuzyjnej ( $p < 0,01$ ). Poprawie tej towarzyszyło skrócenie czasu trwania stanów *off* ( $p < 0,01$ ) przy braku nasilenia dyskinez. Mediana

wyniku UPDRS uległa obniżeniu się z 53 do 35 punktów ( $p < 0,05$ ). Wyniki w skalach PDQ-39 i *Health And Quality Of Life Outcomes* (HRQoL) wykazały poprawę jakości życia ( $p < 0,01$ ). Zdarzenia niepożądane były podobne dla obu metod leczenia.

Jednak dopiero w opublikowanym w 2014 roku badaniu przeprowadzonym według formuły *double-blind, double-dummy*, służącym porównaniu skuteczności wlewów LCIG i preparatów doustnych lewodopy podawanych przez 12 tygodni, dowiedziono w pełni skuteczności terapii infuzyjnej [42]. Wlew LCIG pozwolił uzyskać statystycznie istotne skrócenie średniego czasu trwania stanu *off* (4,04 vs. 2,14 h), a ponadto istotnie się wydłużył czas stanów *on* bez uciążliwych dyskinez (4,11 vs. 2,24 h). U 95% pacjentów otrzymujących wlewy LCIG wystąpiły zdarzenia niepożądane (gastroenterologiczne), w tym u 14% poważne, natomiast w grupie leczonej preparatem doustnym było to odpowiednio 100% i 21%.

Dostępna jest metaanaliza dwóch randomizowanych i jednego badania z jedną grupą dotycząca wpływu terapii na stopień zaawansowania choroby oceniany w skali Hoehn-Yahra [43]. Stan 3 chorych uwzględnionych w analizie pogorszył się, 20 nie uległ zmianie, natomiast 15 poprawił się. Brakuje metaanaliz wszystkich dostępnych badań randomizowanych i/lub otwartych. Metaanaliza opublikowana przez Nijhuisa i wsp. w 2021 roku [44] dotyczy wszystkich trzech terapii zaawansowanych i uwzględnia jedno randomizowane badanie z LCIG.

Badania otwarte, postmarketingowe i rejestry dostarczają wielu cennych informacji. Takiej oceny w systematycznym przeglądzie podjęli się Tsunemi i wsp. [45].

W analizie jednego z największych rejestrów pacjentów leczonych LCIG, w którym do badania włączono 375 osób (ukończyło je 258 chorych), potwierdzono skuteczność metody, ale i uzyskano nowe dane. W badaniu GLORIA wykazano skrócenie czasu *off* rzędu 4,1 h [46]. Wszystkie ważne badania otwarte wskazują na rozpiętość w zakresie skrócenia czasu *off* na poziomie od 3,8 h do 4,9 h [46–52]. Wydłużenie czasu *on* bez uciążliwych dyskinez waha się między 4,0 h a 6,8 h [45].

W większości badań otwartych uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Tsunemi i wsp. wykazano istotną poprawę w zakresie jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza PDQ-39 [45]. Ostateczne wyniki dużych badań rejestrowych i badań otwartych przeprowadzonych z zastosowaniem *Non-Motor Symptoms Scale* (NMSS) potwierdzają także, że wlewy LCIG łagodzą wiele objawów pozaruchowych. W analizie *post hoc* 24-miesięcznego rejestru GLORIA mediana zmiany całkowitego wyniku w NMSS dla całej populacji była dodatnio skorelowana z wyjściowym wynikiem w tej skali [53]. W badaniu GREENFIELD wykazano statystycznie istotną poprawę wyników kwestionariusza zaburzeń impulsywnych (QUIP-RS, *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease — Rating Scale*) [51].

Zintegrowana analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z czterech prospektywnych wielośrodkowych badań klinicznych dowiodła, że do przerwania leczenia wlewami LCIG w następstwie zdarzeń niepożądanych doszło u 17% z 412 pacjentów uczestniczących w badaniach otwartych [54]. Zdarzenia niepożądane procedury/urządzenia wystąpiły u 76% pacjentów, a poważne zdarzenia niepożądane u 17% leczonych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożdanymi i poważnymi zdarzeniami niepożdanymi były powikłania związane z instalacją PEG (odpowiednio 41% i 8%) oraz ból brzucha (odpowiednio 36% i 4%). Zdarzenia niepożądane niezwiązane z zabiegiem/urządzeniem wystąpiły u 92%, przy czym najczęściej zgłaszanymi były bezsenność (23%) i upadki (23%). U 42% pacjentów wystąpiły mniej poważne zdarzenia niepożądane. W całej grupie zmarło 8,3% pacjentów, z czego 0,5% zgonów uznano za „prawdopodobnie związane” z metodą leczenia [54].

Typowe powikłania wynikające z terapii lewodopą i postępem choroby, takie jak splatanie, objawy psychotyczne, upadki czy dyskinezy są opisywane w większości badań [45]. Coraz więcej danych wskazuje na występowanie polineuropatii oraz możliwość utraty masy ciała u osób leczonych wlewami LCIG [45]. Jugel i wsp. [55]

wykazali badaniem neurograficznym bardziej nasilone nieprawidłowości u 15 pacjentów, którzy otrzymywali LCIG średnio przez  $736 \pm 420$  dni, w stosunku do grupy kontrolnej, która otrzymywała konwencjonalne leczenie doustne. Nasilenie zmian neuropatycznych korelowało z utratą masy ciała od czasu inicjacji terapii i dawką lewodopy. W kolejnej długoterminowej prospektywnej ocenie 33 pacjentów leczonych LCIG wykazano, że wyższe równoważne dawki lewodopy, jak również poziomy homocysteiny były stwierdzone u pacjentów z przewlekłą neuropatią obwodową [56]. Obserwowano, że suplementacja witaminą B1/B12 doprowadziła do poprawy klinicznej.

W ostatnim czasie dyskusji poddano problem stosowania leczenia wspomagającego oraz przedłużonej terapii systemem infuzyjnym. W badaniach klinicznych przyjmuje się założenie, że lewodopa we wlewie dojelitowym jest stosowana jako monoterapia i jest podawana z przerwą nocną. Zazwyczaj w codziennej praktyce przyjęto taki sposób postępowania. Wartość wyników badań nad 24-godziną infuzją LCIG są ograniczone przez małą liczebność grup i otwarty charakter badań, co może utrudniać przełożenie ich na praktykę kliniczną [57–61].

Wnioski płynące z pracy Thakkar i wsp. [62] wskazują, że pacjenci mogą odnieść korzyści z 24-godzinnego wlewu, gdy potrzebne jest zmniejszenie nasilenia objawów nocnych i poprawa jakości snu. Należy jednak monitorować pacjentów pod względem objawów psychotycznych, zmiany masy ciała oraz wahania poziomu witamin B6/B12, kwasu foliowego i homocysteiny w osoczu.

Chociaż LCIG stosuje się jako monoterapię, to pojawiają się dane o możliwym korzystnym wpływie dodania inhibitorów katechol-O-metyltransferazy (COMT, *catechol-O-methyltransferase*) [63, 64]. Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą zawierające dodatkowo entakapon mogą pozwolić na redukcję dawki lewodopy bez wpływu na obniżenie poziomu leku w surowicy. Może mieć to w przyszłości znaczenie w kontekście takich powikłań jak wymieniana wcześniej polineuropatia.



### PODSKÓRNE WLEWY APOMORFINY

Apomorfina jest jednym z najstarszych leków przeciwparkinsonowskich, została zsyntezowana w połowie XIX wieku z morfiny. Nie ma właściwości opioidowych. Jest krótko działającym agonistą receptorów dopaminowych o strukturze molekularnej podobnej do dopaminy. Jest agonistą receptora D2 i w mniejszym stopniu D1, jak również antagonistą o wysokim powinowactwie receptorów 5-HT<sub>2</sub> i alfa-adrenergicznych.

Działanie kliniczne apomorfiny charakteryzuje się krótkim czasem latencji (4–10 min) i krótkim czasem trwania efektu terapeutycznego (45–60 min). Podana doustnie charakteryzuje się małą biodostępnością. Z tego powodu podawana jest podskórnie w iniekcjach lub w ciągłych wlewach.

W latach 2001–2008 opublikowano wyniki trzech randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań dokumentujących skuteczność iniekcji apomorfiny w leczeniu nagłych stanów *off* w zaawansowanej PD. Badania te były podstawą rejestracji apomorfiny w Stanach Zjednoczonych [65–67]. Wykazano poprawę w zakresie objawów ruchowych o 62% (23,9 pkt. w wyniku III części UPDRS) w porównaniu z placebo, skrócenie czasu *off* średnio o 2,0 h dziennie oraz utrzymywanie się efektu terapeutycznego apomorfiny podawanej w bolusie nawet w długoterminowej terapii.

W 2015 roku grupa ekspertów [68] przedstawiła rekomendacje dotyczące terapii iniekcjami i ciągłymi wlewami apomorfiny. Iniekcje apomorfiny zaleca się u chorych z zaawansowaną PD i trudnymi do leczenia stanami *off*. Dotyczy to na przykład przypadków opóźnionego początku działania leków doustnych, nasilonych objawów stanu *off* po wybudzeniu (poranna lub nocna akinezja oraz poranna bolesna dystonia) oraz chorych z nasilonymi fluktuacjami ruchowymi i pozaruchowymi nieadekwatnie kontrolowanymi za pomocą leków doustnych. Iniekcje apomorfiny mogą być także stosowane jako terapia ratunkowa w przewidywalnych i nieprzewidywalnych stanach *off* (nie wymagają zmiany dawkowania lewodopy). Rekomenduje się je także u chorych z zaburzoną absorpcją lewodopy lub z gastroparezą.

Według zaleceń grupy ekspertów [68] zastosowanie CSAI jest uzasadnione, jeżeli stany *off* mają znaczne nasilenie i nie poddają się kontroli lekami doustnymi lub jeżeli pacjenci stosujący w celu przerwania stanów *off* iniekcje apomorfiny są zmuszeni powtarzać je częściej niż 4–6 razy w ciągu doby.

Podskórne wlewy apomorfiny zarejestrowano i są refundowane do leczenia fluktuacji ruchowych i dyskinez w zaawansowanej PD w większości krajów europejskich na podstawie wielu badań krótko- i długoterminowych, niekontrolowanych, otwartych [69–73]. Wyniki powyższych badań wykazały, że podawana we wlewach apomorfina skraca czas trwania stanów *off* i dyskinez oraz pozwala zmniejszyć dawkę lewodopy. Czas trwania stanów *off* zostaje skrócony o 50–80%, wydłuża się natomiast łączny czas stanów *on* bez uciążliwych dyskinez oraz możliwe jest ograniczenie dawki lewodopy o 16–18% [69–73]. W otwartym, prospektywnym, trwającym 6 miesięcy badaniu przeprowadzone w grupie 12 chorych udowodniono, że leczenie z zastosowaniem CSAI redukuje nasilenie i częstość występowania dyskinez o 39%, co koreluje ze zmniejszeniem dawki lewodopy [74].

