

## Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΜΟΡΦΙΝΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ: Η ΑΠΟΨΗ ΤΩΝ ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ.

Κλεάνθη Σπανάκη<sup>[1]</sup>, Σπύρος Κονιτσιώτης<sup>[2]</sup>, Παντελής Στάθης<sup>[3]</sup>, Γεώργιος Τάγαρης<sup>[4]</sup>, Γεωργία Ξηρομερήσιου<sup>[5]</sup>, Γεώργιος Παρασκευάς<sup>[6]</sup>, Μαριάνθη Αρναούτογλου<sup>[7]</sup>, Δημήτριος Παρίσις<sup>[8]</sup>, Ζηνοβία Κεφαλοπούλου<sup>[9]</sup>, Βασιλική Σάκκου<sup>[10]</sup>, Μαρία Σταμέλου<sup>[11,12]</sup>, Λεωνίδας Στεφανής<sup>[12]</sup>.

<sup>[1]</sup> Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης

<sup>[2]</sup> Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

<sup>[3]</sup> Νοσοκομείο Mediterraneo, Αθήνα

<sup>[4]</sup> Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, «Γ. Γεννηματάς»

<sup>[5]</sup> Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας

<sup>[6]</sup> Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αττικών"

<sup>[7]</sup> Α' Νευρολογική Κλινική Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ

<sup>[8]</sup> Β' Νευρολογική Κλινική Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ

<sup>[9]</sup> Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πάτρας

<sup>[10]</sup> Τμήμα Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

<sup>[11]</sup> Τμήμα Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ, Αθήνα

<sup>[12]</sup> Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αιγινήτειον"

### Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η απομορφίνη είναι ένας ντοπαμινεργικός αγωνιστής που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον. Έχει υψηλή αποτελεσματικότητα και ταχεία έναρξη δράσης. Στη χώρα μας δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες για τη χρήση της.

**Σκοπός/ Υλικό/ Μέθοδοι:** Σκοπός της εργασίας είναι η δημιουργία ενός κειμένου που θα βοηθάει τον Έλληνα νευρολόγο να επιλέγει την απομορφίνη στον κατάλληλο ασθενή και στον κατάλληλο χρόνο σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία και την εμπειρία ειδικών στις κινητικές διαταραχές.

**Αποτελέσματα:** Η απομορφίνη κυκλοφορεί στην Ελλάδα σε μορφή υποδόριας ένεσης που χορηγείται εφάπαξ και σε μορφή συνεχούς υποδόριας έγχυσης με ειδική αντλία. Η ένεση απομορφίνης ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της πρωινής ακινησίας και των επεισοδίων off που εμφανίζονται παρά την σωστή λήψη της αγωγής, ιδίως όταν αυτά είναι μεμονωμένα ή απρόβλεπτα. Καθώς η αποτελεσματικότητά της δεν φαίνεται να αποδυναμώνεται με το χρόνο, μπορεί να χορηγηθεί από το αρχικό στάδιο της προχωρημένης νόσου. Η αντλία απομορφίνης είναι μια από τις τρεις τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες που ενδείκνυται για τους ασθενείς που εμφανίζουν δυσλειτουργικές κινητικές διακυμάνσεις παρά τη βέλτιστη από του στόματος φαρμακευτική αγωγή. Οδηγεί σε σημαντική μείωση του συνολικού ημερήσιου χρόνου off. Συνιστά την πιο εύκολη να εφαρμοστεί τεχνολογικά υποβοηθούμενη θεραπεία καθώς δεν απαιτεί τη συνδρομή άλλων ειδικοτήτων, ούτε μείζονες παρεμβάσεις στο σώμα του ασθενούς. Ωστόσο, το προφίλ του κάθε ασθενούς είναι αυτό που θα καθορίσει την κατάλληλη τεχνολογικά υποβοηθούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση των επιπλοκών του προχωρημένου σταδίου της νόσου.

**Συμπέρασμα:** Αναδεικνύεται η μοναδική θέση της απομορφίνης στη θεραπευτική φαρέτρα της νόσου Πάρκινσον.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Νόσος Πάρκινσον, Τεχνολογικά Υποβοηθούμενες Θεραπείες, Πένα Απομορφίνης, Αντλία Απομορφίνης

## EXPERT OPINION: APOMORPHINE IN THE TREATMENT OF PARKINSON DISEASE

Cleanthe Spanaki<sup>[1]</sup>, Spyros Konitsiotis<sup>[2]</sup>, Pantelis Stathis<sup>[3]</sup>, George Tagaris<sup>[4]</sup>, Georgia Xiromerisiou<sup>[5]</sup>, George Paraskevas<sup>[6]</sup>, Marianthi Arnaoutoglou<sup>[7]</sup>, Dimitrios Parisi<sup>[8]</sup>, Zinovia Kefalopoulou<sup>[9]</sup>, Vasiliki Sakkou<sup>[10]</sup>, Maria Stalemu<sup>[11,12]</sup>, Leonidas Stefanis<sup>[12]</sup>.

<sup>[1]</sup> Neurology Department, University Hospital of Iraklion, Crete

<sup>[2]</sup> Neurology Department, University Hospital of Ioannina

<sup>[3]</sup> Mediterraneo Hospital, Athens

<sup>[4]</sup> General Hospital "G. Genimatas", Athens<sup>[5]</sup> Neurology Department, University Hospital of Thessaly<sup>[6]</sup> Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens ATTIKON University Hospital<sup>[7]</sup> First Neurology Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital<sup>[8]</sup> Second Neurology Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital<sup>[9]</sup> Neurology Department, University Hospital of Patras<sup>[10]</sup> Parkinson and Movement Disorders Clinic, Iatrikon Medical Center, Athens<sup>[11]</sup> YGEIA Hospital, Athens<sup>[12]</sup> First Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens AIGINITION University Hospital

## Abstract

**Background:** Apomorphine is a potent short-acting dopamine receptor agonist for the treatment of Parkinson disease (PD). In Greece, official guidelines for its use in everyday clinical practice are lacking.

**Aim:** This document is designed to serve as a reference guide for the general neurologist on how to identify and treat PD patients that could benefit from apomorphine intermittent injections in continuous infusion. It is based on experts' opinion and a literature review.

**Results:** In Greece, apomorphine can be found in two formulations; as a pen for subcutaneous injection and as a pump for continuous infusion. Due to its rapid onset of action, apomorphine injection can be used as a rescue therapy in case off-symptoms emerge despite good compliance to medications, such as morning akinesia, unpredictable "off" periods, delayed "on" or dose failures due to erratic levodopa absorption. As its efficacy does not decrease with time, it can be used from the early years of the advanced disease stage. Apomorphine continuous infusion is one of the three device-aided treatments that are recommended for the management of motor fluctuations that can no longer be controlled with oral medications. It results in a significant reduction in daily off-time. Apomorphine infusion is easily implemented, does not require the collaboration with other medical specialties and is less invasive compared to intrajugal levodopa infusion and deep-brain stimulation. However, it is the patient's profile that should dictate the best device-aided treatment choice for the management of an advanced PD patient.

**Conclusion:** Apomorphine holds a unique place in the armamentarium of advanced Parkinson disease treatment. Neurologists need to get familiar with its use and consider it in the treatment of their patients.

**Key words:** Parkinson Disease, Device Aided Treatments, Apomorphine pump, Apomorphine Pen

## 1. Εισαγωγή

Η νόσος Πάρκινσον είναι η 2<sup>η</sup> σε συχνότητα χρόνια νευροεκφυλιστική διαταραχή μετά τη νόσο Alzheimer. Η επίπτωσή της αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία [1,2]. Χαρακτηρίζεται από ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων ανά στάδιο νόσου, γεγονός που καθιστά συχνά δύσκολη τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Η θεραπευτική φαρέτρα της νόσου Πάρκινσον αποσκοπεί στον καλύτερο δυνατό έλεγχο των συμπτωμάτων και περιλαμβάνει από του στόματος, διαδερμικά ή υποδορίως χορηγούμενα ντοπαμινεργικά σκευάσματα αλλήλα και τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες όπως η Εν τω Βάθει Εγκεφαλική Διέγερση-Deep Brain Stimulation (DBS) και οι αντλίες συνεχούς έγχυσης φαρμάκων (θεβοντόπα και απομορφίνης).

