

# ΛΟΓΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΓΕΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟ PARKINSON: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΑΣΗΣ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ FOR HEALTH AE

Ευθυμία Ευθυμιπούλου<sup>1,3</sup>, Αλέξανδρος Ι. Αντώνογλου<sup>2</sup>, Βλέρτα Λουπό<sup>1</sup>, Αναστασία Μπουγέα<sup>3</sup>

<sup>1</sup> FOR HEALTH AE

<sup>2</sup> Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πολυτεχνική Σχολή, Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών

<sup>3</sup> Α' Νευρολογική κλινική Αιγινήτειο Νοσοκομείο ΕΚΠΑ

## Περίληψη

Η παρεμβατική μέθοδος της εντερικής γέλης Levodopa-carbidopa (LCIG) μειώνει τις κινητικές/μη κινητικές επιπλοκές σε ασθενείς με προχωρημένη ιδιοπαθή νόσο Parkinson (PD). Σκοπός μας ήταν η διερεύνηση για πρώτη φορά στον ελληνικό χώρο των παραγόντων που σχετίζονται με τη διακοπή της LCIG θεραπείας σε ασθενείς με PD. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη 140 ασθενών με PD σε θεραπεία LCIG μεταξύ Ιανουαρίου 2015-Ιανουαρίου 2020 της βάσης των δεδομένων FOR HEALTH AE. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα ερωτηματολόγια: Social Phobia Scale, Stigma Scale for Chronic Illness, Brown Assessment of beliefs και Hospital Anxiety and Depression Scale. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη διακοπή της LCIG αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Συνοδικά εξετάστηκαν 140 ασθενείς με προχωρημένη PD. Η κοινωνική φοβία αναφέρεται στο 21,4% των ασθενών που συνέχισαν τη LCIG θεραπεία και στο 45% αυτών που την διέκοψαν ( $p=0,012$ ). Η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή ήταν παρούσα στο 25,7% και στο 30% αυτών που διέκοψαν ( $p=0,004$ ), και η διαταραχή σωματοποίησης αναφέρεται στο 19% αυτών που διέκοψαν ( $p=0,010$ ). Η συνέχιση της LCIG θεραπείας ήταν επιτυχής στο 63% του συνόλου των ασθενών. Στο 37% των ασθενών καταγράφονται ως αίτια διακοπής της LCIG θεραπείας: θάνατος, ψυχολογικοί λόγοι, επιπλοκές και μη αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Ως μη σοβαρές σχετιζόμενες επιπλοκές αναφέρθηκαν απόφραξη του σωλήνα της αντλίας (2%), απώλεια σωματικού βάρους (2.7%) και χρόνια νευροπάθεια (4.4%). Συγκρίνοντας τις αιτίες διακοπής με την πιθανότητα διακοπής, οι σημαντικοί παράγοντες που ωθούν τους ασθενείς να σταματήσουν τη LCIG θεραπεία, είναι το άγχος, η κατάθλιψη, και το κοινωνικό στίγμα, λόγω της ύπαρξης της συσκευής.

**Λέξεις ευρετηρίου:** εντερικής γέλη Levodopa-carbidopa (LCIG), νόσος Parkinson (PD) κοινωνική φοβία, γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, διαταραχή σωματοποίησης

## REASONS FOR DISCONTINUATION OF LEVODOPA-CARBI-DOPA INTESTINAL GEL INFUSION THERAPY OF PATIENTS WITH ADVANCED PARKINSON DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE DATABASE FOR HEALTH SA

Efthimia Efthimiopoulou<sup>1,3</sup>, Alexandros I. Antonoglou<sup>2</sup>, Blerita Loupo<sup>1</sup>, Anastasia Bougea<sup>3</sup>

<sup>1</sup> FOR HEALTH AE

<sup>2</sup> Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Engineering, School of Electrical and Computer Engineering