Dopiero w 2018 roku opublikowano wyniki pierwszego badania (TOLEDO) — randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego placebo — w którym oceniono skuteczność terapii z użyciem CSAI [75]. Badanie przeprowadzono w 23 ośrodkach w 7 krajach europejskich, w których terapia ta była dostępna od wielu lat. Objęto nim 106 chorych z PD trwającą ponad 3 lata (średni czas trwania choroby 10,6 ± 11,8 roku) i objawami nieskutecznie kontrolowanymi leczeniem doustnym (≥ 3 h stanów *off*/d.). W pierwszych 12 tygodniach badania pacjenci otrzymywali wlew apomorfiny w dawce 3–8 mg/h przez 16 h dziennie lub placebo. Wyniki wykazały, że apomorfina w średniej dawce 4,68 mg/h statystycznie istotnie skracała czas stanów *off* (–2,47 h/d.) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (–0,58 h/d.). Wlewy apomorfiny, w porównaniu z placebo, istotnie wydłużały stany *on* bez uciążliwych dyskinez (odpowiednio

2,77 vs. 0,8/h/d.;  $p = 0,008$ ), poprawiały własną ocenę stanu zdrowia chorego według *Patient Global Impression of Change Score* (PGIC; poprawa u 71% chorych leczonych apomorfina vs. 18% w grupie przyjmującej placebo;  $p = 0,0001$ ) oraz umożliwiały zmniejszenie dawki lewodopy (nieznamiennie statystycznie;  $p = 0,06$ ). Terapia CSAI była dobrze tolerowana. Najczęściej występujące objawy niepożądane miały niewielkie nasilenie i były to reakcje skórne (44%), nudności (22%) i senność (22%).

W 2021 roku ukazały się wyniki fazy otwartej badania TOLEDO [76], trwającej 52 tygodnie, do której włączono 84 chorych. Wykazano, że w porównaniu z początkiem fazy zaślepionej badania uzyskano skrócenie czasu trwania stanów *off* (o 3,66 h) oraz wydłużenie czasu *on* bez uciążliwych dyskinez (o 3,31 h); efekt ten utrzymywał się do 64. tygodnia obserwacji. Dłuższa obserwacja chorych pozwoliła wykazać istotne zmniejszenie dziennej dawki lewodopy o 273 mg oraz obniżenie dawki wszystkich leków dopaminergicznych (wyrażanej w formie LEDD) o 543 mg w grupie leczonej apomorfina. Podobnie jak w pierwszej fazie badania 75% chorych zgłaszało poprawę w skali PGIC.

W fazie otwartej badania obserwowano, podobne jak w fazie zaślepionej, objawy niepożądane o niewielkim nasileniu. Ustępowały one po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu leczenia. Stwierdzono, że objawy niepożądane najczęściej występują na początku terapii i są rzadsze, gdy pacjent otrzymuje stabilną dawkę. Otwartą fazę badania ukończyło 70% chorych, 16,7% przerwało terapię z powodu objawów niepożądanych (reakcje skórne — 4 pacjentów, zespół zmęczenia — 2 chorych, odwracalna anemia hemolityczna — 1 osoba).

W badaniu TOLEDO potwierdzono dobrą tolerancję, bezpieczeństwo i skuteczność długotrwałej terapii CSAI z indywidualnie dobranymi dawkami u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi, które nie były skutecznie kontrolowane terapią doustną. Ciągłe podskórne wlewy apomorfiny pozwoliły istotnie ograniczyć dawki leków doustnych.

Wyniki badania TOLEDO [75, 76] potwierdziły wyniki wcześniejszych badań otwartych i obserwacyjnych z ośrodków europejskich i australijskich mających doświadczenie w stosowaniu CSAI w dużych (36–230 pacjentów) grupach chorych. Wynika z nich, że terapia ta pozwala skrócić czas trwania stanów *off* o około 4 h dziennie, zmniejszyć dawki lewodopy i odstawić doustne preparaty agonistów dopaminy, bez jednoczesnego nasilenia dyskinez [77, 78]. W powyższych badaniach średni czas trwania terapii wynosił  $21,65 \pm 26,3$  miesięcy; u wielu chorych wlewy CSAI stanowiły terapię pomocową do DBS.

Wyniki badania TOLEDO opublikowano stosunkowo niedawno, ale zasady prowadzenia terapii wlewami apomorfiny przedstawione w zaleceniach ekspertów z 2015 roku [68] pozostają aktualne. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie badania elektrokardiograficznego oraz wykluczenie anemii hemolitycznej. Terapię z zastosowaniem CSAI rozpoczyna się od dawki 0,5–1 mg/h pierwszego dnia. Lek najczęściej jest podawany przez 16 h/dobę (zakres 12–24 h). Dostosowywanie dawki polega na jej zwiększaniu o 0,5–1,0 mg/h dziennie w pierwszym okresie leczenia, a następnie w odstępach tygodniowych. Średnia dawka skuteczna wynosi 4–7 mg/h. Równocześnie z rozpoczęciem wlewów w ciągu pierwszych 7 dni zazwyczaj stopniowo odstawia się agonistów dopaminy, inhibitory monoaminooksydazy B (MAO-B), inhibitory COMT, amantadynę i leki antycholinergiczne. Decyzja o zmniejszeniu dawki lewodopy jest podejmowana po uzyskaniu oczekiwanego efektu terapeutycznego lub gdy pojawiają się dyskinezy.

Rozpoczęcie leczenia apomorfina, zarówno w postaci iniekcji, jak i infuzji, wymaga wcześniejszego podania domperidonu. Domperidon stosuje się przez 1–3 dni przed włączeniem apomorfiny w dawce 3 razy 10–20 mg/dobę w celu uniknięcia objawów niepożądanych, takich jak nudności i wymioty. Terapię domperidonem należy zakończyć — najczęściej w ciągu 3–7 dni [69, 79]. W krajach, w których domperidon nie jest zarejestrowany, stosuje się trimetobenzamid.

## WPŁYW TERAPII INFUZYJNYCH I DBS NA POZARUCHOWE OBJAWY PD

### Wpływ DBS na pozaruchowe objawy PD

#### Zaburzenia poznawcze

Metaanaliza obejmująca około 600 chorych dowiodła, że DBS-STN powoduje statystycznie istotne nieznaczne pogorszenie funkcji wykonawczych i pamięci roboczej [80]. Witt i wsp. [81] po 6 miesiącach obserwacji stwierdzili łagodne zaburzenia funkcji wykonawczych u chorych operowanych w porównaniu z poddanymi najlepszej terapii medycznej (BMT, *best medical treatment*). Metaanaliza materiału obejmującego ponad 10 tys. chorych nie wykazała istotnych zmian w zakresie funkcji poznawczych po zabiegu DBS u 57% pacjentów [82]. Dane te potwierdzono w badaniu prospektywnym Williamsa i wsp. [83]. W innych badaniach stwierdzono pogorszenie fluencji słownej po DBS [84–87].

#### Zaburzenia depresyjne

W dwóch randomizowanych badaniach wykazano brak różnic między grupami DBS-STN i BMT pod względem występowania depresji po 6 miesiącach obserwacji [88, 89]. W innych badaniach kontrolowanych, w których oceniano natychmiastowy efekt DBS, oraz w prospektywnych badaniach serii przypadków z obserwacją do 11 lat nie wykazywano zmian w występowaniu depresji [34, 87, 90] lub obserwowano niewielką poprawę [86, 91, 92].

#### Zaburzenia lękowe

Dostępne jest jedno duże badanie randomizowane z grupą kontrolną, obejmujące 156 pacjentów z STN-DBS lub poddanych BMT, w którym stwierdzono poprawę w skalach służących ocenie lęku podczas trwającej 6 miesięcy obserwacji z DBS [81].

#### Zaburzenia kontroli impulsów

Wyniki niektórych badań sugerują, że gdy zaburzenia kontroli impulsów (ICD, *impulse control disorders*) są wynikiem stosowania dużych dawek leków z grupy agonistów dopaminergicznych, to zmniejszenie dawek tych leków po zastosowaniu DBS powoduje poprawę w tym zakresie [92–94]. U chorych z nasilonym procesem zwyrodnienio-

wym sama DBS może — poprzez wzmożoną aktywację brzusznej części prążkowiego — powodować wystąpienie ICD.

#### Apatia

Zmniejszenie apatii stwierdzano po rozpoczęciu terapii dopaminergicznej i stymulacji STN-DBS [90]. We wcześniejszych pracach opisywano nasilenie się apatii po DBS, a także pojawianie się apatii jako nowego objawu [77, 90]. Thobois i wsp. [95] wiąźali nowe przypadki apatii z szybkim zmniejszeniem dawek leków dopaminergicznych po zabiegu operacyjnym.

#### Zachowania samobójcze

Problem zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych po DBS przedstawiono w podrozdziale poświęconym DBS.

#### Zaburzenia snu

Iranzo i wsp. [96] wykazali w polisomnografii poprawę jakości snu u chorych po zastosowaniu STN-DBS. Hjort i wsp. [97] odnotowali poprawę wyniku w *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS) po 3 miesiącach STN-DBS.

#### Ból

Loher i wsp. [98] opisali wpływ DBS-GPi na ból u 16 chorych, u których po 3 miesiącach wykazano złagodzenie bólu utrzymujące się następnie przez 12 miesięcy. W badaniu, w którym zastosowano *Non-Motor Symptom Scale* (NMSS), przeprowadzone przed zabiegiem i po 6 miesiącach stosowania DBS-STN wykazano znaczne zmniejszenie nasilenia bólu [99]. Cury i wsp. [100] stwierdzili zmniejszenie intensywności bólu w wyniku zastosowania STN-DBS.

#### Zaburzenia czynności układu moczowego

Opisano zmniejszenie objawów ze strony układu moczowego (częstość oddawania moczu, konieczność szybkiego oddania moczu, nykturia) w następstwie zastosowania STN-DBS ocenianych w NMSS [99]. Seif i wsp. [101], stosując badanie urodynamiczne, wykazali poprawę funkcji pęcherza moczowego.

### Czynność układu pokarmowego

Arai i wsp. [102] zaobserwowali poprawę opróżniania żołądka po włączeniu DBS. Zibetti i wsp. [103] z kolei potwierdzili korzystny wpływ STN-DBS na ślinotok i zaparcia. Troche i wsp. [104] natomiast, na podstawie przeglądu dziewięciu badań, nie stwierdzili wpływu STN-DBS na dysfagię. W innym badaniu manometria wykazała poprawę skurczów trzonu przełyku oraz czynności dolnego zwieracza przełyku [105].

### Hipotonia ortostatyczna

Stwierdzono poprawę w zakresie hipotonii ortostatycznej po zastosowaniu STN-DBS [106, 107]. W innym badaniu wykazano poprawę związanego z nerwem błędnym komponentu tętniczko-sercowego odruchu z baroreceptorów [108].