Η απομορφίνη είναι ένας ντοπαμινεργικός αγωνιστής που χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον το 1951 [2] και αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής αυτής φαρέτρας. Χορηγείται υποδόρια, είτε με διαλείποντα τρόπο, σε μορφή πέννας, είτε σε μορφή αντλίας για συνεχή υποδόρια έγχυση [2]. Παρά την εκτεταμένη βιβλιογραφία για τη χρήση της στον πραγματικό κόσμο, στη χώρα μας δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες (εθνικές οδηγίες,

consensus, γνώμη ειδικών) όσον αφορά τις ενδείξεις της απομορφίνης και τη σωστή εφαρμογή της στην αντιμετώπιση της νόσου, με αποτέλεσμα να παραμένει άγνωστη για ένα μεγάλο αριθμό νευρολόγων [2].

Με σκοπό την αναπλήρωση αυτού του κενού διοργανώθηκε μια συνάντηση δώδεκα ελλήνων νευρολόγων, ειδικών στις κινητικές διαταραχές, με μακροχρόνια εμπειρία στην χρήση της απομορφίνης. Οι συμμετέχοντες μοιράστηκαν τη θεωρητική τους κατάρτιση και την εμπειρία τους αναφορικά με τη χρήση της απομορφίνης στη νόσο Πάρκινσον, ανασκόπησαν τη σχετική βιβλιογραφία και κλήθηκαν να απαντήσουν μία σειρά ερωτήσεων, οι οποίες καταγράφονται στον πίνακα 1. Τόσο οι απαντήσεις όσο και η συζήτηση που ακολούθησε με τα τελικά συμπεράσματα συνοψίζονται στο παρόν κείμενο που φιλοδοξεί να αποτελέσει έναν οδηγό για την ορθή χρήση της απομορφίνης στην καθημερινή κλινική πράξη του έλληνα νευρολόγου. Περιλαμβάνει τις ενδείξεις, τα πλεονεκτήματα αλλήλα και τις ιδιαιτερότητες της χρήσης της, και περιγράφει το θεραπευτικό κενό που έρχεται να καλύψει στη διαχείριση των ασθενών, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, τα χαρακτηριστικά των προϊόντων απομορφίνης που κυκλοφορούν στην Ελλάδα και τη μακροχρόνια κλινική εμπειρία των συμμετεχόντων.

Πίνακας 1: Ερωτήματα που συζητήθηκαν

1. Πότε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεβοντόπα αρχίζουν οι κινητικές επιπλοκές και πώς αντιμετωπίζονται αυτοί οι ασθενείς (θεραπευτικά σχήματα, συχνότητα χορήγησης λεβοντόπα).
2. Για πόσο χρονικό διάστημα χρησιμοποιούνται τα από του στόματος ντοπαμινεργικά σκευάσματα, πριν περάσουν οι ασθενείς με νόσο Πάρκινσον από τη λεβοντόπα σε ενέσιμες ή άλλες χειρουργικές θεραπείες.
3. Ποιά κλινικά σημεία είναι εκείνα που οδηγούν τον θεράποντα στην έναρξη της απομορφίνης σε μορφή πένας και ποιά διαφορετικά προφίλ ασθενών μπορούν να είναι υποψήφια για θεραπεία με απομορφίνη σε μορφή πένας.
4. Ποιά είναι τα οφέλη – πλεονεκτήματα της υποδόριας χορήγησης απομορφίνης έναντι των per os θεραπειών.
5. Πώς γίνεται η τιτλοποίηση της απομορφίνης σε μορφή πένας και ποιά είναι η κατάλληλη προετοιμασία του ασθενή πριν την έναρξη της τιτλοποίησης της.
6. Για πόσο χρονικό διάστημα μπορεί ένας ασθενής να βρίσκεται σε θεραπεία με απομορφίνη σε μορφή πένας.
7. Μεταβάλλεται (κι αν ναι, πώς) η από του στόματος αγωγή σε βάθος χρόνου όταν ο ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία με απομορφίνη σε μορφή πένας.
8. Ποιά είναι τα κλινικά σημεία εκείνα που οδηγούν τον θεράποντα στην έναρξη της αντλίας απομορφίνης και ποιά διαφορετικά προφίλ ασθενών μπορούν να είναι υποψήφια για αυτή τη θεραπεία.
9. Ποιά είναι τα οφέλη – πλεονεκτήματα της συνεχούς υποδόριας χορήγησης απομορφίνης έναντι των per os θεραπειών (κινητικά, μη κινητικά συμπτώματα, ποιότητα ζωής)
10. Ποιά είναι τα οφέλη – πλεονεκτήματα της παρεμβατικής θεραπείας με αντλία συνεχούς υποδόριας χορήγησης απομορφίνης έναντι των επεμβατικών θεραπειών (κινητικά, μη κινητικά συμπτώματα, ποιότητα ζωής)
11. Πώς γίνεται η κατάλληλη προετοιμασία του ασθενή πριν την έναρξη της τιτλοποίησης της αντλίας απομορφίνης
12. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την τιτλοποίηση σε απομορφίνη και αντιμετώπιση
13. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρόνια λήψη της υποδόριας χορήγησης απομορφίνης και αντενδείξεις.
14. Χορήγηση απομορφίνης και DBS.
15. Κλινικός διαχωρισμός θεραπειών για τη νόσο του Πάρκινσον: από του στόματος θεραπείες, παρεμβατικές θεραπείες, επεμβατικές θεραπείες
16. Κλινικά οδηγία σημεία για τη διαδοχική αλληλοχία εφαρμογής των θεραπειών στη νόσο Πάρκινσον.
17. Κλινικές συστάσεις ανά θεραπευτικό στάδιο και πλεονεκτήματα της κάθε μεθόδου.

## 2. Η διάγνωση της νόσου Πάρκινσον

Η διάγνωση της «κλινικά εγκατεστημένης» («κλινικά βέβαιης») νόσου Πάρκινσον απαιτεί αφενός την παρουσία βραδυκινησίας που να συνυπάρχει με τρόμο, δυσκαμψία ή και τα δύο, αφετέρου την απουσία κριτηρίων αποκλεισμού ή «κόκκινων σημαιών» που παραπέμπουν σε άλλες διαγνωστικές οντότητες [3]. Επιπροσθέτως, απαιτείται η παρουσία δύο από τα ακόλουθα τέσσερα κλινικά υποστηρικτικά κριτήρια όπως:

- (1) τρόμος ηρεμίας
- (2) θεαματική βελτίωση με τη ντοπαμινεργική αγωγή
- (3) εμφάνιση υπερκινησιών που σχετίζονται με τη λεβοντόπα
- (4) διαταραχή της όσφρησης ή καρδιακή συμπαθητική απενεύρωση στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με λώδιο-123 (MIBG) [3].

Για τη διάγνωση της «πιθανής νόσου Πάρκινσον», μπορεί να υπάρχουν μέχρι 2 «κόκκινες σημαίες»,

αρκεί να αντιρροπούνται από την ύπαρξη αντιστοίχου αριθμού υποστηρικτικών κριτηρίων.

Τα τελευταία χρόνια, εκτός από τα κινητικά συμπτώματα του τρόμου, της βραδυκινησίας και της δυσκαμψίας, έχει αναγνωρισθεί η σημαντικότητα και των μη κινητικών συμπτωμάτων. Αυτά μπορεί να προηγούνται χρονικά της εμφάνισης των κινητικών συμπτωμάτων, επιδεινώνονται σε βάθος χρόνου και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, διαταραχές όσφρησης, διάθεσης, ύπνου, γνωσιακή δυσλειτουργία και δυσαυτονομικά συμπτώματα όπως ορθοστατική υπόταση, δυσκοιλιότητα, διαταραχές εφίδρωσης, ούρησης και σεξουαλικής λειτουργίας, κόπωση, πόνος κα.