<sup>3</sup> 1<sup>st</sup> Neurological clinic Aeginition Hospital NKUA

## Abstract

The invasive method of Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) reduces motor complications in patients with advanced Parkinson's disease (PD). Our aim was to investigate for the first time in Greece the factors related to the discontinuation of LCIG treatment in patients with PD. A retrospective study of 140 patients

with PD in LCIG treatment was performed between January 2015-January 2020 of the FOR HEALTH SA database. All patients were assessed using the following questionnaires: Social Phobia Scale, Stigma Scale for Chronic Illness, Brown Assessment of beliefs and Hospital Anxiety and Depression Scale. In total, 140 patients with advanced PD were examined. Social phobia is reported in 21.4% of patients who continued LCIG treatment and in 45% of those who discontinued it ( $p = 0.012$ ). Generalized anxiety disorder was present in 25.7% and 30% of those who stopped ( $p = 0.004$ ), and somatization disorder reported in 19% of those who stopped it ( $p = 0.010$ ). LCIG treatment was successfully continued in 63% of all patients. In 37% of patients the reasons for discontinuation of LCIG treatment were: death, psychological reasons, complications and ineffectiveness of the method. Non-serious device-related adverse reactions included pump tube obstruction (2%), weight loss (2.7%), and neuropathy (4.4%). Comparing the causes of discontinuation with the likelihood of discontinuation, the determinants that push patients to discontinue LCIG therapy are anxiety, depression, and social stigma due to the device.

**Key words:** Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG), Parkinson's disease (PD), Social phobia, Generalized anxiety disorder, Somatization disorder

## Εισαγωγή

Η νόσος του Πάρκινσον (ΝΠ) είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από κινητικά όπως τρόμος, δυσκαμψία και βραδυκίνηση και μη κινητικά συμπτώματα όπως η γνωστική έκπτωση, διαταραχές του ύπνου και καταθλιψη/άγχος με σημαντικό κοινωνικο-οικονομικό κόστος [1, 2]. Στα προχωρημένα στάδια της ΝΠ, οι ασθενείς αναπτύσσουν δυνητικά σοβαρές κινητικές επιπλοκές: κινητικές διακυμάνσεις (δυσκίνηση, δυστονία), οι οποίες δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με την χορήγηση λεβοντοπα από του στόματος είτε διαδερμικά [3]. Σ' αυτό το στάδιο υπάρχουν εναλλακτικές επεμβατικές θεραπευτικές επιλογές (υποδέρια απομορφίνη, εν τω βάθει ηλεκτροδιέγερση, εντερική γέλη λεβοντόπα-καρβιντόπα) που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη [4]. Η συνεχής χορήγηση λεβοντόπα ως εντερική γέλη λεβοντόπα-καρβιντόπα (LCIG) έδειξε όχι μόνο σημαντική μείωση των κινητικών επιπλοκών, αλλά βελτιώνει τα μη κινητικά συμπτώματά και την ποιότητα ζωής τους [5-10]. Ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών των ασθενών που σχετίζονται με την ετερογένεια της συνολικής αποτελεσματικότητας του LCIG υπό πραγματικές συνθήκες παραμένει καθοριστικός για τη βελτίωση των κριτηρίων επιλογής των ασθενών.

Αρκετές μικρές μελέτες εντόπισαν σημαντικούς παράγοντες που σχετίζονται με την πρόωρη διακοπή της έγχυσης LCIG, όπως η μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου, η ηλικία κατά την τοποθέτηση της αντλίας (>70 ετών), η ήπια βαρύτητα των δυσκινήσεων πριν από την τοποθέτηση της αντλίας και το γυναικείο φύλο [11-15].

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν για πρώτη φορά η διερεύνηση των αιτιών και κυρίως ψυχοκοινωνικών παραγόντων που σχετίζονται με τη διακοπή της θεραπείας σε ομάδα ασθενών με προχωρημένη PD της ελληνικής βάσης των δεδομένων FOR HEALTH AE.