### Zaburzenia potliwości

Wolz i wsp. [109] nie stwierdzili zmian w potliwości po DBS. Dafsari i wsp. [99] wykazali zmniejszenie nadmiernej potliwości po 6 miesiącach obserwacji. W trwającym 6 miesięcy badaniu Trachani i wsp. [107] zaobserwowali subiektywną poprawę w zakresie pocenia.

### Masa ciała

Strowd i wsp. [110] wykazali w badaniu retrospektywnym średni przyrost masy ciała o około 1 kg rocznie przez kolejne 2 lata po włączeniu DBS. W nowszym badaniu tej samej grupy odnotowano średni przyrost masy ciała o 2,9 kg podczas stosowania STN-DBS, natomiast w grupie kontrolnej stosującej BMT stwierdzono średnią utratę masy ciała o 1,8 kg [111].

### Wpływ wlewów LCIG na pozaruchowe objawy PD

#### Objawy psychiatryczne

Valldeoriola i wsp. [112], oceniając wpływ LCIG na objawy pozaruchowe, dowiedli poprawy nastroju u 56% pacjentów. Poprawę w Skali Depresji Becka (BDI, *Beck's Depression Inventory*) odnotowano w badaniu Wetmore i wsp. [113]. Bellante i wsp. [114] zaobserwowali poprawę u 7 z 10 pacjentów. Objawy psychiatryczne uległy redukcji, co wykazały wyniki I części UPDRS, Inwentarza Neuropsy-

chiatrycznego, Kwestionariusza Zaburzeń Impulsywno-kompulsywnych w Chorobie Parkinsona (QUIP, *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease*) i w specyficznych domenach NMSS. W innym badaniu zaobserwowano znaczne zmniejszenie nasilenia objawów depresji, a także takich działań niepożądanych agonistów dopaminergicznych, jak urojenia i zaburzenia impulsywno-kompulsywne [115].

#### Zaburzenia snu

Znaczną poprawę w zakresie zaburzeń snu wykazano w pięciu badaniach, w których posługiwano się NMSS [113, 116–119]. W otwartym prospektywnym badaniu obserwacyjnym Buongiorno i wsp. [120] stwierdzono znaczącą redukcję bezsenności po 3 miesiącach stosowania LCIG. Buongiorno i wsp. [120] odnotowali także zmniejszenie nasilenia koszmarów sennych.

#### Zaburzenia poznawcze

W badaniu z wykorzystaniem *Mini-Mental State Examination* (MMSE) i *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) u 25% badanych stwierdzono znaczne pogorszenie funkcji poznawczych z upływem czasu, zwłaszcza w obszarze funkcji wykonawczych [117]. Chang i wsp. [121] wykazali poprawę funkcji poznawczych po 6 i 12 miesiącach obserwacji. W badaniu przeprowadzonym przez Zibettiego i wsp. 2013 [122] 41% pacjentów leczonych LCIG przejawiało upośledzenie pamięci i elastyczności poznawczej po 3 latach obserwacji. W badaniu retrospektywnym choroby z podobnym wyjściowym nasileniem objawów leczenia STN-DBS, LCIG lub terapią doustną byli klasyfikowani na podstawie badań neuropsychologicznych na początku badania i podczas wizyt kontrolnych jako wykazujący łagodne zaburzenia poznawcze (PD-MCI, *Parkinson's disease-mild cognitive impairment*) i otępienie w przebiegu PD (PD-D, *Parkinson's disease with dementia*). Otępienie w przebiegu PD rozwinęło się u 25% chorych leczonych LCIG i 25% w grupie optymalnej terapii doustnej (wyjściowo 0%). Z kolei PD-MCI stwierdzono odpowiednio w 30% i 40% przypadków (wyjściowo odpowiednio 5% oraz 10%) [123]. U chorych le-

czonych wlewami LCIG nastąpiła poprawa pamięci werbalnej, krótko- i długoterminowej, uwagi, kontroli motorycznej, fluencji słownej i nazywania, nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy między wynikami początkowymi i po 6 miesiącach leczenia [48].

#### Zaburzenia funkcji układu moczowego

Rejestr GLORIA wykazał korzystny wpływ LCIG na te objawy [116], natomiast nie obserwowano takiego wpływu po 24 miesiącach [117]. Valldeoriola i wsp. [124] stwierdzili zmniejszenie objawów ze strony układu moczowego u chorych leczonych LCIG.

#### Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego

Honig i wsp. [118] w prospektywnym, otwartym badaniu obserwacyjnym stwierdzili poprawę w zakresie objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego w czasie trwającej 6 miesięcy obserwacji.

#### Zaburzenia układu pokarmowego

Buongiorno i wsp. [120] dowiedli zmniejszenia liczby chorych z zaparciami (z 58% do 46%). Podobnych danych dostarczyło badanie obserwacyjne Honiga i wsp. [118]. Wyniki badania GLORIA, prospektywnej nieinterwencyjnej oceny efektu LCIG u 375 chorych w okresie 24 miesięcy, także ujawniły znaczną poprawę [46, 116].

#### Masa ciała

W badaniu Blaise i wsp. [125] wykazano spadek masy ciała u 38% leczonych LCIG. W materiale Wanga i wsp. [126] około połowa chorych utraciła ponad 7% początkowej masy ciała. Zmniejszenie masy ciała odpowiednio u 6,7% i 24,3% pacjentów wykazali Antonini i wsp. [46] oraz De Fabregues i wsp. [48].

#### Zmęczenie

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym Buongiorno i wsp. [120] wykazano zmniejszenie odsetka chorych ze zmęczeniem z 51% w momencie rozpoczęcia badania do 36% przy jego zakończeniu. W innym badaniu wyniki skali zmęczenia w PD (PFS-16) znacznie się poprawiły podczas trwającej 6 miesięcy obserwacji [127].

#### Ból

Honig i wsp. [118] stwierdzili poprawę w zakresie bólu. Buongiorno i wsp. [120] wykazali zmniejszenie liczby chorych z bolesnymi parestezjami. Badanie GLORIA ujawniło poprawę w zakresie kurczów mięśniowych oraz bólu podczas 24-miesięcznej obserwacji [46].

#### Nadmierna potliwość

Fasano i wsp. [115] stwierdzili ograniczenie nadpotliwości ocenianej w NMSS. W innym prospektywnym badaniu obserwacyjnym Buongiorno i wsp. [120] zaobserwowali zmniejszenie liczby chorych z nadmiernym poceniem (60% podczas pierwszej wizyty, 33% podczas wizyty końcowej).

#### Wpływ CSAI na pozaruchowe objawy PD

##### Zaburzenia psychiatryczne

Apomorfina była dobrze tolerowana przez 12 chorych, u których występowały wcześniej halucynacje [128]. Obserwacje te potwierdzili także van Laar i wsp. [129]. Niektórzy autorzy sugerowali przeciwpsychotyczne właściwości apomorfiny u chorych z omamami wzrokowymi [129, 130]. Drapier i wsp. [131] wykazali wysoki poziom bezpieczeństwa w zakresie stanu psychicznego pacjentów leczonych apomorfiną w postaci wlewu podskórnego.

##### Zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego

W 1989 roku Mathers i wsp. [132] stwierdzili poprawę pod względem wypróżniania po podaniu apomorfiny u 4 chorych. Edwards i wsp. [133], wykorzystując proktogram i manometrię anorektalną, stwierdzili, że apomorfina może zmniejszać nasilenie dysfunkcji w tym zakresie. Obserwacje te potwierdzono w badaniu Martinez-Martina i wsp. [70] u chorych otrzymujących apomorfinę we wlewie podskórnym.

##### Zaburzenia połykania

Tison i wsp. [134] stwierdzili w badaniu fluoroskopowym poprawę połykania. Martinez-Martin i wsp. [70] odnotowali zmniejszenie wyciekania śliny i zaburzeń połykania u chorych leczonych CSAI.

### Zespół niespokojnych nóg

W badaniu Tribla i wsp. [135] apomorfina spowodowała szybką poprawę subiektywnych objawów zespołu niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*) i ustanie okresowych ruchów kończyn (PLM, *periodic limb movements*). W innym badaniu podskórne podanie apomorfiny przed snem powodowało znaczną redukcję PLM podczas pierwszych 4 godzin snu [136].

### Ból

Ból w stanie *off* można złagodzić, wykonując iniekcję apomorfiny [137, 138]. W badaniu Dellapina i wsp. [139] wykazano, że apomorfina nie wpływa na przetwarzanie bodźców bólowych.

### Zaburzenia czynności układu moczowego

W badaniu urodynamicznym [140] wykazano po podskórnym podaniu apomorfiny poprawę opróżniania pęcherza ze wzrostem szybkości przepływu u 9 chorych oraz zmniejszenie objętości moczu zalegającego po mikcji u 6 pacjentów.

### Zaburzenia kontroli impulsów

Magennis i wsp. [141] stwierdzili zmniejszenie nasilenia ICD u 5 chorych po podskórnej infuzji apomorfiny. W badaniu Todorovej i wsp. [142], obejmującym między innymi 7 pacjentów z rozpoznanymi wcześniej ICD, dowiedziono ustąpienia/ograniczenia tych objawów po rozpoczęciu leczenia apomorfiną. U 6 innych chorych rozwinęły się ICD. Przeważa opinia, że CSAI wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia zaburzeń impulsywno-kompensywnych.

## MIĘDZYNARODOWE REKOMENDACJE I ZALECENIA

W 2018 roku *Movement Disorders Society* przedstawiło aktualizację *Evidence-Based Medical Review* zawierającą rekomendacje dotyczące leczenia objawów motorycznych w PD [143]. Obie terapie infuzyjne uznano za interwencje skuteczne w leczeniu fluktuacji ruchowych. Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą oceniono jako „skuteczne” (*efficacious*) i „przydatne klinicznie” (*clinically useful*). Ciągłe podskórne wlewy apomorfiny uzyskały kategorię „prawdopodobnie skutecznych”

(*likely efficacious*) i „prawdopodobnie przydatnych” (*possibly useful*). W kwestii bezpieczeństwa stwierdzono, że w przypadku obu terapii istnieje „akceptowalne ryzyko przy specjalistycznym monitorowaniu”.

Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą uzyskały kategorii „prawdopodobnie skutecznych” i „przydatnych klinicznie” w leczeniu dyskinez (akceptowalne ryzyko przy specjalistycznym monitorowaniu). Ciągłych podskórnych wlewów apomorfiny nie ujęto wśród interwencji terapeutycznych znajdujących zastosowanie w dyskinezach (gdy przygotowywano raport, nie zostały jeszcze opublikowane wyniki badania TOLEDO).

Obustronną stymulację STN (STN-DBS) oraz obustronną stymulację GPi (GPi-DBS) oceniono jako interwencje „skuteczne” i „przydatne klinicznie” w leczeniu fluktuacji (akceptowalne ryzyko przy specjalistycznym monitorowaniu). Taką samą rekomendację obie te procedury uzyskały w leczeniu dyskinez. Autorzy przeglądu MDS zwrócili uwagę, że nie przeprowadzono kontrolowanych, randomizowanych badań, w których porównano by bezpośrednio terapie infuzyjne i DBS.