## 3. Η εξέλιξη της νόσου Πάρκινσον

Όταν εκδηλωθούν τα πρώτα κινητικά συμπτώματα της νόσου θα τεθεί η διάγνωση και θα ξεκινήσει η φαρμακευτική θεραπεία ντοπαμινεργικής υποκατάστασης, που κατά κανόνα οδηγεί σε σημαντική βελτίωση αυτών. Για χρονικό διάστημα κάποιων ετών, η νόσος ελέγχεται ικανοποιητικά με τη ντοπαμινεργική αγωγή.

Αυτή η περίοδος καλής ρύθμισης της νόσου καλείται «περίοδος του μέλιτος». Η διάρκειά της κυμαίνεται από ασθενή σε ασθενή (συνήθως 3 ως 5 χρόνια). Κατά τη περίοδο αυτή, ο ασθενής λαμβάνει, κατά κανόνα, χαμηλή δόση και απλά δοσολογικά σχήματα per os ή διαδερμικών φαρμακευτικών σκευασμάτων και παραμένει χωρίς σοβαρά ή δυσλειτουργικά συμπτώματα όλο το 24ώρο.

Με την πάροδο των ετών, η νόσος θα περάσει, από αυτή την αρχική «σταθερή» περίοδο, σε ένα πιο «ασταθές», στάδιο. Το στάδιο αυτό σηματοδοτείται από δύο κυρίως μεταβολές στη συμπεριφορά της νόσου, που σχετίζονται με τη μείωση της διάρκειας και την έκπτωση στην ποιότητα της δράσης της ντοπαμινεργικής θεραπείας [4-7]. Η 1η εξ' αυτών εκδηλώνεται με την επανεμφάνιση των παρκινσονικών συμπτωμάτων μέσα στη μέρα. Αρχικά αυτό συμβαίνει λίγο πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση της λεβοντόπα. Το φαινόμενο αυτό καλείται "πρώιμο off" (wearing off) και μπορεί να εκδηλώνεται με κινητικά ή/και μη κινητικά συμπτώματα [4]. Οφείλεται στη σταδιακή μείωση της διάρκειας δράσης της εκάστοτε δόσης της λεβοντόπα εξαιτίας της συνεχιζόμενης εκφύλισης της μελανοραβδωτής οδού [5]. Στο προχωρημένο στάδιο τα επεισόδια off μπορεί να εμφανίζονται και σε άλλες στιγμές, απρόβλεπτα ή αιφνίδια. Κάποιες από τις απρόβλεπτες κινητικές διακυμάνσεις του προχωρημένου σταδίου (όπως για παράδειγμα η καθυστέρηση στην έναρξη δράσης μίας δόσης λεβοντόπα (delayed-on) καθώς και η πλήρης αποτυχία της δράσης της (non-on ή dose failure), οφείλονται στην προβληματική απορρόφηση της λεβοντόπα από το δυσλειτουργικό γαστρεντερικό σύστημα των ασθενών, ένα σύστημα που πάσχει ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου [5, 6]. Η 2<sup>η</sup> αλληλαγή που συμβαίνει κατά τη μετάβαση από το «σταθερό» στο «ασταθές» στάδιο της νόσου, αφορά την εμφάνιση των υπερκινησιών. Οι υπερκινησίες (στην αγγλική ορολογία «dyskinesias») είναι ακούσιες χορειοαθετωσικές ή δυστονικές κινήσεις που συνιστούν επιπλοκές της χρόνιας ντοπαμινεργικής αγωγής. Συμβαίνουν συνήθως στην αιχμή της δράσης της εκάστοτε δόσης της λεβοντόπα, αλλά μπορούν, σπανιότερα, να εκδηλωθούν και κατά την έναρξη ή τη λήξη της δράσης της (διφασικές). Γνωρίζουμε σήμερα, ότι η αιτιολογία των συνήθων υπερκινησιών αιχμής δόσης, σχετίζεται αφενός μεν με τη συνεχιζόμενη εκφύλιση της μελανοραβδωτής οδού, αφετέρου με τη χρόνια διαλείπουσα χορήγηση ντοπαμινεργικών φαρμάκων με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, όπως η λεβοντόπα [8]. Ένα ποσοστό 40% των ασθενών με νόσο Πάρκινσον, βιώνουν υπερκινησίες μετά από τα πρώτα 4 με 6 έτη θεραπείας με λεβοντόπα [9]. Η εμφάνισή τους σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου και το ύψος της δοσολογίας της λεβοντόπα και όχι τόσο με τη διάρκεια χορήγησης της ντοπαμινεργικής αγωγής [10, 11].

Οι διακυμάνσεις στα παρκινσονικά συμπτώματα και τα υπερκινητικά φαινόμενα καλούνται στο σύνολό τους «κινητικές επιπλοκές» και η εμφάνισή τους σηματοδοτεί τη μετάπτωση στο προχωρημένο στάδιο της νόσου [12]. Πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι ο τρόπος που ο κλινικός ορίζει το προχωρημένο στάδιο της νόσου διαφέρει από χώρα σε χώρα [13]. Για τον ακριβή καθορισμό του σταδίου αυτού με απλά κριτήρια, εύκολα εφαρμόσιμα και από μη ειδικούς, έχει προταθεί ο κανόνας «5-2-1». Σύμφωνα με αυτόν, ο ασθενής θεωρείται προχωρημένου σταδίου εφόσον πληροί τουλάχιστον μία από τις παρακάτω προϋποθέσεις: 1. Χρειάζεται τουλάχιστον 5 φορές την ημέρα δισκία λεβοντόπα, 2. παρουσιάζει συνολικό ημερήσιο χρόνο off διάρκειας τουλάχιστον 2 ωρών, και 3. εμφανίζει δυσλειτουργικές υπερκινησίες για τουλάχιστον 1 ώρα την ημέρα [14].

Το σταθές αυτό στάδιο επιδεινώνεται προοδευτικά, παγιδύοντας εντέλει τους ασθενείς σε μια απρόβλεπτα κυμαινόμενη κλινική κατάσταση, όπου περιόδοι φτωχής ή υποβέλτιστης λειτουργικότητας (λόγω παρκινσονικών συμπτωμάτων η υπερκινητικών φαινομένων) εναλλάσσονται με, ολοένα και μικρότερης διάρκειας, περιόδους καλής λειτουργικότητας, καθιστώντας αδύνατο το προγραμματισμό της καθημερινότητάς τους. Επιπλέον, με την πάροδο του χρόνου μπορεί να αναπτυχθούν «αξονικά» κινητικά, καθώς και μη κινητικά συμπτώματα (π.χ. γνωστική έκπτωση, ψυχωσικά φαινόμενα, δυσαυτονομία κ.α.) που ανθίστανται στη ντοπαμινεργική θεραπεία [12]. Η εξάρτηση των ασθενών από τους φροντιστές γίνεται διαρκώς μεγαλύτερη. Το οικονομικό και ψυχικό κόστος της φροντίδας τους είναι μεγάλο καθώς λαμβάνουν πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα και η αναπηρία από τα συμπτώματα της προχωρημένης νόσου καθιστά επιτακτική και αναγκαία την 24ωρη πλήρη φροντίδα τους από άλλα άτομα [15].

#### 4. Η θεραπεία της νόσου Πάρκινσον

Καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη σήμερα νευροπροστατευτική αγωγή, η θεραπεία της νόσου Πάρκινσον αποσκοπεί στη βελτίωση των δυσλειτουργικών συμπτωμάτων με την ελάχιστη δυνατή επιβάρυνση από τη θεραπεία, με στόχο τη διατήρηση της αυτονομίας και τη βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Περιλαμβάνει φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις. Απαιτεί εμπειρία από την πλευρά του θεράποντος ιατρού, συμμόρφωση από την πλευρά του ασθενούς, καθώς και τη θέσπιση μιας μακροχρόνιας συμμαχίας μεταξύ τους που θα στηρίζεται σε σχέση αμοιβαίας εμπιστοσύνης. Ιδανικά, οφείλει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται στο ιδιαίτερο προφίλ του κάθε ασθενούς. Η σωματική άσκηση έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε όλα τα στάδια της νόσου και συστήνεται εξ αρχής ως τρόπος ζωής σε όλους τους ασθενείς [16-20].