## Υλικό και Μέθοδος

Μελετήσαμε αναδρομικά και προοπτικά τα κλινικά στοιχεία 140 ασθενών με προχωρημένη ΝΠ με κινητικές επιπλοκές που παραπέμφθησαν για νοσηλευτική/ ψυχολογική υποστήριξη στην FOR HEALTH AE από 43 νευρολογικά κέντρα (10 δημόσιες κλινικές και 33 ιδιωτικά ιατρεία) στην Ελλάδα από το 2018 μέχρι σήμερα. Κριτήριο εισαγωγής στην έρευνα ήταν η διάγνωση ασθενών με ΝΠ σε σταθερό θεραπευτικό σχήμα LCIG με 24μηνια παρακολούθηση με/ ή χωρίς συνδυασμό με οποιοδήποτε άλλη αντιπαρκινσονική αγωγή. Τα κλινικά αποτελέσματα καταγράφονταν κάθε 6 μήνες μετά την τοποθέτηση της αντλίας LCIG. Η παρούσα μελέτη έγινε με βάση την διακήρυξη του Ελσίνκι (1975) και έλαβε έγγραφη άδεια για την δημοσίευση των δεδομένων από την νομική υπηρεσία της FOR HEALTH AE.

Για την περιγραφική ανάλυση των ονομαστικών (φύλο κτλ.) και διατάξιμων μέτρων (ηλικιακή κατηγορία κτλ.), υπολογίστηκαν η σχετική συχνότητα, ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές η μέση τιμή  $\pm$  τυπική διακύμανση. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη διακοπή της LCIG αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ετέθη στο  $p < 0.05$ .

Αρχικώς χρησιμοποιήθηκε ένα δημογραφικό ερωτηματολόγιο για τη συλλογή δεδομένων για το ιατρικό και κοινωνικό ιστορικό του ασθενούς. Η ψυχολογική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε με τα ακόλουθα ερωτηματολόγια: την 20-βαθμια Social Phobia Scale κλίμακα για την κοινωνική φοβία (0=καθόλου έως 4 σοβαρή διαταραχή) [16], την 24-βάθμια Stigma Scale for Chronic Illness κλίμακα για το κοινωνικό στίγμα (1 = ποτέ, 2 = σπάνια, 3 = μερικές φορές, 4 = συχνά, 5 = πάντα) [17], την 7-βάθμια Brown Assessment of beliefs κλίμακα για διαταραχή της σωματοποίησης (από 0 καθόλου έως 4 σοβαρή διαταραχή) [18], Hospital Anxiety and (21-βαθμια) Depression Scale για το άγχος και την κατάθλιψη (<17 ήπια, 18-24

μέτρια και 25-30 σοβαρή διαταραχή) [19]. Η καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών εκτιμήθηκε με την κλίμακα Hoehn and Yahr [20].

Οι ασθενείς της μελέτης παραπέμφθηκαν για ψυχολογική/νοσηλευτική υποστήριξη αφού, είναι πιθανότερο να εμφανίζουν συχνότερα ψυχολογικά συμπτώματα, τα οποία να μην είναι τόσο συχνά στο σύνολο των ασθενών με PD που λαμβάνουν θεραπεία με LCIG. Έτσι, εντάχθηκαν σε πρόγραμμα ψυχολογικής υποστήριξης από 4 συνεδρίες και άνω, εξειδικευμένες για τη ΝΠ. Ειδικότερα μια συνεδρία πριν την έναρξη της θεραπείας, όπου στόχος ήταν η αντιμετώπιση των αρνητικών σκέψεων και φόβων για την αντλία και τις αλληλαγές που θα επιφέρει. Εν συνεχεία, γινόταν μια συνεδρία ενώ νοσηλεύεται ο ασθενής για την αντιμετώπιση αρνητικών σκέψεων και φόβων για την αλλαγή στην εικόνα τους και στο σώμα τους, για τη συνέχιση της θεραπείας. Τέλος, ακολούθησαν 2 συνεδρίες μετά την αντλία για την υποστήριξη του ασθενή, για την αντιμετώπιση αρνητικών σκέψεων και απόκτηση θετικών για την αποδοχή της LCIG θεραπείας και βοήθεια για να προσαρμοστεί στη νέα συνθήκη και αντιμετώπιση των συναισθηματικών διακυμάνσεων.