W opracowanych na potrzeby brytyjskiego *National Health Service* (NHS) (opublikowane w 2017 roku) zaleceniach *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) „Parkinson’s disease in adults” [144] nie uregulowano zasad dostępu do LCIG. W dokumencie zwraca uwagę inne pozycjonowanie iniekcji apomorfiny i CSAI: te ostatnie zakwalifikowano jako jedną z form BMT i powinny być zaferowane pacjentowi przed zastosowaniem LCIG i DBS. Głęboka stymulacja mózgu powinna być brana pod uwagę w przypadku pacjentów z zaawansowaną PD, których objawy nie są kontrolowane w wystarczającym stopniu przez dotychczasowe leczenie. W odniesieniu do LCIG stwierdzono jedynie, że w momencie powstawania dokumentu była to procedura już rutynowo finansowana przez NHS.

## STANOWISKA I REKOMENDACJE ZESPOŁÓW EKSPERTÓW

W badaniach służących ocenie DBS i obu terapii infuzyjnych wykazano skuteczność tych metod w odniesieniu do zaburzeń motorycznych zaawan-

sowanej PD, czyli fluktuacji ruchowych i dyskinez. Nie ma prac, w których porównano by bezpośrednio te terapie, niemniej analiza danych z badań pozwala stwierdzić, że ich skuteczność wyrażająca się skróceniem czasu trwania stanów *off* i stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami jest porównywalna. Badania kliniczne pozwoliły również zidentyfikować najczęściej obserwowane w przebiegu poszczególnych terapii działania niepożądane.

Jednak zastosowanie na coraz szerszą skalę DBS i terapii infuzyjnych niosło ze sobą wiele pytań, na które badania kontrolowane nie dostarczały odpowiedzi. Dotyczyły one między innymi optymalnego momentu zastosowania określonej terapii oraz wyboru terapii najbardziej odpowiedniej dla danego pacjenta. W znacznym stopniu rozwiązanie tego problemu stanowią opracowania oparte na ustaleniach grup ekspertów.

Opublikowany w 2018 roku raport [145], opracowany z zastosowaniem metody Delphi, przyniósł szerszą definicję zaawansowanej PD, w której uwzględniono objawy z trzech domen — objawów ruchowych, objawów pozaruchowych oraz domeny obejmującej wpływ choroby na funkcjonowanie pacjenta. W obrębie każdej z tych domen wskazano objawy mające w praktyce klinicznej znaczenie dla rozpoznania zaawansowanej PD. Stanowiły one punkt wyjścia do zaproponowania algorytmu „5–2–1” przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii infuzyjnych lub DBS u pacjentów leczonych w sposób optymalny lekami doustnymi, tj.:

- konieczności przyjmowania przez chorego 5 lub większej liczby dawek lewodopy dziennie;
- co najmniej 2 godziny dziennie stanów *off*;
- co najmniej 1 godzina dziennie stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami.

Za wyborem fluktuacji ruchowych i dyskinez jako markerów kliniczne zaawansowanej PD przemawia fakt, że są one zazwyczaj łatwe do zidentyfikowania przez lekarza oraz pacjenta i jego opiekunów, a także znacząco wpływają na codzienne funkcjonowanie chorego. Ponadto stanowiły one podstawowy cel terapii infuzyjnych i DBS w badaniach klinicznych, a ich skuteczność w tym zakresie jest dobrze udokumentowana.

Z kolei konieczność stosowania co najmniej 5 dawek lewodopy przemawia za niewystarczającą skutecznością dotychczasowej terapii. Zwykle jest to też ten moment, w którym zachodzi potrzeba skierowania pacjenta do specjalisty z zakresu zaburzeń ruchowych.

Objawy pozaruchowe, upośledzenie funkcjonowania pacjenta i wybrane elementy jego charakterystyki (wiek, sytuacja bytowa, preferencje dotyczące wyboru terapii zaawansowanej) uwzględniono przy tworzeniu profili pacjentów stanowiących punkt wyjścia do wyboru optymalnej terapii. W profilach tych uwzględniono również obecność objawów stanowiących przeciwwskazanie do każdej z tych interwencji.

Kolejne opracowanie było wynikiem konsensusu uzyskanego przez 103 ekspertów z 13 krajów [145]. Jego najważniejsze ustalenia brzmią:

- 1) pacjenci wymagający ponad 5 dawek lewodopy dziennie, u których mimo optymalnego leczenia doustnego występują ciężkie, uciążliwe stany *off* (> 1–2 h/d.), wymagają oceny specjalisty nawet wtedy, gdy choroba trwa krócej niż 4 lata;
- 2) u pacjentów poniżej 70. roku życia z fluktuacjami ruchowymi lub dyskinezami, a poza tym zdrowych, można brać pod uwagę każdą z terapii (DBS, LCIG i CSAI);
- 3) u pacjentów powyżej 70. roku życia DBS powinno się brać pod uwagę w drugiej kolejności, ale może być zastosowana w przypadku prawidłowego obrazu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) i zachowanych funkcji poznawczych;
- 4) u pacjentów poniżej 70. roku życia z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem funkcji poznawczych (lub innymi przeciwwskazaniami do DBS) LCIG i CSAI można brać pod uwagę przy jednoczesnym odstawieniu lub zmniejszeniu dawek leków doustnych (należy mieć na uwadze, że nagłe zaprzestanie podawania agonistów dopaminy może prowadzić do zespołu odstawienia);
- 5) pogorszenie funkcji poznawczych będące wyrazem fluktuacji pozaruchowych stanowi wskazanie do terapii wspomaganych. Jeśli deficyt poznawczy jest niewielki, to można —

zachowując ostrożność — zastosować DBS. U pacjentów z otępieniem LCIG bierze się pod uwagę w niektórych krajach jako terapię lub postępowanie paliatywne;

6) LCIG i CSAI można brać pod uwagę u pacjentów powyżej 70. roku życia z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem funkcji poznawczych, ciężką depresją i innymi przeciwwskazaniami do DBS;

7) upadki powiązane z zaburzeniami poznawczymi mogą występować częściej po zastosowaniu DBS i terapii infuzyjnych.

Ustalenia będące efektem pracy zespołu ekspertów, którego celem było opracowanie rekomendacji dotyczących prowadzenia terapii apomorfina [68], były następujące:

1) w przypadku pacjentów leczonych wcześniej skutecznie iniekcjami podskórnymi apomorfiny przejście na CSAI jest uzasadnione, jeśli zachodzi potrzeba częstego (> 4–6/d.) wykonywania iniekcji;

2) CSAI można stosować krótkoterminowo, jeśli przyjmowanie i wchłanianie leków doustnych może być przejściowo niemożliwe, na przykład z powodu zabiegu operacyjnego;

3) rozpoczęcie terapii z zastosowaniem CSAI można przeprowadzić w ramach hospitalizacji, hospitalizacji jednodniowej lub w warunkach ambulatoryjnych;

4) podczas inicjacji CSAI ustalenie odpowiedniej dla pacjenta dawki apomorfiny odbywa się poprzez ocenę skuteczności pojedynczych dawek (rozpoczynając od 1,0 lub 1,5 mg i stopniowo zwiększając o 1,0–1,5 mg co min. 40 min, aż do uzyskania wyraźnego efektu) lub rozpoczyna się infuzję od dawki 0,5–1,0 mg/h pierwszego dnia;

5) zazwyczaj stosuje się dawkę 4–6 mg/h;

6) zazwyczaj CSAI jest ograniczony do około 16 h w ciągu dnia (stosowanie wlewów przez 24 h wiąże się z rozwojem tolerancji i utratą skuteczności);

7) doustne preparaty agonistów dopaminy powinny się stopniowo odstawiać w okresie ustalania dawki apomorfiny;

8) również inhibitory MAO-B i COMT, amantadyna i leki antycholinergiczne powinny być stopniowo odstawione;

9) dawki lewodopy powinny się stopniowo zmniejszać po odstawieniu agonisty (lub w tym samym czasie w przypadku ujawnienia się ciężkich dyskinez);

10) odpowiednia redukcja dawki lub całkowite odstawienie lewodopy może zająć od kilku tygodni do kilku miesięcy.

### LECZENIE ZAAWANSOWANEJ PD: REKOMENDACJE PTCHPIZR

Głęboka stymulacja mózgu oraz LCIG i CSAI to metody terapii stosowane w zaawansowanej PD w przypadku, gdy prowadzone w sposób optymalny leczenie lekami doustnymi lub za pomocą systemu transdermalnego nie pozwala osiągnąć satysfakcjonujących wyników. Nie przeprowadzono badań, w których porównano by bezpośrednio te interwencje. Jednak analiza wyników badań poświęconych ocenie poszczególnych terapii umożliwia przyjęcie założenia, że ich skuteczność wyrażająca się skróceniem czasu trwania stanów *off* i stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami jest porównywalna.

Jeżeli ocena stanu pacjenta i występujących u niego przeciwwskazań wskazuje na możliwość zakwalifikowania do więcej niż jednej z trzech omawianych terapii, to — podejmując ostateczną decyzję — należy uwzględnić preferencje pacjenta.

#### Głęboka stymulacja mózgu

Zarówno DBS-STN, jak i DBS-GPi to metoda leczenia zaawansowanej PD o bardzo dobrze udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie. Kryteria kwalifikujące do terapii z zastosowaniem DBS są następujące:

1) rozpoznanie choroby Parkinsona na podstawie *MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease* (2015) [147];

2) co najmniej 5-letni czas trwania choroby;

3) wiek chorego poniżej 70 lat (zastosowanie DBS u starszych pacjentów każdorazowo wymaga starannego rozważenia stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka);

4) wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej z użyciem co najmniej 3 leków lub nieskuteczność monoterapii



- przy udokumentowanej nietolerancji innych leków (w ocenie neurologa doświadczonego w leczeniu zaawansowanej PD); pacjent powinien przyjmować 5 lub więcej dawek lewodopy dziennie;
- 5) łączny czasu trwania stanów *off* wynoszący co najmniej 2 h przy jednoczesnej obecności uciążliwych dyskinez szczytu dawki trwających nie mniej niż 1 h w czasie czuwania w ciągu całej doby (występowanie fluktuacji ruchowych i dyskinez oraz czas ich trwania powinny być udokumentowane w dzienniczku Hausera przez 3 kolejne dni);
  - 6) zachowana dobra odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku w III cz. skali MDS UPDRS [148] między stanem *off* i *on* wynosząca  $\geq 33\%$ );
  - 7) punkty 4)–6) nie obowiązują w przypadku pacjentów ze znacznie nasilonym i niepoddającym się leczeniu farmakologicznemu drżeniem — DBS jest interwencją z wyboru w przypadku drżenia niereagującego na lewodopę;
  - 8) nieobecność otępienia;
  - 9) nieobecność objawów nasilonej depresji;
  - 10) nieobecność utrwalonych i niepoddających się leczeniu zaburzeń psychotycznych;
  - 11) nieobecność uciążliwych halucynacji;
  - 12) nieobecność istotnych zmian zanikowych oraz hiperintensywnych w obrazie MRI mózgu;
  - 13) nieobecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora wynikających z chorób współistniejących;
  - 14) nieobecność nasilonej dyzartrii i często powtarzających się upadków;
  - 15) po implantacji systemu DBS pacjent powinien pozostać pod opieką neurologa doświadczonego w zakresie programowania stymulatora oraz modyfikowania leczenia farmakologicznego.
- Przebieg procesu kwalifikacji i prowadzenia terapii z zastosowaniem DBS przedstawiono w tabeli 1.