Η διαχείριση της νόσου στο πρώιμο στάδιο, περιλαμβάνει την κατάλληλη επιλογή φαρμάκων με σκοπό, όχι μόνο τη βελτίωση των δυσλειτουργικών συμπτωμάτων, αλλά και την καθυστέρηση ή τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης των κινητικών επιπλοκών του προχωρημένου σταδίου. Στόχος είναι να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα με την απλούστερη και χαμηλότερη σε δόση φαρμακευτική αγωγή (βλ. Κατευθυντήριες Οδηγίες και Θεραπευτικό Πρωτόκολλο για τη Νόσο Πάρκινσον) [16]. Τα ντοπαμινεργικά φάρμακα που έχουν συμπτωματική δράση και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αρχική μονοθεραπεία, περιλαμβάνουν τη λεβοντόπα, τους από του στόματος και διαδερμικά χορηγούμενους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές και τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης Β (MAO-B). Από αυτά, την καλύτερη αποτελεσματικότητα έχει η λεβοντόπα, ακολουθούμενη από τους αγωνιστές και τέλος από τους αναστολείς MAO-B. Ωστόσο, τείνουμε να επιλέγουμε τη θεραπεία έναρξης με βάση την ηλικία του κάθε ασθενούς. Σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς ξεκινάμε συνήθως με λεβοντόπα ενώ σε νέους ασθενείς, ως θεραπεία έναρξης, επιλέγουμε συχνά τους αναστολείς MAO-B ή κάποιον ντοπαμινεργικό αγωνιστή. Οι αγωνιστές και οι αναστολείς MAO-B, παρότι δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικοί με τη λεβοντόπα, μπορούν να βελτιώσουν σε κάποιο βαθμό τα συμπτώματα της στα αρχικά στάδια και να αναβάλουν την έναρξη της λεβοντόπα, με την ελπίδα να καθυστερήσουν την εμφάνιση των κινητικών επιπλοκών που σχετίζονται με αυτήν. Εφόσον όμως απαιτείται μεγαλύτερη συμπτωματική δράση, μπορούμε να ξεκινήσουμε με λεβοντόπα και σε νεαρότερους ασθενείς ή να προσθέσουμε λεβοντόπα στους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές. Η συγχρήγηση λεβοντόπα-αγωνιστών στο πρώιμο στάδιο συμβάλλει στο να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα με χαμηλότερη δοσολογία λεβοντόπα [17-20]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η υπνηλία και οι ψυχιατρικές και γνωστικές διαταραχές είναι συχνότερες με τους αγωνιστές σε σχέση με την λεβοντόπα, για αυτό και οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς. Δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι ένας ντοπαμινεργικός αγωνιστής είναι ανώτερος από έναν άλλο αναφορικά με τον έλεγχο των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου (με εξαίρεση την απομορφίνη που όμως δεν έχει θέση στο πρώιμο στάδιο της νόσου). Ωστόσο, οι μη εργοταμινικοί αγωνιστές, θα πρέπει να προτιμώνται από τους παλαιότερους εργοταμινικούς αγωνιστές (π.χ βρωμοκρυπτίνη), λόγω του αυξημένου κινδύνου πνευμονικής και καρδιακής ίνωσης [17, 18].

Παρά την ορθή αντιμετώπιση της νόσου στο πρώιμο στάδιο, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών θα εμφανίσει τελικά διακυμάνσεις και υπερκινησίες με την πάροδο του χρόνου. Η εμφάνιση των επιπλοκών αυτών επιτάσσει διαφορετική διαχείριση της ντοπαμινεργικής θεραπείας στο προχωρημένο στάδιο. Η αντι-

μετώπιση του πρώιμου off περιλαμβάνει στρατηγικές που μπορούν διαδοχικά να συνδυαστούν μεταξύ τους όπως: 1. την αύξηση της εκάστοτε δόσης της λεβοντόπα, 2. την αύξηση της συχνότητας των δόσεων, 3. την βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητάς της λεβοντόπα με την προσθήκη αναστολέων των μεταβολικών της μονοπατιών όπως της κατεχολι-ο-μεθυλτρανσφεράσης (COMT, π.χ. εντακαπρόνη) και της MAO-B (σελεγιλίνη και ρασαγιλίνη) και 4. την προσθήκη ή κλιμάκωση των ντοπαμινεργικών αγωνιστών. Η διαχείριση των υπερκινησιών στην αιχμή της δράσης της λεβοντόπα περιλαμβάνει την μείωση της δόσης των ντοπαμινεργικών φαρμάκων, συχνά με παράλληλη αύξηση της συχνότητας χορήγησης της λεβοντόπα, καθώς και τη χρήση αμανταδίνης. Ειδικά για τις διακυμάνσεις που είτε εμφανίζονται απρόβλεπτα, είτε επιμένουν παρά τους παραπάνω χειρισμούς, συνιστάται απομάκρυνση της αγωγής από τα γεύματα, αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας και η χρήση πένας απομορφίνης [17-20]. Εν τέλει, οι ασθενείς καταλήγουν να λαμβάνουν ολιόενα και πιο πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα που καθιστούν δύσκολη τη συμμόρφωσή τους, συχνότερες τις παρενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και προβληματική την τήρηση του ωραρίου [19, 20].

Δυστυχώς, παρά τους θεραπευτικούς αυτούς χειρισμούς με από του στόματος, διαδερμικά ή υποδόρια ντοπαμινεργικά φάρμακα, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών θα συνεχίσουν να εμφανίζουν επιπλοκές με σοβαρές επιπτώσεις στην καθημερινή τους λειτουργικότητα και στο φορτίο νόσου που επωμίζονται οι ίδιοι και οι φροντιστές τους [12]. Σε αυτή τη δύσκολη περίοδο, οι τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες (DBS και αντλίες φαρμάκων) μπορούν να βελτιώσουν πιο αποτελεσματικά τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής των ασθενών [16-20]. Οι αντλίες έγχυσης φαρμάκων αποδίδουν την κατάλληλη για τον κάθε ασθενή ποσότητα ντοπαμινεργικού φαρμάκου με τρόπο συνεχή, διασφαλίζοντας πιο σταθερή και αξιόπιστη ανακούφιση από τα συμπτώματα. Η λεβοντόπα και η απομορφίνη είναι τα δύο φάρμακα που χορηγούνται με ειδικές συσκευές/αντλίες συνεχούς έγχυσης. Η απομορφίνη χορηγείται υποδόρια από μια βελόνα που τοποθετείται κάτω από το δέρμα ενώ η λεβοντόπα (σε συνδυασμό με καρβιντόπα, έναν αναστολέα της περιφερικής αποκαρβοξυλάσης των αρωματικών αμινοξέων), χορηγείται διαμέσου γαστροστομίας από έναν καθετήρα διπλού αυλού που επιτρέπει την έγχυσή της στη νήσιδα. Από τις τρεις διαθέσιμες σήμερα τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες, η απομορφίνη είναι η μόνη που δεν είναι επεμβατική [17, 18].

## 5. Η θέση της απομορφίνης στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον.

### 5α. Φαρμακολογικά δεδομένα της απομορφίνης

Η απομορφίνη είναι ένας μη εργοταμινικός ντοπαμινεργικός αγωνιστής που χορηγείται υποδόρια [2]. Δεσμεύεται και διεγείρει τόσο τους D1 όσο και τους D2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς όπως η ντοπαμίνη, αλλά έχει 10 φορές υψηλότερη συγγένεια με αυτούς σε σχέση με τη ντοπαμίνη [21]. Όταν χορηγείται υποδορίως, η απομορφίνη απορροφάται ταχέως λόγω της υψηλής λιποφιλικότητάς της και διαπερνά γρήγορα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό [22], φτάνοντας στη μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα έπειτα από 10-20 λεπτά και στο ΕΝΥ μισή ώρα μετά την ένεση. Παράγοντες όπως το σημείο της ένεσης, το βάθος της ένεσης, η θερμοκρασία του σώματος και το πάχος των μαλακών μορίων μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση, ενώ η συγχρηνογούμενη δόση της λεβοντόπα, η ηλικία, το φύλο, το βάρος και η διάρκεια της νόσου δεν φαίνεται να έχουν κάποια επίδραση στο μεταβολισμό της απομορφίνης [22]. Η απομορφίνη είναι ο πιο αποτελεσματικός από όλους τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές. Η γρήγορη έναρξη δράσης και η 100% βιοδιαθεσιμότητα της που οφείλεται στον υποδόριο τρόπο χορήγησής, αποτελούν σημαντικά πλεονεκτήματα που τη διαφοροποιούν από τις άλλες θεραπείες της νόσου.