## Αποτελέσματα

Το σύνολο των ασθενών με προχωρημένη ΝΠ που αναλύθηκε στη μελέτη περιλαμβάνει 140 άτομα, 67 άνδρες (48,6%) και 73 γυναίκες (52.5%). Η μέση ηλικία κατά την έναρξη της LCIG θεραπείας ήταν τα  $62 \pm 5.4$  έτη, η μέση διάρκεια νόσου μέχρι την τοποθέτηση της αντλίας ήταν  $14.7 \pm 6.5$  έτη, Hoehn και Yahr Scale σκορ μέσο όρο 3 δηλαδή με ήπια έως μέτρια αναπηρία με μειωμένα αντανakλαστικά στάσις, περιπατητικοί και αυτοεξυπηρετούμενοι (Πίνακας 1). Σύμφωνα με τα δεδομένα της ελληνικής βάσης FOR HEALTH AE, δεν υπήρχε ασθενής με συνοδό γαστροστομία (δηλαδή με επιπλέον γαστροστομία πέρα από την γαστρονστιδοστομία). Με δυσκαταποσία αναφέρεται το 6,89% και με αυτόνομη ικανότητα σίτισης το υπόλοιπο 93,11%.

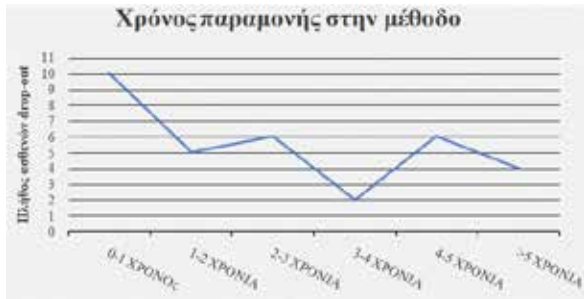
Η κοινωνική φοβία ήταν παρούσα σε τριάντα (21,4%) ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία LCIG και εξήντα τρεις (45%) ασθενείς που την εγκατέλειψαν ( $p = 0,012$ ). Η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή ήταν παρούσα σε τριάντα έξι (25,7%) ασθενείς και σε σαράντα δύο (30%) ασθενείς που διέκοψαν την θεραπεία ( $p = 0,004$ ), και η διαταραχή σωματοποίησης (Somatization disorder) ήταν παρούσα μόνο σε είκοσι

**Πίνακας 1.** Κλινικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης

		Value	%	P*
<b>Ασθενείς</b>	Σύνολο	140		
<b>Φύλο</b>	Άνδρες	67	47.5%	
	Γυναίκες	73	52.5%	
<b>Ηλικία, έτη</b>		$70.6 \pm 8.4$		
<b>Διάρκεια νόσου, έτη</b>		$14.7 \pm 6.5$		
<b>Διάρκεια παραμονής στην LCIG θεραπεία, έτη</b>		$6.4 \pm 3.2$		
<b>Hoehn Yahr Scale σκορ</b>		$3.2 \pm 1.0$		
<b>Κοινωνική φοβία</b>	Continue		17.35%	$p = 0.012$
	Drop-out		19.21%	
<b>Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή</b>	Continue		22.10%	$p = 0.004$
	Drop-out		16.42%	
<b>Διαταραχή σωματοποίησης</b>	Continue		13.51%	$p = 0.010$
	Drop-out		12.33%	
<b>Κοινωνικό στίγμα</b>	Continue		15.12%	$p = 0.03$
	Drop-out		21.12%	
<b>Άγχος</b>	Continue		18.43%	$p = 0.023$
	Drop-out		16.02%	
<b>Κατάθλιψη</b>	Continue		12.14%	$p = 0.01$
	Drop-out		13.79%	

Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών που συνέχισαν (continue) και αυτών που διέκοψαν την LCIG μέθοδο έγιναν t-tests  
\*P σημαντικό <0.05

**Εικόνα 1.** Διάγραμμα της συσχέτισης του αριθμού των ασθενών με LCIG θεραπεία και του χρόνου παραμονής σ' αυτή



επτά (19%) ασθενείς που διέκοψαν την θεραπεία ( $p = 0,010$ ).