### Podskórne wlewy apomorfiny

Kryteria kwalifikujące do terapii ciągłymi wlewami apomorfiny są następujące:

- 1) rozpoznanie PD na podstawie *MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease* (2015) [147];

- 2) co najmniej 5 lat od wystąpienia objawów choroby;
- 3) nie istnieją ograniczenia wiekowe;
- 4) wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej z użyciem co najmniej 3 leków lub nieskuteczność monoterapii przy udokumentowanej nietolerancji innych leków (w ocenie neurologa doświadczonego w leczeniu zaawansowanej PD); pacjent powinien przyjmować 5 lub więcej dawek lewodopy dziennie;
- 5) łączny czas trwania stanów *off* wynoszący co najmniej 2 h przy jednoczesnej obecności uciążliwych dyskinez szczytu dawki trwających nie mniej niż 1 h w czasie czuwania w ciągu całej doby (występowanie fluktuacji ruchowych i dyskinez oraz czas ich trwania powinny być udokumentowane w dzienniczku Hausera przez 3 kolejne dni);
- 6) zachowana dobra odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku w III cz. MDS UPDRS [148] między stanem *off* i *on* wynosząca  $\geq 33\%$ ; można nie uwzględniać punktów dotyczących drżenia);
- 7) nieobecność umiarkowanie lub znacznie nasilonego otępienia;
- 8) nieobecność utrwalonych i niepoddających się leczeniu zaburzeń psychotycznych;
- 9) nieobecność ICD i zespołu dysregulacji dopaminergicznej;
- 10) zapewniona codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna w zakresie obsługi pompy.

### Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą

Kryteria kwalifikujące do terapii dojelitowymi wlewami lewodopy z karbidopą są następujące:

- 1) rozpoznanie PD na podstawie *MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease* (2015) [146];
- 2) co najmniej 5-letni czas trwania choroby;
- 3) nie istnieją ograniczenia wiekowe;
- 4) wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej z użyciem co najmniej 3 leków lub nieskuteczność monoterapii przy udokumentowanej nietolerancji innych leków (w ocenie neurologa doświadczonego

Tabela 1.

Proces kwalifikacji do zastosowania głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) oraz prowadzenia terapii tą metodą

Etap	Kwalifikacja do DBS	Implantacja systemu DBS	Opieka nad pacjentem z DBS
Odpowiedzialny specjalista	Neurolog z doświadczeniem w zakresie leczenia zaawansowanej PD i opieki na pacjentami z systemem DBS	Neurochirurg z kwalifikacjami do wykonywania zabiegów stereotaktycznych	Neurolog z doświadczeniem w zakresie leczenia zaawansowanej PD i opieki na pacjentami z systemem DBS
Zakres obowiązu- jących czynności	<ol style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzenie rozpoznania zgodnie z kryteriami diagnostycznymi MDS-PD (2015)</li> <li>Potwierdzenie wyczerpania możliwości skutecznej terapii farmakologicznej lekami doustnymi</li> <li>Potwierdzenie wskazań do DBS: łącznego czasu trwania stanów <i>off</i> <math>\geq 2</math> h/d., obecności uciążliwych dyskinez szczytu dawki <math>\geq 1</math> h/d. (na podstawie dzienniczka Hausera)</li> <li>Udokumentowanie zachowanej dobrej odpowiedzi na lewodopę</li> <li>Wykluczenie obecności przeciwwskazań do DBS (w tym opinia psychologa)</li> <li>Wskazanie struktury docelowej dla DBS</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Wykluczenie obecności przeciwwskazań chirurgicznych do zabiegu implantacji systemu DBS</li> <li>Implantacja systemu DBS</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Uruchomienie i zaprogramowanie stymulatora</li> <li>Modyfikacja leczenia farmakologicznego</li> <li>Systematyczne dostosowywanie parametrów stymulacji i leczenia farmakologicznego do stanu pacjenta</li> </ol>

PD (*Parkinson's disease*) — choroba Parkinsona; MDS-PD — *Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease*

w leczeniu zaawansowanej PD); pacjent powinien przyjmować 5 lub więcej dawek lewodopy dziennie;

- 5) łączny czas trwania stanów *off* wynoszący co najmniej 2 h przy jednoczesnej obecności uciążliwych dyskinez szczytu dawki trwających nie mniej niż 1 h w czasie czuwania w ciągu całej doby (występowanie fluktuacji ruchowych i dyskinez oraz czas ich trwania powinny być udokumentowane w dzienniczku Hausera przez 3 kolejne dni);
- 6) zachowana dobra odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku w III cz. MDS UPDRS [146] między stanem *off* i *on* wynosząca  $\geq 33\%$ ; można nie uwzględniać punktów dotyczących drżenia);
- 7) nieobecność ciężkiego otępienia (otępienie łagodne i umiarkowane nie są bezwzględnym przeciwwskazaniem);
- 8) nieobecność objawów nasilonej depresji;
- 9) nieobecność nasilonej neuropatii obwodowej;
- 10) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania PEG;

11) zapewniona codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna w zakresie obsługi pompy.

Bardziej szczegółowo przeciwwskazania do określonej terapii (DBS, LCIG i CSAI) przedstawiono w tabeli 2.

#### Organizacja leczenia pacjentów z zaawansowaną PD

Prowadzenie leczenia z zastosowaniem DBS oraz terapii infuzyjnych wymaga zapewnienia właściwej organizacji procesu kwalifikacji i dalszego prowadzenia chorych. Jest to z jednej strony niezbędny warunek uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego, a z drugiej strony sposób najbardziej efektywnego wykorzystania środków finansowych przeznaczonych na leczenie pacjentów z zaawansowaną PD.

Zastosowanie DBS, LCIG i CSAI wiąże się z koniecznością zapewnienia choremu stałej opieki ze strony wielospecjalistycznego zespołu, specyficznego dla danej terapii, w którym wiodącą rolę odgrywa neurolog z dużym doświadczeniem w leczeniu zaawansowanej PD.

Tabela 2.

Przeciwwskazania do głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*), ciągłych podskórnych wlewów apomorfiny (CSAI, *continuous subcutaneous apomorphine infusion*) i dojelitowych wlewów lewodopy z karbidopą (LCIG, *levodopa-carbidopa intestinal gel*) (wg [9], zmodyfikowano)

Objaw/zaburzenie	DBS	CSAI	LCIG
Dysfagia	+	–	–
Dyzartria	++	–	–
Utrwalona psychoza	++	+++	+
Depresja	+++	+	+
Uciążliwe halucynacje	++	+	+
Ciężkie otępienie	+++	+++	++
Umiarkowane otępienie	+++	++	+
Łagodne otępienie	+++	–	–
Zaburzenia kontroli impulsów	+	++	+
Powtarzające się upadki	++	+	+
Zamrożenie chodu w stanie <i>off</i>	+	–	–

+++ — bezwzględne przeciwwskazanie; ++ — do rozważenia jako wystarczające przeciwwskazanie; + — do rozważenia jako potencjalne przeciwwskazanie; – — nie stanowi przeciwwskazania

Doświadczenia codziennej praktyki klinicznej wyraźnie wskazują, że najlepsze efekty leczenia osiąga się w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych dla pacjentów z PD. Jedynie w takich ośrodkach powinny być prowadzone terapie infuzyjne. Również te ośrodki powinny kwalifikować chorych do DBS, a następnie zapewniać im stałą opiekę specjalisty posiadającego umiejętność programowania stymulatora i odpowiedniej modyfikacji leczenia farmakologicznego.

## PIŚMIENNICTWO

- Bogucki A, Sławek J, Boczarska-Jedynak M, et al. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje skiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Pol Przegl Neurol*. 2014; 10: 15–22.
- Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, et al. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*. 2009; 132(Pt 11): 2947–2957, doi: [10.1093/brain/awp234](https://doi.org/10.1093/brain/awp234), indexed in Pubmed: [19759203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19759203/).
- Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, et al. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 22(Suppl 1): S41–S46, doi: [10.1016/j.parkrelidis.2015.09.027](https://doi.org/10.1016/j.parkrelidis.2015.09.027), indexed in Pubmed: [26459660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26459660/).
- Sławek J. Zaawansowana choroba Parkinsona — jak poprawić jej rozpoznawalność i właściwie kwalifikować chorych do terapii zaawansowanych? *Pol Przegl Neurol*. 2020; 16(3): 161–171, doi: [10.5603/ppn.2020.0024](https://doi.org/10.5603/ppn.2020.0024).
- Krüger R, Klucken J, Weiss D, et al. Classification of advanced stages of Parkinson's disease: translation into stratified treatments. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124(8): 1015–1027, doi: [10.1007/s00702-017-1707-x](https://doi.org/10.1007/s00702-017-1707-x), indexed in Pubmed: [28342083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28342083/).
- Titova N, Martinez-Martin P, Katunina E, et al. "Advanced Parkinson's or complex phase" Parkinson's disease? Re-evaluation is needed. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124(12): 1529–1537, doi: [10.1007/s00702-017-1799-3](https://doi.org/10.1007/s00702-017-1799-3), indexed in Pubmed: [29116411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116411/).
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(24): 2498–2508, doi: [10.1056/NEJMoa033447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa033447), indexed in Pubmed: [15590952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15590952/).
- Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, et al. National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(10): 1133–1144, doi: [10.1016/j.parkrelidis.2015.07.020](https://doi.org/10.1016/j.parkrelidis.2015.07.020), indexed in Pubmed: [26233582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233582/).
- Antonini A, Stoessel AJ, Kleinman LS, 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(12): 2063–2073, doi: [10.1080/03007995.2018.1502165](https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1502165), indexed in Pubmed: [30016901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016901/).
- Politis M, Wu K, Molloy S, et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*. 2010; 25(11): 1646–1651, doi: [10.1002/mds.23135](https://doi.org/10.1002/mds.23135), indexed in Pubmed: [20629164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20629164/).
- Chou KL, Stacy M, Simuni T, et al. The spectrum of „off” in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 51: 9–16, doi: [10.1016/j.parkrelidis.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.parkrelidis.2018.02.001), indexed in Pubmed: [29456046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29456046/).
- Pycroft L, Stein J, Aziz T. Deep brain stimulation: an overview of history, methods, and future developments. *Brain Neurosci Adv*. 2018; 2: 2398212818816017, doi: [10.1177/2398212818816017](https://doi.org/10.1177/2398212818816017), indexed in Pubmed: [32166163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166163/).
- Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001; 345(13): 956–963, doi: [10.1056/nejmoa000827](https://doi.org/10.1056/nejmoa000827).
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006; 21 Suppl 14: S290–S304, doi: [10.1002/mds.20962](https://doi.org/10.1002/mds.20962), indexed in Pubmed: [16892449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16892449/).

15. Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. 2008; 131(Pt 10): 2720–2728, doi: [10.1093/brain/awn214](https://doi.org/10.1093/brain/awn214), indexed in Pubmed: [18941146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18941146/).
16. Weintraub D, Duda JE, Carlson K, et al. CSP 468 Study Group. Suicide ideation and behaviours after STN and GPI DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(10): 1113–1118, doi: [10.1136/jnnp-2012-304396](https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304396), indexed in Pubmed: [23667214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23667214/).
17. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301(1): 63–73, doi: [10.1001/jama.2008.929](https://doi.org/10.1001/jama.2008.929), indexed in Pubmed: [19126811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19126811/).
18. Lhommée E, Klinger H, Thobois S, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain*. 2012; 135(Pt 5): 1463–1477, doi: [10.1093/brain/aws078](https://doi.org/10.1093/brain/aws078), indexed in Pubmed: [22508959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508959/).
19. Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25(5): 578–586, doi: [10.1002/mds.22735](https://doi.org/10.1002/mds.22735), indexed in Pubmed: [20213817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20213817/).
20. Xie CL, Shao B, Chen J, et al. Effects of neurostimulation for advanced Parkinson's disease patients on motor symptoms: A multiple-treatments meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2016; 6: 25285, doi: [10.1038/srep25285](https://doi.org/10.1038/srep25285), indexed in Pubmed: [27142183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27142183/).
21. Zhang J, Li J, Chen F, et al. STN versus GPI deep brain stimulation for dyskinesia improvement in advanced Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021; 201: 106450, doi: [10.1016/j.clineuro.2020.106450](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106450), indexed in Pubmed: [33421741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33421741/).
22. Lhommée E, Wojtecki L, Czernecki V, et al. EARLYSTIM study group. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. 2018; 17(3): 223–231, doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30035-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30035-8), indexed in Pubmed: [29452685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452685/).
23. Liu Yi, Li W, Tan C, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014; 121(3): 709–718, doi: [10.3171/2014.4.JNS131711](https://doi.org/10.3171/2014.4.JNS131711), indexed in Pubmed: [24905564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24905564/).
24. Hariz MI, Krack P, Alesch F, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(6): 694–699, doi: [10.1136/jnnp.2007.118653](https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.118653), indexed in Pubmed: [17898034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17898034/).
25. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, et al. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg*. 2012; 116(1): 84–94, doi: [10.3171/2011.8.JNS101407](https://doi.org/10.3171/2011.8.JNS101407), indexed in Pubmed: [21905798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21905798/).
26. Grill WM. Safety considerations for deep brain stimulation: review and analysis. *Expert Rev Med Devices*. 2005; 2(4): 409–420, doi: [10.1586/17434440.2.4.409](https://doi.org/10.1586/17434440.2.4.409), indexed in Pubmed: [16293080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293080/).
27. Defer GL, Widner H, Marié RM, et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*. 1999; 14(4): 572–584, doi: [10.1002/1531-8257\(199907\)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c), indexed in Pubmed: [10435493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10435493/).
28. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013; 368(7): 610–622, doi: [10.1056/nejmoa1205158](https://doi.org/10.1056/nejmoa1205158).
29. Cabrera LY, Goudreau J, Sidiropoulos C. Critical appraisal of the recent US FDA approval for earlier DBS intervention. *Neurology*. 2018; 91(3): 133–136, doi: [10.1212/WNL.0000000000005829](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005829), indexed in Pubmed: [29898975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29898975/).
30. Schüpbach WM, Rau J, Houeto JL, et al. Myths and facts about the EARLYSTIM study. *Mov Disord*. 2014; 29(14): 1742–1750, doi: [10.1002/mds.26080](https://doi.org/10.1002/mds.26080), indexed in Pubmed: [25399678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399678/).
31. Bakker M, Esselink RAJ, Munneke M, et al. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004; 19(9): 1092–1099, doi: [10.1002/mds.20116](https://doi.org/10.1002/mds.20116), indexed in Pubmed: [15372604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15372604/).
32. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(4): 376–381, doi: [10.1016/j.parkrel-dis.2014.01.012](https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2014.01.012), indexed in Pubmed: [24508574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508574/).
33. Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 2010; 133(9): 2664–2676, doi: [10.1093/brain/awq221](https://doi.org/10.1093/brain/awq221), indexed in Pubmed: [20802207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802207/).
34. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol*. 2013; 260(11): 2701–2714, doi: [10.1007/s00415-012-6798-6](https://doi.org/10.1007/s00415-012-6798-6), indexed in Pubmed: [23287972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23287972/).
35. Tripoliti E, Limousin P, Foltynie T, et al. Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014; 29(4): 532–538, doi: [10.1002/mds.25816](https://doi.org/10.1002/mds.25816), indexed in Pubmed: [24532491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24532491/).
36. Cloud LJ, Greene JG. Gastrointestinal features of Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011; 11(4): 379–384, doi: [10.1007/s11910-011-0204-0](https://doi.org/10.1007/s11910-011-0204-0), indexed in Pubmed: [21499704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499704/).
37. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009; 8(5): 464–474, doi: [10.1016/s1474-4422\(09\)70068-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70068-7).
38. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol*. 2003; 26(3): 156–163, doi: [10.1097/00002826-200305000-00010](https://doi.org/10.1097/00002826-200305000-00010), indexed in Pubmed: [12782919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12782919/).
39. Metta V, Batzu L, Leta V, et al. Parkinson's disease: personalized pathway of care for device-aided therapies (DAT) and the role of continuous objective monitoring (COM) using wearable sensors. *J Pers Med*. 2021; 11(7), doi: [10.3390/jpm11070680](https://doi.org/10.3390/jpm11070680), indexed in Pubmed: [34357147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34357147/).
40. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. *Neurology*. 1993; 43(9): 1698–1703, doi: [10.1212/wnl.43.9.1698](https://doi.org/10.1212/wnl.43.9.1698), indexed in Pubmed: [8414015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8414015/).
41. Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 64(2): 216–223, doi: [10.1212/01.WNL.0000149637.70961.4C](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149637.70961.4C), indexed in Pubmed: [15668416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668416/).
42. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*. 2014; 13(2): 141–149, doi: [10.1016/s1474-4422\(13\)70293-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70293-x).
43. Munro Neville A, Parsons RW, Askmark H, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease with levodopa/carbidopa intestinal

- nal gel is associated with improvements in Hoehn and Yahr stage. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(5): 686–687, doi: [10.1016/j.parkreldis.2011.11.026](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.11.026), indexed in Pubmed: [22197121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22197121/).
44. Nijhuis FAP, Esselink R, de Bie RMA, et al. Translating evidence to advanced Parkinson's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2021; 36(6): 1293–1307, doi: [10.1002/mds.28599](https://doi.org/10.1002/mds.28599), indexed in Pubmed: [33797786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33797786/).
  45. Tsunemi T, Oyama G, Saiki S, et al. Intrajejunal infusion of levodopa/carbidopa for advanced Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord.* 2021; 36(8): 1759–1771, doi: [10.1002/mds.28595](https://doi.org/10.1002/mds.28595), indexed in Pubmed: [33899262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33899262/).
  46. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, et al. 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, doi: [10.1016/j.parkreldis.2017.09.018](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.09.018), indexed in Pubmed: [29037498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037498/).
  47. Bohlega S, Abou Al-Shaar H, Alkhairallah T, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel infusion therapy in advanced Parkinson's disease: single Middle Eastern center experience. *Eur Neurol.* 2015; 74(5-6): 227–236, doi: [10.1159/000442151](https://doi.org/10.1159/000442151), indexed in Pubmed: [26618531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26618531/).
  48. De Fabregues O, Dot J, Abu-Suboh M, et al. Long-term safety and effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion. *Brain Behav.* 2017; 7(8): e00758, doi: [10.1002/brb3.758](https://doi.org/10.1002/brb3.758), indexed in Pubmed: [28828219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828219/).
  49. Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC, et al. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018; 33(6): 928–936, doi: [10.1002/mds.27338](https://doi.org/10.1002/mds.27338), indexed in Pubmed: [29570853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29570853/).
  50. Juhász A, Aschermann Z, Ács P, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: an open-label study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 37: 79–86, doi: [10.1016/j.parkreldis.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.001), indexed in Pubmed: [28185758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28185758/).
  51. Lopiano L, Modugno N, Marano P, et al. Motor and non-motor outcomes in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa intestinal gel: final results of the GREEN-FIELD observational study. *J Neurol.* 2019; 266(9): 2164–2176, doi: [10.1007/s00415-019-09337-6](https://doi.org/10.1007/s00415-019-09337-6), indexed in Pubmed: [31134377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31134377/).
  52. Murata M, Mihara M, Hasegawa K, et al. Safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: results from an open-label extension study in Japanese, Korean and Taiwanese patients with advanced Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018; 11: 1756286418759315, doi: [10.1177/1756286418759315](https://doi.org/10.1177/1756286418759315), indexed in Pubmed: [29511383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29511383/).
  53. Ray Chaudhuri K, Antonini A, Robieson WZ, et al. GLORIA study co-investigators. Burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease patients predicts improvement in quality of life during treatment with levodopa-carbidopa intestinal gel. *Eur J Neurol.* 2019; 26(4): 581–e43, doi: [10.1111/ene.13847](https://doi.org/10.1111/ene.13847), indexed in Pubmed: [30353942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353942/).
  54. Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT, et al. Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials. *Mov Disord.* 2016; 31(4): 538–546, doi: [10.1002/mds.26485](https://doi.org/10.1002/mds.26485), indexed in Pubmed: [26695437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695437/).
  55. Jugel C, Ehlen F, Taskin B, et al. Neuropathy in Parkinson's disease patients with intestinal levodopa infusion versus oral drugs. *PLoS One.* 2013; 8(6): e66639, doi: [10.1371/journal.pone.0066639](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066639), indexed in Pubmed: [23818953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818953/).
  56. Merola A, Romagnolo A, Zibetti M, et al. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment. *Eur J Neurol.* 2016; 23(3): 501–509, doi: [10.1111/ene.12846](https://doi.org/10.1111/ene.12846), indexed in Pubmed: [26498913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26498913/).
  57. Cruse B, Morales-Briceño H, Chang FCF, et al. 24-hour levodopa-carbidopa intestinal gel may reduce troublesome dyskinesia in advanced Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018; 4: 34, doi: [10.1038/s41531-018-0070-4](https://doi.org/10.1038/s41531-018-0070-4), indexed in Pubmed: [30480087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480087/).
  58. Chang FCF, Tsui DS, Mahant N, et al. 24 h Levodopa-carbidopa intestinal gel may reduce falls and “unresponsive” freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21(3): 317–320, doi: [10.1016/j.parkreldis.2014.12.019](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.12.019), indexed in Pubmed: [25578290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25578290/).
  59. Ricciardi L, Bove F, Espay KJ, et al. 24-Hour infusion of levodopa/carbidopa intestinal gel for nocturnal akinesia in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016; 31(4): 597–598, doi: [10.1002/mds.26564](https://doi.org/10.1002/mds.26564), indexed in Pubmed: [26946221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946221/).
  60. Morales-Briceño H, Mahant N, Ha AD, et al. Long-term safety and efficacy of 24-hour levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019; 34(11): 1747–1748, doi: [10.1002/mds.27883](https://doi.org/10.1002/mds.27883), indexed in Pubmed: [31603586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603586/).
  61. Nyholm D, Adnan M, Senek M. Real-life use of levodopa/carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease according to analysis of pump data. *J Parkinsons Dis.* 2020; 10(4): 1529–1534, doi: [10.3233/JPD-202114](https://doi.org/10.3233/JPD-202114), indexed in Pubmed: [32651335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651335/).
  62. Thakkar S, Fung VSC, Merola A, et al. 24-hour levodopa-carbidopa intestinal gel: clinical experience and practical recommendations. *CNS Drugs.* 2021; 35(2): 137–149, doi: [10.1007/s40263-020-00782-w](https://doi.org/10.1007/s40263-020-00782-w), indexed in Pubmed: [33582982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33582982/).
  63. Nyholm D, Johansson A, Lennernäs H, et al. Levodopa infusion combined with entacapone or tolcapone in Parkinson disease: a pilot trial. *Eur J Neurol.* 2012; 19(6): 820–826, doi: [10.1111/j.1468-1331.2011.03614.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03614.x), indexed in Pubmed: [22136163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22136163/).
  64. Senek M, Nielsen EI, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: a randomized crossover study. *Mov Disord.* 2017; 32(2): 283–286, doi: [10.1002/mds.26855](https://doi.org/10.1002/mds.26855), indexed in Pubmed: [27987231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987231/).
  65. Dewey RB, Hutton JT, LeWitt PA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol.* 2001; 58(9): 1385–1392, doi: [10.1001/archneur.58.9.1385](https://doi.org/10.1001/archneur.58.9.1385), indexed in Pubmed: [11559309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11559309/).
  66. Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, et al. APO303 Study Investigators. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci.* 2007; 258(1-2): 137–143, doi: [10.1016/j.jns.2007.03.013](https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.03.013), indexed in Pubmed: [17466338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466338/).
  67. Gunzler SA, Koudelka C, Carlson NE, et al. Effect of low concentrations of apomorphine on parkinsonism in a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Arch Neurol.* 2008; 65(2): 193–198, doi: [10.1001/archneur.2007.58](https://doi.org/10.1001/archneur.2007.58), indexed in Pubmed: [18268187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18268187/).
  68. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, et al. Expert Consensus Group for Use of Apomorphine in Parkinson's Disease. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease — clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21(9): 1023–1030, doi: [10.1016/j.parkreldis.2015.06.012](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.06.012), indexed in Pubmed: [26189414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26189414/).
  69. Hagell P, Odin P. Apomorphine in Parkinson's disease. 3rd ed. UNI-MED, Bremen 2014.
  70. Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, et al. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis.* 2011; 1(2): 197–203, doi: [10.3233/JPD-2011-11037](https://doi.org/10.3233/JPD-2011-11037), indexed in Pubmed: [23934921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23934921/).