### 5β. Εγκεκριμένες μορφές χορήγησης της απομορφίνης και οι ενδείξεις τους στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον

Στην Ελλάδα κυκλοφορούν δύο εγκεκριμένες μορφές απομορφίνης υποδόριας χορήγησης, η απομορφίνη σε μορφή πέννας (στυλίου) για εφάπαξ ένεση και η απομορφίνη σε μορφή αντλίας για συνεχή έγχυση. [2, 17-20]. Σύμφωνα με τις επίσημες ενδείξεις τους :

1. Οι υποδόριες ενέσεις απομορφίνης (πένα) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταχεία και άμεση αναστροφή επεισοδίων off σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον.
2. Η συνεχής υποδόρια έγχυση απομορφίνης (αντλία έγχυσης) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση των διακυμάνσεων σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον που εμφανίζουν σοβαρές κινητικές επιπλοκές παρά τη βέλτιστη από του στόματος θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται αποκλειστικά σε εξειδικευμένα κέντρα με δυνατότητα επαρκούς παρακολούθησης.

Καθώς επεισόδια off και διακυμάνσεις δεν υπάρχουν στο πρώιμο σταθερό στάδιο της νόσου, η απομορφίνη έχει θέση μόνο στη θεραπεία του προχωρημένου σταδίου.

*Η πένα απομορφίνης και η χρησιμότητά της στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον*

Η υποδόρια έγχυση της απομορφίνης με μορφή πέννας είναι μία θεραπεία γρήγορης και αποτελεσματικής «διάσωσης» από τα παρκινσονικά φαινόμενα off, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις ακόλουθες περιπτώσεις με βάση τη βιβλιογραφία:

- σε ασθενείς που εμφανίζουν μεμονωμένα επεισόδια "off" με δυσλειτουργικά συμπτώματα που καθιστούν επιθυμητή την ταχεία αναστροφή τους [2, 23]
- σε ασθενείς με πρωινή ακινησία [2, 24]
- σε ασθενείς με πρωινά επώδυνα "off" φαινόμενα π.χ πρωινή off δυστονία [2].

Οι ενέσεις απομορφίνης μπορούν να αντιμετωπίσουν εξίσου αποτελεσματικά τα κινητικά και τα μη-κινητικά συμπτώματα που σχετίζονται με την κατάσταση off. Σύμφωνα με τη γνώμη των ειδικών, τα επεισόδια off που μπορούν να αντιμετωπιστούν με ενέσεις απομορφίνης μπορεί να είναι ποικίλης αιτιολογίας και να συνιστούν αιφνίδια on-off, αποτυχίες δόσεων ή καθυστερήσεις στην έναρξη της απάντησης στη λεβοντόπα, μεμονωμένα wearing off, πρωινά ακινητικά φαινόμενα ή ακόμα και καθαρά μη-κινητικά off με δυσλειτουργική συμπτωματολογία όπως για παράδειγμα ο πόνος. Μελέτες έχουν δείξει ότι η υψηλή αποτελεσματικότητα της ένεσης απομορφίνης δεν μειώνεται σταδιακά με το χρόνο [23], γεγονός που επιτρέπει στους νευρολόγους να τη χρησιμοποιήσουν, άνετα και με ασφάλεια, ήδη από τα αρχικά στάδια του προχωρημένου σταδίου, βελτιώνοντας από νωρίς την ποιότητα ζωής των ασθενών [25].

Η απομορφίνη, ως θεραπεία διάσωσης, χορηγείται με υποδόρια ένεση που διενεργείται από τον ίδιο τον ασθενή ή τον φροντιστή του [26]. Η έναρξη δράσης είναι ταχύτατη, συνήθως σε 10 λεπτά. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ικανοί να αναγνωρίζουν την έναρξη των συμπτωμάτων "off" και να μπορούν να κάνουν την ένεση μόνοι τους ή να έχουν ένα φροντιστή ικανό και διαθέσιμο να τους κάνει την ένεση όταν χρειασθεί. Ο θεράπων νευρολόγος οφείλει να καθορίσει τη δόση της απομορφίνης που αίρει γρήγορα και αποτελεσματικά τα συμπτώματα off του ασθενή. Η δόση αυτή δεν είναι ίδια σε όλους. Εφόσον όμως καθοριστεί, συνήθως παραμένει σταθερή. Για το σκοπό αυτό ακολουθείται η παρακάτω διαδικασία: Δύο μέρες πριν την προγραμματισμένη έναρξη της απομορφίνης απαιτείται προετοιμασία του ασθενούς με δομπεριδόνη από το στόμα (10 mg τρεις φορές την ημέρα), που σκοπό έχει την δέσμευση των περιφερικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων προκειμένου να αποφευχθούν οι συνήθεις γαστρεντερικές παρενέργειες της απομορφίνης όπως η ναυτία και ο έμετος. **Πριν παρθεί η απόφαση για έναρξη θεραπείας με**

δομπεριδόνη και απομορφίνη, θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά οι παράγοντες κινδύνου για την παράταση του διαστήματος QT, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το όφελος της θεραπείας υπερβεί του κινδύνου. Η δομπεριδόνη θα πρέπει να διακόπτεται σταδιακά και σχετικά σύντομα μετά τη τιτλοποίηση. Η τιτλοποίηση γίνεται σε φάση off. Χορηγούνται αυξανόμενες δόσεις απομορφίνης με διαδοχικές ενέσεις υποδορίως, ξεκινώντας από 1 mg και φτάνοντας μέχρι τα 9-10 mg, με απόσταση 45 λεπτών η μία από την άλλη. Η δόση εκείνη που είναι ικανή να φέρει τον ασθενή από κατάσταση off σε κατάσταση on εντός 10-15 λεπτών, χωρίς παρενέργειες, επιλέγεται ως βέλτιστη [26]. Επιτρέπονται μέχρι και 10 ενέσεις την ημέρα. Ο ασθενής όμως που χρειάζεται περισσότερες από 5-6 ενέσεις ημερησίως, είναι πιο σωστό να περάσει σε αντλία απομορφίνης. Οι ενέσεις απομορφίνης μπορούν να χορηγηθούν σε off οποιασδήποτε διάρκειας, αιτιολογίας και βαρύτητας, αρκεί ο ασθενής να χρειάζεται την άμεση αναστροφή των συμπτωμάτων της νόσου που βιώνει εκείνη τη στιγμή. Η απομορφίνη δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των υπερκινησιών αιχμής δόσης, τις οποίες μάλιστα πιθανά να επιδεινώσει. Παρότι μπορεί να βελτιώσει τις διφασικές υπερκινησίες, δεν έχει μελετηθεί για το σκοπό αυτό, οπότε δεν υπάρχει σχετική επίσημη ένδειξη.