Η εφαρμογή της μεθόδου LCIG συνεχίστηκε στο 63% του συνόλου των ασθενών, ενώ το 37% την διέκοψε. Οι κύριες αιτίες διακοπής της μεθόδου ήταν: θάνατος (63.6%), ψυχολογικοί παράγοντες (18.2%), σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες με την αντλία (9.1%) και η μη-αποτελεσματικότητά της (9.1%). Συγκρίνοντας τις αιτίες διακοπής με την πιθανότητα να εγκαταλείψει ο ασθενής της θεραπεία, παρατηρούμε ότι οι σημαντικοί παράγοντες που ωθούν τους ασθενείς να σταματήσουν τη θεραπεία, είναι το άγχος, η κατάθλιψη, με το κοινωνικό στίγμα, λόγω της ύπαρξης της συσκευής, να ακολουθεί.

Οι σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθόδου LCIG αφορούσαν απόφραξη/φλεγμονή στο σημείο του σωλήνα της αντλίας (2%), απώλεια σωματικού βάρους (2.7%) και νευροπάθεια των άκρων (4.4%). Παράλληλα, είναι πιο πιθανό ένας ασθενής να σταματήσει τη θεραπεία τον πρώτο χρόνο, παρά μετά από μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Εικόνα 1).

## Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη αναλύσαμε αναδρομικά τα αίτια της διακοπής της θεραπείας της εντερικής γέλης LCIG σε ασθενείς με προχωρημένη ΝΠ της ελληνικής βάσης των δεδομένων FOR HEALTH AE. Συγκρίνοντας με τις αιτίες διακοπής που ήδη έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, νέο εύρημα είναι οι σημαντικοί παράγοντες που ωθούν τους ασθενείς να σταματήσουν τη θεραπεία με LCIG, το άγχος, η κατάθλιψη και το κοινωνικό στίγμα, λόγω της ύπαρξης της συσκευής.

Όσον αφορά την ασφάλεια της μεθόδου, τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με αυτά που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες [10, 13, 21]. Οι πιο συχνές μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη συσκευή της αντλίας (απόφραξη σωλήνα της αντλίας, φλεγμονή), γενικά δεν οδηγούν σε διακοπή όταν αντιμετωπίζονται κατάλληλα και συχνά επιλύονται με συντηρητική θεραπεία (σε περίπτωση τοπικής φλεγμονής) ή αντικατάσταση σωλήνα [4, 10, 13, 21]. Σημειώνουμε το σημαντικό ποσοστό απώλειας

βάρους (4,4%) που είναι μικρότερο από ό, τι είχε αναφερθεί προηγουμένως [22, 23], παρόλο που η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών μας διατηρεί αυτόνομη ικανότητα σίτισης. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σημαντικά διότι τονίζουν ότι ο υποσιτισμός δεν πρέπει να υποτιμάται και πρέπει να γίνεται ολιστική διατροφική παρέμβαση από διεπιστημονική ομάδα με διατροφολόγο, ειδικό νευρολόγο, νοσηλεύτρια, ψυχολόγο και φυσικοθεραπευτή.