71. Clinical review report: apomorphine (Movapo). (Paladin Labs Inc.); Indication: The acute, intermittent treatment of hypomobility "off" episodes ("end-of-dose wearing off" and unpredictable "on/off" episodes) in patients with advanced Parkinson's disease [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2018.
72. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008; 23(8): 1130–1136, doi: [10.1002/mds.22063](https://doi.org/10.1002/mds.22063), indexed in Pubmed: [18442107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18442107/).
73. Borgemeester RWK, van Laar T. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with cognitive dysfunction: A retrospective long-term follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 45: 33–38, doi: [10.1016/j.parkrel-dis.2017.09.025](https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2017.09.025), indexed in Pubmed: [29032012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032012/).
74. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord.* 2005; 20(2): 151–157, doi: [10.1002/mds.20276](https://doi.org/10.1002/mds.20276), indexed in Pubmed: [15390035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15390035/).
75. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, 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(9): 749–759, doi: [10.1016/S1474-4422\(18\)30239-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30239-4), indexed in Pubmed: [30055903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055903/).
76. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021; 83: 79–85, doi: [10.1016/j.parkrel-dis.2020.12.024](https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2020.12.024), indexed in Pubmed: [33486139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486139/).
77. Sesar Á, Fernández-Pajarín G, Ares B, et al. Continuous subcutaneous apomorphine in advanced Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation. *J Neurol.* 2019; 266(3): 659–666, doi: [10.1007/s00415-019-09184-5](https://doi.org/10.1007/s00415-019-09184-5).
78. Kimber TE, Fang J, Huddy LJ, et al. Long-term adherence to apomorphine infusion in patients with Parkinson disease: a 10-year observational study. *Intern Med J.* 2017; 47(5): 570–573, doi: [10.1111/imj.13378](https://doi.org/10.1111/imj.13378), indexed in Pubmed: [28145054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28145054/).
79. Krüger R, Hilker R, Winkler C, et al. Advanced stages of PD: interventional therapies and related patient-centered care. *J Neural Transm (Vienna).* 2016; 123(1): 31–43, doi: [10.1007/s00702-015-1418-0](https://doi.org/10.1007/s00702-015-1418-0), indexed in Pubmed: [26138439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138439/).
80. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, et al. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2006; 5(7): 578–588, doi: [10.1016/S1474-4422\(06\)70475-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70475-6).
81. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2008; 7(7): 605–614, doi: [10.1016/S1474-4422\(08\)70114-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70114-5).
82. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, et al. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord.* 2007; 22(12): 1722–1728, doi: [10.1002/mds.21551](https://doi.org/10.1002/mds.21551), indexed in Pubmed: [17721929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721929/).
83. Williams A, Gill S, Varma T, et al. PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9(6): 581–591, doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70093-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70093-4), indexed in Pubmed: [20434403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434403/).
84. Pillon B, Ardouin C, Damier P, et al. Neuropsychological changes between „off" and „on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology.* 2000; 55(3): 411–418, doi: [10.1212/wnl.55.3.411](https://doi.org/10.1212/wnl.55.3.411), indexed in Pubmed: [10932277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10932277/).
85. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(6): 834–839, doi: [10.1136/jnnp.2002.009803](https://doi.org/10.1136/jnnp.2002.009803), indexed in Pubmed: [15145995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15145995/).
86. Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *Eur Neurol.* 2006; 55(3): 136–144, doi: [10.1159/000093213](https://doi.org/10.1159/000093213), indexed in Pubmed: [16682797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682797/).
87. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(4): 376–381, doi: [10.1016/j.parkrel-dis.2014.01.012](https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2014.01.012), indexed in Pubmed: [24508574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508574/).
88. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J M.* 2006; 355(9): 896–908, doi: [10.1056/nejmoa060281](https://doi.org/10.1056/nejmoa060281).
89. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301(1): 63–73, doi: [10.1001/jama.2008.929](https://doi.org/10.1001/jama.2008.929), indexed in Pubmed: [19126811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19126811/).
90. Kaiser I, Kryspin-Exner I, Brücke T, et al. Long-term effects of STN DBS on mood: psychosocial profiles remain stable in a 3-year follow-up. *BMC Neurol.* 2008; 8: 43, doi: [10.1186/1471-2377-8-43](https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-43), indexed in Pubmed: [19014430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19014430/).
91. McDonald LM, Page D, Wilkinson L, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves sense of well-being in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27(3): 372–378, doi: [10.1002/mds.24035](https://doi.org/10.1002/mds.24035), indexed in Pubmed: [22411848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411848/).
92. Lhommée E, Klinger H, Thobois S, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain.* 2012; 135(Pt 5): 1463–1477, doi: [10.1093/brain/aws078](https://doi.org/10.1093/brain/aws078), indexed in Pubmed: [22508959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508959/).
93. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord.* 2006; 21(11): 1941–1946, doi: [10.1002/mds.21098](https://doi.org/10.1002/mds.21098), indexed in Pubmed: [16972268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16972268/).
94. Shotbolt P, Moriarty J, Costello A, et al. Relationships between deep brain stimulation and impulse control disorders in Parkinson's disease, with a literature review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(1): 10–16, doi: [10.1016/j.parkrel-dis.2011.08.016](https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2011.08.016), indexed in Pubmed: [21920794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21920794/).
95. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain.* 2010; 133(Pt 4): 1111–1127, doi: [10.1093/brain/awq032](https://doi.org/10.1093/brain/awq032), indexed in Pubmed: [20237128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20237128/).
96. Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaría J, et al. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72(5): 661–664, doi: [10.1136/jnnp.72.5.661](https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.661), indexed in Pubmed: [11971059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11971059/).
97. Hjort N, Østergaard K, Dupont E. Improvement of sleep quality in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord.* 2004; 19(2): 196–199, doi: [10.1002/mds.10639](https://doi.org/10.1002/mds.10639), indexed in Pubmed: [14978676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14978676/).