*Η αντλία συνεχούς υποδόριας έγχυσης απομορφίνης στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον*

Η συνεχής υποδόρια έγχυση απομορφίνης με αντλία ενδείκνυται, ως καθημερινή θεραπεία, σε ασθενείς με σοβαρές διακυμάνσεις, που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη βέλτιστη από του στόματος αγωγή [16-20]. Η αποτελεσματικότητα της αντλίας απομορφίνης (CSAI) στην μείωση του συνολικού ημερήσιου χρόνου off αναδείχθηκε πρόσφατα στη διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη TOLEDO και την επέκτασή της [27, 28]. Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι η έναρξη αντλίας απομορφίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση στην από του στόματος ντοπαμινεργική αγωγή. Σε παλαιότερη μελέτη, οι Pietz et al μελέτησαν 25 ασθενείς με νόσο Πάρκινσον στους οποίους η έναρξης θεραπείας με αντλία απομορφίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συνολικής ημερήσιας δόσης της λεβοντόπα κατά 50%, τη σημαντική βελτίωση και άλλων παραμέτρων όπως ο ύπνος, η διάθεση/απάθεια, γαστρεντερικές διαταραχές, τα ουρολογικά και σεξουαλικά προβλήματα, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σοβαρά ψυχωσικά φαινόμενα [29]. Στην επέκταση της μελέτης αυτής, (the EuroInf survey), οι Reddy et al διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση τόσο στις κινητικές όσο και στις μη κινητικές παραμέτρους σε άλλους 43 ασθενείς εκτιμώντας ότι το μέγεθος της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με απομορφίνη, είναι συγκρίσιμο με εκείνο του DBS,

χωρίς πάντως να έχει γίνει απευθείας σύγκριση στην ίδια μελέτη [30].

Η αντλία απομορφίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν οι από του στόματος θεραπείες έχουν εξαντλησει τις θεραπευτικές τους δυνατότητες [2,16,20]. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της αντλίας απομορφίνης στη θεραπεία της νόσου Parkinson είναι τα ακόλουθα:

- ελάττωση του χρόνου off [27, 28].
- αύξηση του χρόνου on χωρίς προβληματικές δυσκινήσιες [27, 28]
- ελάττωση λοιπών αντιπαρκινσονικών φαρμάκων (Levodopa Equivalent Dose) [27-29]
- βελτίωση στη συμμόρφωση ασθενών
- βελτίωση μη κινητικών συμπτωμάτων [27-31]

Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει τα δυνητικά οφέλη της απομορφίνης στα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον χωρίς όμως να έχει λάβει επίσημη ένδειξη για αυτά <sup>(30-34)</sup>. Συγκεκριμένα, αναφέρουν ότι η απομορφίνη μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση σε νευροψυχιατρικά συμπτώματα, στις διαταραχές ύπνου, στον πόνο, στην ουρολογική δυσλειτουργία, ακόμα και στις διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων [30-33]. Επίσης, η συνεχής υποδόρια θεραπεία με απομορφίνη, μπορεί να επιτρέψει τη μείωση ή απλοποίηση της per os χορηγούμενης ντοπαμινεργικής θεραπείας, με αποτέλεσμα ο ασθενής να απαλλαγεί από πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα των από του στόματος θεραπειών που δυσχεραίνουν σημαντικά τη συμμόρφωση [35-37].

Με βάση τα παραπάνω, τα προφίλ των ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από τη χρήση αντλίας απομορφίνης συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας συνεχούς υποδόριας έγχυσης απομορφίνης με αντλία, είναι απαραίτητος ο καθορισμός της αποτελεσματικής δόσης της συνεχόμενης ροής για τον εκάστοτε ασθενή. Όπως και με την πένα απομορφίνης, οι ασθενείς που επιλέγονται για αντλία απομορφίνης θα χρειαστεί να λάβουν δομπεριδόνη τουλάχιστον δύο ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά εάν εμφανίζουν παράταση του διαστήματος QT ή παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισής του, όπως και με την πένα [39]. Απαραίτητη θεωρείται η πραγματοποίηση ενός ηλεκτροκαρδιογραφήματος πριν την έναρξη της θεραπείας. Η δομπεριδόνη θα πρέπει να διατηρείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και να διακόπτεται το συντομότερο δυνατόν. Για την συνεχή υποδόρια έγχυση με αντλία, η συνήθης δόση έναρξης της απομορφίνης είναι 2 mg ανά ώρα [39]. Ακολούθως η ροή μπορεί να αυξάνεται κατά 1 mg ανά ώρα μέχρι τα 6 mg ανά ώρα maximum. Η συνολική ημερήσια δόση της υδροχλωρικής απομορφίνης δε θα πρέπει να υπερβίνει τα 100 mg [39]. Η δοσολογική συσχέτιση μεταξύ απομορφίνης και λεβοντόπα είναι 1 προς 10,

**Πίνακας 2:** Σε ποιούς ασθενείς μπορούμε να σκεφτούμε τη θεραπεία με Απομορφίνη

Στυλιδός Απομορφίνης	Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Απομορφίνης
Σε ασθενείς με πρωινή ακινησία ή φαινόμενα off (πχ. επώδυνη δυστονία) στην αφύπνιση <sup>23</sup>	Σε ασθενείς με δυσλειτουργικές κινητικές (και μη κινητικές) διακυμάνσεις παρά τη βέλτιστη από του στόματος θεραπεία <sup>16-20, 31,32</sup>
Σε ασθενείς για τη διάσωση από κινητικά και μη κινητικά φαινόμενα των επεισοδίων off που συμβαίνουν παρά τη σωστή λήψη της αγωγής <sup>16-20, 24, 31, 32</sup>	Σε ασθενείς που χρειάζονται πολλή ενέσεις με στυλιδό απομορφίνης
Σε ασθενείς που αναφέρουν καθυστερημένη έναρξη δράσης της λεβοντόπα <sup>31</sup>	Σε ασθενείς που έχουν επιλέξει επεμβατικές θεραπείες (DBS, αντλία λεβοντόπα) αλλά η πραγματοποίησή τους καθυστερεί ή αντενδείκνυται
Σε ασθενείς που αναφέρουν αποτυχίες δόσεων <sup>31</sup>	Για την μείωση του χρόνου off σε ασθενείς με στενό θεραπευτικό παράθυρο και υπερκινησίες αιχμής δόσης που περιορίζουν την περαιτέρω κλιμάκωση της per os αγωγής
Σε ασθενείς που έχουν προβλήματα απορρόφησης της λεβοντόπα λόγω δυσλειτουργίας του ΓΣ <sup>31</sup>	Σε ασθενείς με πολύπλοκα δοσολογικά σχήματα που δε συμμορφώνονται καλά με την αγωγή.
	Σε ασθενείς που έχουν σημαντικά προβλήματα με την απορρόφησης της λεβοντόπα και των λοιπών από του στόματος φαρμάκων, λόγω δυσλειτουργίας του ΓΣ ή αλληλεπίδρασης με τις πρωτεΐνες της τροφής
	Σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν θεραπεία από το στόμα

επομένως τα 6 mg αντιστοιχούν σε 60 mg λεβοντόπα την ώρα. Η συγχρηγούμενη από το στόμα ντοπαμινεργική αγωγή μπορεί να αποκλιμακωθεί, εφόσον είναι εφικτό, κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της ροής έγχυσης της απομορφίνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της απομορφίνης είναι συνήθως ήπιες και εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με την αντλία συνεχούς έγχυσης, με συνηθέστερα τα δερματικά οζίδια, την υπνηλία, τη ναυτία, τη δυσκινησία και τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα. Ο θωρακικός πόνος, η στηθάγχη και η σοβαρή ορθοστατική υπόταση είναι σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ έχει παρατηρηθεί σε ένα αριθμό ασθενών παράταση του QT, για αυτό και δόσεις έγχυσης μεγαλύτερες των 6 mg ανά ώρα δεν συνιστώνται. Σπανιότερη αλλά σοβαρή παρενέργεια αναφέρεται η αιμολυτική αναιμία. Η αποτελεσματική διαχείριση των ανεπιθύμητων

ενεργειών αποτελεί σημαντικό παράγοντα για να παραμείνει ένας ασθενής με νόσο Πάρκινσον στην απομορφίνη και ειδικότερα στην αντλία. Η αντιμετώπιση των συνήθων επιπλοκών όπως τα δερματικά οζίδια, περιλαμβάνει τη χρήση ειδικής βελόνας στην αντλία, τη θεραπεία με υπέρηχους και μασάζ, την καλή υγιεινή του δέρματος και των μαλακών μοριών, τη χρήση gel σιλικόνης κλπ. Για το σκοπό αυτό, ιδιαίτερη σημασία έχει η αποτελεσματική υποστήριξη από εξειδικευμένη νοσηλευτική υπηρεσία [39, 40].