Σημαντικό εύρημα της μελέτης μας αποτελεί το υψηλό ποσοστό διακοπής (36.7%) σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες (~17%-26%) με μεγάλο δείγμα και follow-up ασθενών [13, 24, 25-29]. Συγκρίνοντας τις αιτίες διακοπής με την πιθανότητα να εγκαταλείψει ο ασθενής την θεραπεία, οι σημαντικοί παράγοντες που ωθούν τους ασθενείς να σταματήσουν τη LCIG θεραπεία, είναι το άγχος, η κατάθλιψη, και το κοινωνικό στίγμα. Ωστόσο, οι προηγούμενες μελέτες δεν συσχετίζουν τους ψυχολογικούς παράγοντες αυτούς με την διακοπή της LCIG θεραπείας [13, 24, 25-29]. Αξιοσημείωτο είναι ότι όλοι οι ασθενείς που συνέχισαν την LCIG θεραπεία είχαν σε μικρότερα ποσοστά κοινωνική φοβία, γενικευμένη αγχώδη διαταραχή ή διαταραχή της σωματοποίησης, λάμβαναν ψυχολογική υποστήριξη. Για να μειωθούν τα drop out των ασθενών υπό θεραπεία duodora, που σε μεγάλο ποσοστό οφείλεται σε ψυχολογικά αίτια, η επιστημονική ομάδα της For Health AE, εφαρμόζει πρωτόκολλο ψυχολογικής υποστήριξης για τους ασθενείς με ΝΠ, με στόχο την υποστήριξη τους στο ψυχολογικό τμήμα. Ειδικότερα, στόχος του προγράμματος είναι να βοηθήσει τους ασθενείς να διαχειριστούν το άγχος, την ανασφάλεια και το φόβο τους για τη θεραπεία duodora, την κατάθλιψη που εμφανίζουν λόγω της ΝΠ και να απεγκλωβιστούν από σκέψεις-παγίδες. Να αναγνωρίσουν και να επαναπροσδιορίσουν τις αρνητικές σκέψεις και να αποκτήσουν κίνητρα, με στόχο την αποδοχή της θεραπείας.

Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί το ποσοστό ασθενών με χρόνια νευροπάθεια που διέκοψε τη θεραπεία. Αν και η μελέτη μας ήταν αναδρομική και ως εκ τούτου δεν θα μπορούσε να αντιμετωπίσει την ίδια χρονική στιγμή τα προβλήματα που σχετίζονται με την πολυ-νευροπάθεια, τονίζουμε την σημασία της συστηματικής χρήσης βιταμίνης B12 και φολικού οξέος, στην καθημερινή ρουτίνα των εξειδικευμένων κέντρων, που μπορεί να συμβάλει στη μείωση του αριθμού των ασθενών με νευροπάθεια, όπως έδειξε άλλη μελέτη [29]. Πράγματι, ο συνολικός αριθμός των περιστατικών ήταν μικρότερος από αυτόν που έχει ήδη δημοσιευτεί, λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό επιπολασμό της νευροπάθειας (έως 55%) σε ασθενείς με υψηλές δόσεις λεβοντόπα (έγχυση ή δισκία) που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες [30-32].

Αυτή η μελέτη έχει περιορισμούς που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την γενίκευση των αποτελεσμάτων. Πρώτον, η αναδρομική φύση του σχεδια-

σμού της μελέτης δεν επιτρέπει να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα όσο αφορά αιτιολογικές συσχετίσεις. Δεύτερον, η μελέτη περιλαμβάνει περίπου το 80% όλων των ελληνικών κέντρων που παρέχουν θεραπεία με LCIG. Τρίτον, παρόλο που η ισχύς αυτής της πολυκεντρικής μελέτης συνίσταται στον αντικατοπτρισμό της κλινικής πραγματικότητας, η έλλειψη τυποποιημένων οδηγιών ενδέχεται να περιορίσουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος του δείγματος και των δεδομένων, η παρούσα έρευνα μπορεί να είναι η αφηγήρα από την οποία θα αναπτυχθούν ενιαίες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας στη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής διαχείρισης των ασθενών με προχωρημένη ΝΠ.