98. Loher TJ, Burgunder JM, Weber S, et al. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73(4): 395–399, doi: [10.1136/jnnp.73.4.395](https://doi.org/10.1136/jnnp.73.4.395), indexed in Pubmed: [12235307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235307/).
99. Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, et al. IPMDS Non-Motor Symptoms Study Group. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimul*. 2016; 9(1): 78–85, doi: [10.1016/j.brs.2015.08.005](https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.08.005), indexed in Pubmed: [26385442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385442/).
100. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2014; 83(16): 1403–1409, doi: [10.1212/WNL.0000000000000887](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000887), indexed in Pubmed: [25217059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25217059/).
101. Seif C, Herzog J, van der Horst C, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol*. 2004; 55(1): 118–120, doi: [10.1002/ana.10806](https://doi.org/10.1002/ana.10806), indexed in Pubmed: [14705120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14705120/).
102. Arai E, Arai M, Uchiyama T, et al. Subthalamic deep brain stimulation can improve gastric emptying in Parkinson's disease. *Brain*. 2012; 135(Pt 5): 1478–1485, doi: [10.1093/brain/aws086](https://doi.org/10.1093/brain/aws086), indexed in Pubmed: [22522940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22522940/).
103. Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol*. 2007; 58(4): 218–223, doi: [10.1159/000107943](https://doi.org/10.1159/000107943), indexed in Pubmed: [17823535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17823535/).
104. Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, et al. Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19(9): 783–788, doi: [10.1016/j.parkreldis.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.001), indexed in Pubmed: [23726461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726461/).
105. Derrey S, Chastan N, Maltete D, et al. Impact of deep brain stimulation on pharyngo-esophageal motility: a randomized cross-over study. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27(9): 1214–1222, doi: [10.1111/nmo.12607](https://doi.org/10.1111/nmo.12607), indexed in Pubmed: [26053217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26053217/).
106. Stemper B, Beric A, Welsch G, et al. Deep brain stimulation improves orthostatic regulation of patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2006; 67(10): 1781–1785, doi: [10.1212/01.wnl.0000244416.30605.f1](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000244416.30605.f1), indexed in Pubmed: [17130410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130410/).
107. Trachani E, Constantoyannis C, Sirrou V, et al. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on sweating function in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010; 112(3): 213–217, doi: [10.1016/j.clineuro.2009.11.015](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.11.015), indexed in Pubmed: [20022689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022689/).
108. Sumi K, Katayama Y, Otaka T, et al. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on the autonomic nervous system in Parkinson's disease patients assessed by spectral analyses of R-R interval variability and blood pressure variability. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012; 90(4): 248–254, doi: [10.1159/000338090](https://doi.org/10.1159/000338090), indexed in Pubmed: [22699844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699844/).
109. Wolz M, Hauschild J, Koy J, et al. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(8): 994–997, doi: [10.1016/j.parkreldis.2012.05.011](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.05.011), indexed in Pubmed: [22682974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682974/).
110. Stowd RE, Cartwright MS, Passmore LV, et al. Weight change following deep brain stimulation for movement disorders. *J Neurol*. 2010; 257(8): 1293–1297, doi: [10.1007/s00415-010-5509-4](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5509-4), indexed in Pubmed: [20221769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20221769/).
111. Stowd RE, Herco M, Passmore-Griffin L, et al. Association between subthalamic nucleus deep brain stimulation and weight gain: results of a case-control study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016; 140: 38–42, doi: [10.1016/j.clineuro.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.11.002), indexed in Pubmed: [26619034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26619034/).
112. Valldeoriola F, Grandas F, Santos-García D, et al. Long-term effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel in 177 Spanish patients with advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2016; 6(4): 289–298, doi: [10.2217/nmt-2016-0021](https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0021), indexed in Pubmed: [27440190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440190/).
113. Wetmore JB, Arbelo JM, Catalán MJ, et al. Psychometric properties of the apathy scale in advanced Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2019; 2019: 1965394, doi: [10.1155/2019/1965394](https://doi.org/10.1155/2019/1965394), indexed in Pubmed: [31031906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31031906/).
114. Bellante F, Dethy S, Zegers de Beyl D. Depression, anxiety and non-motor symptoms on initiation of intrajejunal levodopa/carbidopa therapy. *Acta Neurol Belg*. 2016; 116(1): 39–41, doi: [10.1007/s13760-015-0497-x](https://doi.org/10.1007/s13760-015-0497-x), indexed in Pubmed: [26085378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26085378/).
115. Fasano A, Ricciardi L, Lena F, et al. Intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term effects on motor and non-motor symptoms and impact on patient's and caregiver's quality of life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16(1): 79–89, indexed in Pubmed: [22338551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22338551/).
116. Antonini A, Yegin A, Preda C, et al. GLORIA study investigators and coordinators. 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(3): 231–235, doi: [10.1016/j.parkreldis.2014.12.012](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.12.012), indexed in Pubmed: [25585993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25585993/).
117. Cáceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, et al. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J Neurol*. 2014; 261(3): 561–569, doi: [10.1007/s00415-013-7235-1](https://doi.org/10.1007/s00415-013-7235-1), indexed in Pubmed: [24477490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24477490/).
118. Honig H, Antonini A, Martínez-Martin P, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord*. 2009; 24(10): 1468–1474, doi: [10.1002/mds.22596](https://doi.org/10.1002/mds.22596), indexed in Pubmed: [19425079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19425079/).
119. Standaert DG, Rodríguez RL, Slevin JT, et al. Effect of Levodopa-carbidopa intestinal gel on non-motor symptoms in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2017; 4(6): 829–837, doi: [10.1002/mdc3.12526](https://doi.org/10.1002/mdc3.12526), indexed in Pubmed: [29242809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29242809/).
120. Buongiorno M, Antonelli F, Cámara A, et al. Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(8): 871–876, doi: [10.1016/j.parkreldis.2015.05.014](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.05.014), indexed in Pubmed: [26003410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003410/).
121. Chang FCF, Kwan Vu, van der Poorten D, et al. Intraduodenal levodopa-carbidopa intestinal gel infusion improves both motor performance and quality of life in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2016; 25: 41–45, doi: [10.1016/j.jocn.2015.05.059](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.05.059), indexed in Pubmed: [26777085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777085/).
122. Zibetti M, Rizzone M, Merola A, et al. Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. *Acta Neurol Scand*. 2013; 127(5): e28–e32, doi: [10.1111/ane.12075](https://doi.org/10.1111/ane.12075), indexed in Pubmed: [23311399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23311399/).
123. Merola A, Espay AJ, Romagnolo A, et al. Advanced therapies in Parkinson's disease: long-term retrospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 29: 104–108, doi: [10.1016/j.parkreldis.2016.05.015](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.015), indexed in Pubmed: [27215392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27215392/).
124. Valldeoriola F, Santacruz P, Ríos J, et al. L-Dopa/carbidopa intestinal gel and subthalamic nucleus stimulation: effects on cognition and behavior. *Brain Behav*. 2017; 7(11): e00848, doi: [10.1002/brb3.848](https://doi.org/10.1002/brb3.848), indexed in Pubmed: [29201549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29201549/).
125. Blaise AS, Baille G, Carrière N, et al. Safety and effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel for advanced Parkinson's disease: A large single-center study. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;

- 176(4): 268–276, doi: [10.1016/j.neurol.2019.07.024](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.024), indexed in Pubmed: [31668287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668287/).
126. Wang L, Li J, Chen J. Levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2018; 9: 620, doi: [10.3389/fneur.2018.00620](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00620), indexed in Pubmed: [30104997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30104997/).
127. Wetmore JB, Arbelo JM, Catalán MJ, et al. Psychometric properties of the Apathy Scale in advanced Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2019; 2019: 1965394, doi: [10.1155/2019/1965394](https://doi.org/10.1155/2019/1965394), indexed in Pubmed: [31031906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31031906/).
128. Gironell A, Pascual-Sedano B, Otermin P, et al. [Weight gain after functional surgery for Parkinsons disease] [Article in Spanish]. *Neurologia*. 2002; 17: 310–316, indexed in Pubmed: [12084357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12084357/).
129. van Laar T, Postma AG, Drent M. Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16(1): 71–72, doi: [10.1016/j.parkreldis.2009.05.006](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.05.006), indexed in Pubmed: [19524477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524477/).
130. Geerligs L, Meppelink AM, Brouwer WH, et al. The effects of apomorphine on visual perception in patients with Parkinson disease and visual hallucinations: a pilot study. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32(5): 266–268, doi: [10.1097/WNF.0b013e3181a6a92b](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181a6a92b), indexed in Pubmed: [19667979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19667979/).
131. Drapier S, Gillioz AS, Leray E, et al. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(1): 40–44, doi: [10.1016/j.parkreldis.2011.08.010](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.010), indexed in Pubmed: [21890396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890396/).
132. Mathers SE, Kempster PA, Law PJ, et al. Constipation and paradoxical puborectalis contraction in anismus and Parkinson's disease: a dystonic phenomenon? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51(12): 1503–1507, doi: [10.1136/jnnp.51.12.1503](https://doi.org/10.1136/jnnp.51.12.1503), indexed in Pubmed: [3221217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3221217/).
133. Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, et al. Defecatory function in Parkinson's disease: response to apomorphine. *Ann Neurol*. 1993; 33(5): 490–493, doi: [10.1002/ana.410330512](https://doi.org/10.1002/ana.410330512), indexed in Pubmed: [8498826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8498826/).
134. Tison F, Wiart L, Guatterie M, et al. Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1996; 11(6): 729–732, doi: [10.1002/mds.870110622](https://doi.org/10.1002/mds.870110622), indexed in Pubmed: [8914103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8914103/).
135. Tribi GG, Sycha T, Kotzailias N, et al. Apomorphine in idiopathic restless legs syndrome: an exploratory study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(2): 181–185, doi: [10.1136/jnnp.2003.034843](https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034843), indexed in Pubmed: [15654028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15654028/).
136. Haba-Rubio J, Staner L, Cornette F, et al. Acute low single dose of apomorphine reduces periodic limb movements but has no significant effect on sleep arousals: a preliminary report. *Neurophysiol Clin*. 2003; 33(4): 180–184, doi: [10.1016/s0987-7053\(03\)00056-x](https://doi.org/10.1016/s0987-7053(03)00056-x), indexed in Pubmed: [14519546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14519546/).
137. Factor SA, Brown DL, Molho ES. Subcutaneous apomorphine injections as a treatment for intractable pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000; 15(1): 167–169, doi: [10.1002/1531-8257\(200001\)15:1<167::aid-mds1029>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200001)15:1<167::aid-mds1029>3.0.co;2-8), indexed in Pubmed: [10634261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10634261/).
138. Coelho M, Ferreira J, Rosa M, et al. Treatment options for non-motor symptoms in late-stage Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(4): 523–535, doi: [10.1517/14656566.9.4.523](https://doi.org/10.1517/14656566.9.4.523), indexed in Pubmed: [18312155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18312155/).
139. Dellapina E, Gerdelat-Mas A, Ory-Magne F, et al. Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*. 2011; 26(1): 153–157, doi: [10.1002/mds.23406](https://doi.org/10.1002/mds.23406), indexed in Pubmed: [20960436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20960436/).
140. Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, et al. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet*. 1988; 2(8626-8627): 1451–1453, doi: [10.1016/s0140-6736\(88\)90932-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)90932-4), indexed in Pubmed: [2904571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2904571/).
141. Magennis B, Cashell A, O'Brien D, et al. An audit of apomorphine in the management of complex idiopathic Parkinson's disease in Ireland. *Mov Disord*. 2012; 27(Suppl. 1): S44.
142. Todorova A, Martin A, Okai D, et al. Assessment of impulse control disorders in Parkinson's patients with infusion therapies: a single centre experience. *Mov Disord*. 2013; 28(Suppl. 1): S133.
143. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018; 33(8): 1248–1266, doi: [10.1002/mds.27372](https://doi.org/10.1002/mds.27372).
144. Parkinson's disease in adults. NICE guideline [NG71]. [www.nice.org.uk/guidance/ng71](https://www.nice.org.uk/guidance/ng71) (January 16, 2022).
145. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, 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(12): 2063–2073, doi: [10.1080/03007995.2018.1502165](https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1502165), indexed in Pubmed: [30016901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016901/).
146. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, et al. National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(10): 1133–1144, doi: [10.1016/j.parkreldis.2015.07.020](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.020), indexed in Pubmed: [26233582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233582/).
147. Postuma R, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30(12): 1591–1601, doi: [10.1002/mds.26424](https://doi.org/10.1002/mds.26424).
148. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008; 23(15): 2129–2170, doi: [10.1002/mds.22340](https://doi.org/10.1002/mds.22340), indexed in Pubmed: [19025984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19025984/).