Η απομορφίνη αντενδείκνυται με βάση την περίληψη χαρακτηριστικών των προϊόντων, σε:

- ασθενείς με αναπνευστική καταστολή, άνοια, ψυχωσικά σύνδρομα ή ηπατική ανεπάρκεια.
- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα της



- σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών [39].

### **5γ. Η χρήση της απομορφίνης στην Ελλάδα.**

Στην Ελλάδα η απομορφίνη είναι άγνωστη για έναν αρκετά μεγάλο αριθμό νευρολόγων. Οι ειδικοί των κινητικών διαταραχών, από την κλινική τους εμπειρία, συμφωνούν ότι οι ασθενείς με νόσο Πάρκινσον χρειάζονται την απομορφίνη πολύ νωρίτερα από τότε που τη λαμβάνουν. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι οι νευρολόγοι που τη χρησιμοποιούν, συνηθίζουν να εξαντλούν όσο μπορούν περισσότερο τα περιθώρια της από του στόματος φαρμακευτικής αγωγής, πριν την προτείνουν ως θεραπευτική επιλογή στον ασθενή τους. Πολλοί ασθενείς έχουν για πολλά χρόνια (>4) πρωινή ακινησία και παραμένουν επί μακρόν σε από του στόματος θεραπείες οι οποίες δεν μπορούν να την αντιμετωπίσουν.

### **5δ. Σύγκριση της αντλίας απομορφίνης με τις άλλες τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες**

Σε σχέση με την αντλία ενδοϋποδοχιακής χορήγησης λεβοντόπα, η απομορφίνη χορηγούμενη υποδοχίως με μορφή αντλίας, εμφανίζει τα παρακάτω πλεονεκτήματα: 1. παρακάμπτει πλήρως το πεπτικό σύστημα που δυσλειτουργεί σημαντικά στη νόσο Πάρκινσον, 2. η απορρόφησή της δεν επηρεάζεται από την τροφή και τις πρωτεΐνες που λαμβάνονται στα γεύματα, 3. η επιλογή έναρξης της, αποτελεί αποκλειστικά απόφαση του θεράποντος νευρολόγου και διενεργείται από εκείνον χωρίς να απαιτείται η συνδρομή άλλων ειδικοτήτων, 4. δεν προϋποθέτει μείζονες παρεμβάσεις στο σώμα του ασθενούς πέρα από την τοποθέτηση μιας βελόνας υποδόριας χορήγησης, για αυτό και είναι άμεσα και εύκολα αναστρέψιμη. Σε αντίθεση, οι άλλες δύο τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες απαιτούν παρεμβάσεις στο σώμα του ασθενούς όπως τη διενέργεια γαστρονηστίδοστομίας και τη χειρουργική εμφύτευση του νευροδιεγέρτη DBS. Για τους λόγους αυτούς, η αντλία απομορφίνης θεωρείται η πιο εύκολη να ξεκινήσει (και να σταματήσει) τεχνολογικά υποβοηθούμενη θεραπεία. Σύμφωνα με τις οδηγίες NICE 2017, οι θεραπείες της νόσου Πάρκινσον ταξινομούνται σε φαρμακευτικές και χειρουργικές και η απομορφίνη, τόσο σε μορφή πένας όσο και σε μορφή αντλίας, κατατάσσεται στις πρώτες [17]. Συνιστάται να εξαντλούνται οι δυνατότητες των φαρμακευτικών θεραπειών πριν να προτείνονται στους ασθενείς με προχωρημένο στάδιο οι χειρουργικές θεραπείες [17, 18]. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία που περιγράφει την πραγματικότητα σε άλλα κράτη, η απομορφίνη φαίνεται να έχει το μικρότερο κόστος συγκριτικά με τις άλλες επεμβατικές θεραπείες, όπως το DBS και η αντλία έγχυσης λεβοντόπα [42-44].

Στην Ελλάδα συγκριτικό μειονέκτημα της αντλίας

απομορφίνης σε σχέση με τις άλλες δύο τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες, είναι το γεγονός ότι η δαπάνη προμήθειας της απομορφίνης επιβαρύνει, εν μέρει, τον ασθενή. Ένα επιπρόσθετο σχετικό μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι σπάνια μπορεί να επιτευχθεί μονοθεραπεία με απομορφίνη για μακρό χρονικό διάστημα. Κατά κανόνα απαιτείται η συνέχιση της χορήγησης από του στόματος ντοπαμινεργικών φαρμάκων, αν και, όπως προαναφέρθηκε, σε χαμηλότερες δόσεις και απλούστερα σχήματα. Η ανάπτυξη οξιδίων αποτελεί ένα συχνό περιοριστικό παράγοντα για την συνέχιση της θεραπείας. Τέλος, η ανάγκη ύπαρξης φροντιστή ικανού να υποστηρίξει τη θεραπεία είναι ένας περιορισμός σε σχέση με το DBS και την αυτονομία που αυτό συνεπάγεται για τον ασθενή.

Καθώς και οι τρεις τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες (αντλία απομορφίνης, αντλία λεβοντόπα, DBS) μοιράζονται την ίδια ένδειξη, αξίζει να επισημανθεί ότι το βασικό κριτήριο επιλογής της κατάλληλης τεχνολογικά υποβοηθούμενης θεραπείας είναι το συγκεκριμένο προφίλ του κάθε ασθενούς [16-20]. Παράγοντες όπως η ηλικία, η βαρύτητα της νόσου πέραν των κινητικών επιπλοκών, η συνολική ισοδύναμη δόση λεβοντόπα (Levodopa Equivalent Dose (LED)), ο βαθμός ανταπόκρισης στην ντοπαμινεργική θεραπεία, η ύπαρξη νοητικής έκπτωσης ή ψυχιατρικής συμπτωματολογίας, το προσδόκιμο επιβίωσης, η ύπαρξη φροντιστή, η ύπαρξη ορθοστατικής υπότασης, οι τυχόν συνοσηρότητες κ.α., είναι καθοριστικοί για την απόφαση αυτή, που πρέπει να εξατομικεύεται και να αποτελεί προϊόν συμφωνίας του ασθενούς και του θεράποντος νευρολόγου ο οποίος, ιδανικά, πρέπει να έχει εμπειρία και στις τρεις αυτές μεθόδους. Οι τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες, καθώς εμφανίζουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, μπορούν να συνδυαστούν σε επιλεγμένους ασθενείς προσφέροντας αθροιστικό θεραπευτικό όφελος [45]. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός του DBS με αντλία έγχυσης φαρμάκου μπορεί να συμβάλει στην ακόμα καλύτερη διαχείριση υπολειπόμενων ή επανεμφανιζόμενων κινητικών επιπλοκών σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών.

## **6. Επίλογος - Συμπεράσματα**

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση της θέσης της απομορφίνης στη θεραπεία της νόσου Πάρκινσον σύμφωνα με την άποψη ελληνικών νευρολόγων, ειδικών στις κινητικές διαταραχές και τη διαθέσιμη σήμερα βιβλιογραφία.

Συνοψίζοντας, η θεραπεία διάσωσης με υποδόρια ένεση απομορφίνης ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της πρωινής ακινησίας αλλά και κινητικών (και μη κινητικών) επεισοδίων off που εμφανίζονται παρά την per os αγωγή, ιδίως όταν αυτά είναι απρόβλεπτα, μεμο-

νωμένα ή λίγα σε αριθμό. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά της είναι γνωστή για περισσότερο από 25 χρόνια και τα κύρια πλεονεκτήματά της περιλαμβάνουν τη γρήγορη έναρξη δράσης και την άμεση ανακούφιση από τα συμπτώματα που δεν έχει να επιδείξει καμία άλλη ντοπαμινεργική αγωγή. Καθώς η αποτελεσματικότητά της δεν φαίνεται να αποδυναμώνεται με το χρόνο μπορεί με ασφάλεια να χορηγηθεί ήδη από το αρχικό στάδιο της προχωρημένης νόσου.