Σύμφωνα με το ψυχολογικό πρωτόκολλο της FOR HEALTH AE συστήνεται συνεδρία στο κύριο φροντιστή (ατομική ή μαζί με ασθενή), όπου κρίνεται απαραίτητη, για να γίνουν δεκτικοί στη θεραπεία και να υποστηρίξουν συναισθηματικά τον ασθενή, αντιμετωπίζοντας τις δικές τους ανασφάλειες και φοβίες. Προτείνεται έτσι εξειδικευμένο και ολιστικό πρόγραμμα υποστήριξης στους ασθενείς με στόχο την για την αποδοχή της παρεμβατικής θεραπείας και αποφυγή drop out, αλλά και την ενίσχυση της απόφασης να ξεκινήσουν τη θεραπεία duodopa. Απαιτούνται μεγαλύτερες πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες για να επιβεβαιώσουν τα οφέλη του προγράμματος στους σε ασθενείς με προχωρημένη ΝΠ.

Συμπερασματικά, η μελέτη για πρώτη φορά στον ελληνικό χώρο αναδεικνύει ως σημαντικούς παράγοντες που ωθούν τους ασθενείς με προχωρημένη ΝΠ να σταματήσουν τη θεραπεία με LCIG, είναι το άγχος, η κατάθλιψη και το κοινωνικό στίγμα, λόγω της ύπαρξης της συσκευής.

## Βιβλιογραφία

- [1] Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin P., Volkman J., Schrag A.E., et al., "Parkinson disease", *Nat Rev Dis Primers* 3:17013, 2017.
- [2] Chaudhuri K.R., Schapira A.H., "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment", *Lancet Neurol* 8: 464-74, 2009.
- [3] Fasano A., Fung V.S.C., Lopiano L., Elibol B., Smolentseva I.G., Seppi K., et al. "Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients", *BMC Neurol* 19:50, 2019.
- [4] Antonini A., Odin P., Pahwa R., Aldred J., Alobaidi A., Jalundhwala Y.J., et al., "The Long-Term Impact of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel on 'Off'-time in Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review", *Adv Ther* 38(6):2854-2890, 2021.
- [5] Antonini A., Stoessl A.J., Kleinman L.S., Skalicky A.M., Marshall T.S., Sail K.R., et al., "Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multicountry Delphi-panel approach", *Curr Med Res Opin* 34:2063-2073, 2018.
- [6] Olanow C.W., Kieburtz K., Odin P., Espay A.J., Standaert D.G., Fernandez H.H., et al., "Continuous intrajejunal infusion of levodopacarbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study", *Lancet Neurol* 13:141-149, 2014.
- [7] Fernandez H.H., Standaert D.G., Hauser R.A., Lang A.E., Fung V.S.C., Klostermann F., et al., "Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results", *Mov Disord* 30:500-509, 2015.
- [8] Slevin J.T., Fernandez H.H., Zadikoff C., Hall C., Eaton S., Dubow J., et al., "Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients", *J Park Dis* 5:165-174, 2015.
- [9] Palhagen S.E., Dizdar N., Hauge T., Holmberg B., Jansson R., Linder J., et al., "Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease", *Acta Neurol Scand* 126:e29-e33, 2012.
- [10] Antonini A., Odin P., Lopiano L., Tomantschger V., Pacchetti C., Pickut B., et al., "Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care", *J Neural Transm* 120: 1553-1558, 2013.
- [11] Nyholm D., Klangemo K., Johansson A., "Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease", *Eur J Neurol* 19: 1079-1085, 2012.
- [12] Moes H.R., Groenendal-Laurensse J.W.M.J., Drent M., Tissingh G., van Laar T., "Predictors of Time to Discontinuation of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion: A Retrospective Cohort Study", *J Parkinsons Dis* 10(3):935-944, 2020.
- [13] Calandrella D., Romito L.M., Elia A.E., Del Sorbo F., Bagella C.F., Falsitta M., et al., "Causes of withdrawal of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease", *Neurology* 84:1669-1672, 2015.
- [14] Syed N., Murphy J., Zimmerman T., Mark M.H., Sage J.I., "Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease", *Mov Disord* 13:336-338, 1998.