Η συνεχής έγχυση απομορφίνης μέσω αντλίας (PFS) αποτελεί θεραπευτική επιλογή στην προχωρημένη νόσο και ενδείκνυται για τους ασθενείς που, παρά τη βέλτιστη από του στόματος φαρμακευτική αγωγή, εξακολουθούν να εμφανίζουν δυσλειτουργικές κινητικές επιπλοκές. Διασφαλίζει σημαντική βελτίωση τους όπως αυτή αναγνωρίζεται στη μείωση του συνολικού ημερήσιου χρόνου off. Συνιστά την πιο εύκολη να ξεκινήσει, αλλά και να τερματιστεί, τεχνολογικά υποβοηθούμενη θεραπεία, που δεν απαιτεί συνδρομή άλλων ειδικοτήτων ή μείζονες παρεμβάσεις στο σώμα του ασθενούς. Για αυτό και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί νωρίτερα ή ευκολότερα από άλλες τεχνολογικά υποβοηθούμενες θεραπείες.

Η χρήση της απομορφίνης στην αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Πάρκινσον στην Ελλάδα είναι σχετικά περιορισμένη σε σχέση με άλλα κράτη. Η παρούσα εργασία σκοπό έχει να βοηθήσει την απομορφίνη να πάρει τη θέση που της αξίζει στη θεραπευτική φαρέτρα του έλληνα νευρολόγου που φροντίζει παρκινσονικούς ασθενείς προχωρημένου σταδίου.

**Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων:** Η συμβουλευτική συνάντηση της παρούσας ομάδας ειδικών νευρολόγων οργανώθηκε και υποστηρίχθηκε οικονομικά από τη Φαρμακευτική εταιρεία ITF Hellas.

### Βιβλιογραφικές αναφορές

[1] Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2016;46:292–300.

[2] Claudia Trenkwalder, K Ray Chaudhuri, Pedro J García Ruiz, Peter LeWitt, Regina Katzenschlager et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: Clinical practice recommendations. *Parkinsonism and Relat Disord* 2015;1-8.

[3] Ronald B Postuma, Daniela Berg, Matthew Stern, Werner Poewe, C Warren Olanow, Wolfgang Oertel et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(12):1591-1601.

[4] Chou KL, Stacy M, Simuni T, Miyasaki J, Oertel

Wh, Kapil Sethi, et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: what have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;51:9-16

[5] Stoessl AJ. Central pharmacokinetics of levodopa: Lessons from imaging studies. *Mov Disord* 2015;30:73-79

[6] Chaudhuri KR, Poewe W, Brooks D. Motor and Non-motor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. *Movement Disorders* 2018; 33:909-919

[7] Olanow CW, Calabresi P, Obeso JA. Continuous Dopaminergic Stimulation as a Treatment for Parkinson's Disease: Current Status and Future Opportunities *Mov Disord* 2020;35:1731-1744

[8] Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox S et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: current and evolving concepts. *Ann Neurol*. 2018 84(6):797-811.

[9] Turcano P, Mielke MM, Bower JH, Parisi JE, Cutsforth-Gregory JK, Ahlskog JE et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: a population-based cohort study. *Neurology*. 2018; 91(24):e2238-e2243.

[10] Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Ambone M, Cereda E et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain* 2014;137(Pt 10):2731- 2742.

[11] Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010;68(1):18-27.

[12] Kalia L and Lang A. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912.

[13] Fasano A, Fung VSC, Seppi K, Pirtosek Z, Takáts A, Alobaidi A, et al. Intercountry comparisons of advanced Parkinson's disease symptoms and management: Analysis from the OBSERVE-PD observational study. *Acta Neurol Scand*. 2022 Aug;146(2):167-176.

[14] Aldred J, Anca-Herschkovitsch M, Antonini A, Bajenaru O, Bergmann L, Bourgeois P, et al.. Application of the '5-2-1' screening criteria in advanced Parkinson's disease: interim analysis of DUOGLOBE. *Neurodegener Dis Manag*. 2020 Oct;10(5):309-323.

[15] Findley LJ, Wood E, Lowin J, Roeder C, Bergman A, Schifflers M. The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. *J Med Econ* 2011;14(1):130-9

[16] **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2018 (Υπουργείο**

**Υγείας): Θεραπευτικό Πρωτόκολλο για τη νόσο Πάρκινσον.**

- [17] Rogers G, Davies D, Pink J, Cooper P. Parkinson's disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2017;358:j1951.
- [18] Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guidelines for Parkinson disease. *CMAJ* 2019;191: E989-1004
- [19] Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al., European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease, Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European federation of neurological societies (EFNS) and the movement disorder society. *Eur. J. Neurol*. 2006;13: 1186e1202.
- [20] Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y., Barton B., De Bie R, Seppi K., et al., International Parkinson and movement disorders society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2018;33(8):1248-1266.
- [21] Przedborski S, Levivier M, Raftopoulos C, Naini AB, Hildebrand J. Peripheral and central pharmacokinetics of apomorphine and its effect on dopamine metabolism in humans. *Mov Disord* 1995;10(1):28-36
- [22] Van der Geest R, van Laar T, Kruger PP, Gubbens-Stibbe JM, Bodde HE, Roos RA et al. Pharmacokinetics, enantiomer interconversion and metabolism of R-apomorphine in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(3):159-68.
- [23] Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM: Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990, 53:96-101.
- [24] Isaacson S, Lew M, Ondo W, Hubble J, Clinch T, Pagan F. Apomorphine Subcutaneous Injection for the Management of Morning Akinesia in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4(1):78-83.
- [25] Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull Jr K, Bottini PB, Sherry JH. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2007;13:93-100
- [26] **Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος** Apo go.
- [27] Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):749-759.
- [28] Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;83:79-85.
- [29] Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late-stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(5):709-16 Meira B et al. Long-term effect of apomorphine infusion in advanced Parkinson's Disease: a real-life study. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021;7(1):50.
- [30] Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(4):510-6.
- [31] Rosa-Grilo M, Qamar MA, Evans A, Chaudhuri KR. The efficacy of apomorphine. A non-motor perspective. *Parkinsonism and Related Disorders* 2016;1-8.
- [32] Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin R, 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 Parkinson's Dis* 2011;1:197-203.
- [33] Chaudhuri RK, Abbott RJ, Millac PA. Subcutaneous apomorphine for parkinsonian patients with psychiatric side effects on oral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 372-3.
- [34] Ellis C, Lemmens G, Parkes JD, Abbott RJ, Pye IF, Leigh PN et al. Use of apomorphine in parkinsonian patients with neuropsychiatric complications to oral treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:103-7
- [35] Setter S.M. Assessing the impact of ease of administration and tolerability on treatment choices in Parkinson's disease. *Neurol. Clin*. 2008;26:S45eS63
- [36] Daley D.J., Myint P.K., Gray R.J., Deane K.H. Systematic review on factors associated with medication non-adherence in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:1053e1061.
- [37] Bainbridge L., Ruscin J.M.. Challenges of treatment adherence in older patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2009;26:145e155.
- [38] Menon R and Stacy M. Apomorphine infusion in

Parkinson's disease. Expert Opin. Pharmacother. 2007;8(12):1941-1950.

- [39] *Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος* Απογο PFS.
- [40] Antonini A, Jenner P. Apomorphine infusion in advanced Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2018;14(12):693-4.
- [41] Henriksen T. and Staines H. Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Parkinson's Disease. J. Pers. Med. 2021;11:525
- [42] Afentou N, Jarl J, Gerdtham UG, Saha S. Economic evaluation of interventions in Parkinson's disease: A systematic literature review. Mov Disord Clin Pract 2019;6:282-290,
- [43] Walter E, Odin P. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease in the UK and Germany. J Med Econ 2015;18:155-165
- [44] Dijk JM, Espay AJ, Katzenschlager R, de Bie RMA. The Choice Between Advanced Therapies for Parkinson's Disease Patients: Why, What, and When? J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S65-S73.
- [45] Boura I, Haliasos N, Giannopoulou IA, Karabetsos D, Spanaki C. Combining Device-Aided Therapies in Parkinson's Disease: A Case Series and a Literature Review. Mov Disord Clin Pract. 2021;8(5):750-757.