- [15] Zibetti M., Merola A., Artusi C.A., Rizzi L., Angriano S., Reggio D., et al., "Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: A 7-year experience", *Eur J Neurol* 21:312-318, 2014.
- [16] Mattick, R. P., Clarke, J. C., "Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety", *Behavior Research and Therapy* 36:455-470, 1998.
- [17] Rao D., Choi S.W., Victorson D., Bode R., Pelterman A., Heinemann A., et al., "Measuring stigma across neurological conditions: the development of the stigma scale for chronic illness (SSCI)", *Qual Life Res.* 18(5):585-95, 2009.
- [18] Eisen J.L., Phillips K.A., Baer L., Beer D.A., Atala K.D., Rasmussen S.A., "The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity", *Am J Psychiatry* 155(1):102-8, 1998.
- [19] Zigmond A.S., Snaith R.P., "The hospital anxiety and depression scale", *Acta Psychiatr Scand* 67(6):361-70, 1983.
- [20] Hoehn M.H., Yahr M.D., "Parkinsonism: onset, progression and mortality", *Neurology* 17:427-442, 1967.
- [21] Lang A.E., Rodriguez R.L., Boyd J.T., Chouinard S., Zadikoff C., Espay A.J., et al., "Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials", *Mov. Disord* 31-4: 538-546, 2016.
- [22] Merola A., Romagnolo A., Zibetti M., Bernardini A., Cocito D., Lopiano L., "Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment", *Eur. J. Neurol.* 23: 501-509, 2016.
- [23] Fabbri M., Zibetti M., Beccaria L., Merola A., Romagnolo A., Montanaro E., et al., "Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion and weight loss in Parkinson's disease", *Eur J Neurol.* 26(3):490-496, 2019.
- [24] Buongiorno M., Antonelli F., Cámara A., Puente V., de Fabregues-Nebot O., Hernandez-Vara J., 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.* 21 871-876, 2015.
- [25] Constantin V.A., Szász J.A., Orbán-Kis K., Rosca E.C., Popovici M., Cornea A., et al., "Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion Therapy Discontinuation: A Ten-Year Retrospective Analysis of 204 Treated Patients", *Neuropsychiatr Dis Treat.* 28;16:1835-1844, 2020.
- [26] Fernandez H.H., Boyd J.T., Fung V.S.C., Lew M.F., Rodriguez R.L., Slevin J.T., et al., "Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease", *Mov Disord* 33(6):928-936, 2018.
- [27] Lew M.F., Slevin J.T., Kruger R., Martínez Castriello J.C., Chatamra K., et al., "Initiation and dose optimization for levodopa-carbidopa intestinal gel: insights from phase 3 clinical trials", *Parkinsonism Relat Disord* 21(7):742-748, 2015.
- [28] Poewe W., Bergmann L., Kukreja P., Robieson W.Z., Antonini A., "Levodopa-Carbidopa intestinal gel monotherapy: GLORIA registry demographics, efficacy, and safety", *J Parkinsons Dis* 9(3):531-541, 2019.
- [29] Sensi M., Cossu G., Mancini F., Pilleri M., Zibetti M., Modugno N., et al., ITALIAN LEVODOPA CARBIDOPA INTESTINAL GEL WORKING GROUP, "Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow-up", *Parkinsonism Relat Disord.* 38:90-92, 2017.
- [30] Rispoli V., Simioni V., Capone J.G., Golfrè Andreasi N., Preda F., Sette E., et al., "Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation", *Acta Neurol Scand.* 136(6):660-667, 2017.
- [31] Ceravolo R., Cossu G., Bandettini di Poggio M., Santoro L., Barone P., Zibetti M., et al., "Neuropathy and Levodopa in Parkinson's disease: evidence from a multicenter study", *Mov. Disord.* 28: 1391-1397, 2013.
- [32] Rajabally Y.A., Martey J., "Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants", *Neurology* 77 1947-1950, 2011.