

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2018.06

Apomorfin Tedavisinde Uygulama Yöntemleri ve Karşılaşılan Sorunlar

Application Methods and Problems Encountered in Apomorphine Treatment

Sevda Erer Özbek *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye***ÖZ**

Apomorfin infüzyonu veya enjeksiyonu, çoğunlukla refrakter motor dalgalanmaları olan ileri evre Parkinson hastalığında kullanılan, oral olmayan bir dopamin agonisti tedavidir. Subkütan apomorfin genellikle iyi tolere edilirken yan etkiler daha çok hafiftir ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirmez. Apomorfin tedavisi, özellikle apomorfin infüzyonunun başlangıç evresinde ve sonraki takip kontrollerinde multidisipliner bir yaklaşımın desteğiyle daha etkilidir. Klinisyenler ve hastalar arasındaki etkili ve düzenli iletişim apomorfin tedavisinin yan etkilerini azaltmada önemlidir. Bu yazıda, apomorfin tedavisinin başlangıcı, titrasyonu ve uzun dönem takip kontrolleri sırasındaki lokal ve sistemik yan etkiler gözden geçirildi ve uygulanabilir tedavi stratejileri tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Apomorfin tedavisi; motor dalgalanmalar; Parkinson hastalığı.

ABSTRACT

Apomorphine infusion or injection is an important dopamine agonist non-oral treatment usually used in advanced stage Parkinson's disease with refractory motor fluctuations. Subcutaneous apomorphine is generally well-tolerated, while adverse events are mostly mild and do not cause discontinuation of treatment. Apomorphine treatment is more effective with the support of a multidisciplinary approach, particularly during the initiation phase of apomorphine infusion and in subsequent follow-up visits. Effective and proper communication between clinicians and patients is important to minimize the adverse effects of apomorphine treatment. In this article, we review the local and systemic adverse effects of apomorphine treatment during initiation, titration, and long-term follow-up visits and discuss the practical treatment strategies.

Keywords: Apomorphine treatments; motor fluctuations; Parkinson's disease.

Apomorfin uygulamaları, levodopa tedavi kullanımına bağlı motor dalgalanmalar gelişen Parkinson hastalarını tedavi etmek amaçlı

kullanılan hızlı etki gösteren, subkütan (SC), enjeksiyon ya da devamlı infüzyon şeklinde uygulanan bir yöntemdir.^[1]

İletişim adresi / Correspondence: Dr. Sevda Erer Özbek. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 16059 Görükle, Bursa, Türkiye.
Tel: +90 224 - 224 295 17 21 **e-posta / e-mail:** sevdaerer@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 24 Ocak 2018 **Kabul tarihi / Accepted:** 24 Mart 2018

Atf:

Erer Özbek S. Apomorfin tedavisinde uygulama yöntemleri ve karşılaşılan sorunlar. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2018;21(1-2):28-36.

Levodopa/karbidopa tedavisi alan Parkinson hastalarının ortalama %40'ında beş yıl sonra, %70'inde dokuz yıl sonra motor dalgalanmalar görülür.^[2]

Uzun süreli levodopa kullanımına sekonder %24-89 oranında da diskineziler görülmektedir. Hem diskineziler için hem de motor dalgalanmalar için derin beyin stimülasyonu (DBS) bir tedavi seçeneği olmakla birlikte invazif ve bazı hastalarda cerrahi uygulama risk sorunları nedeniyle motor dalgalanmaları olan Parkinson hastalarında apomorfine alternatif bir tedavi yöntemidir.^[1]

Parkinson hastalarında subkütan apomorfine enjeksiyonları ilk olarak 1951 yılında uygulamaya başlanmıştır.^[3] Buna rağmen SC apomorfine uygulamaları 2004 yılına kadar FDA onayı alamamıştır.^[4]

APOMORFİN UYGULAMA YÖNTEMLERİ

Subkütan apomorfine uygulaması:

Subkütan apomorfine enjeksiyon tedavisinde etkin dozun belirlenmesi için test doz 1-2 mg olarak başlanır, ortalama 1.5-2 saat aralıklarla doz artımı yapılarak tolere edilebilen ve hastalık semptomlarını tedavi edebilen doz (maksimum 9 mg) belirlenir.^[5] Randomize kontrollü çalışma verilerine göre; motor dalgalanmaları olan Parkinson hastalarında, SC intermittan apomorfine tedavi etkinliği %99.5 olarak rapor edilmiştir (UPDRS skorlarında %62 oranında azalma) kapanma dönemlerinde tedavi edici dozları 2.7-5.4 mg olarak bildirilmiştir.^[6,7]

Diğer bir çalışmada, 4 mg SC apomorfine enjeksiyonu uygulanan 51 Parkinson hastası ile plasebo grubu karşılaştırıldığında UPDRS skorlarında hasta grubunda 13.5 puan azalma gözlenirken plasebo grubunda 3.0 puan azalma olduğu bildirilmiştir.^[8]

Literatür verilerine bakıldığında, SC apomorfine enjeksiyon tedavisinin güvenli ve genel olarak iyi tolere edildiği görülmektedir.^[6-8] Bu çalışmalarda yan etki olarak, enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar, göğüs ağrısı, esneme, ortostatik hipotansiyon, uykululuk, QT uzaması rapor edilmiştir. Enjeksiyon yerinde deri reaksiyonu olarak en sık; nodül

gelişimi, morarma ve ağrı görülür ancak, bu reaksiyonlar enjeksiyon yer değişimleri ile kontrol altına alınabilir. İğne korkusu nedeniyle tedaviyi reddetme de apomorfine uygulamalarında karşılaşılan sorunlardan biridir. Plasebo kontrollü bir çalışmada; 2-10 mg apomorfine enjeksiyon alan hastaların; %20-27.3'ünde esneme, %13.6-21'inde baş dönmesi (dizziness), %14.3-22.7'sinde bulantı, %7.8-14.3'ünde somnolans, %5.4-24'ünde diskinezi bildirilmiştir.^[8] Apomorfine sildenafil yerine kullanan bir Parkinson hastasında penil ereksiyon şeklinde bir yan etki rapor edilmiştir.^[9] Subkütan apomorfine intermittan uygulaması dopamin disregülasyon sendromu (DDS) gelişim riskini de artırabilir. Sülfid içerikli ilaçlarla ve 5 HT antagonistleri (Ondansetron) ile birlikte kullanımları kontraendikedir.^[2]

Uzun süreli etkinliği sağlamada kullanılan ve iyi tolere edilen diğer yöntem, SC apomorfine devamlı infüzyon uygulamasıdır. Pietz ve ark. nın^[10] çalışma verilerine göre; ortalama SC apomorfine infüzyon dozları ortalama 4 mg/saat (dağılım 2-8 mg/saat) etkin bulunurken, Stocchi ve ark.nın^[11] çalışma verilerine göre 3.2 mg/saat etkin bulunmuştur.

Parkinson tanısı konmuş 64 hastanın, 33.3 aylık takiplerinde; etkin apomorfine infüzyon dozu ortalama 98 mg/g olarak bulunmuş olup, bu hastalarda monoterapi olarak etkin doz 6.1 mg/saat (102.8 mg/g) iken politerapi alanlarda 5.9 mg/saat (86.7 mg/g) olarak bildirilmiştir.^[12]

Parkinson tanılı 64 hastanın katıldığı bir çalışmada ise monoterapi alan SC apomorfine infüzyon tedavisi alan hasta grubunda, *on* süresinde %53.7 oranında uzama, diskinezilerde %64 oranında azalma bildirilirken, politerapi grubunda *on* süresinde %80 oranında uzama ve diskinezilerde %30 oranında azalma olduğu bildirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda sıklıkla gün içi infüzyon terapileri kullanılmasına rağmen nokturnal kapanma süreçleri için gece boyunca infüzyon terapilerinin de etkin olduğu gösterilmiştir.^[12]

Devamlı infüzyon tedavisinde en sık karşılaşılan yan etki subkütan nodül gelişimidir. Tedavi olarak, infüzyon bölgesini değiştirmek,

masaj ve silikon jel pet kullanımları önerilmektedir.^[12] Diğer bir yan etki, gün içi uyku artışı, infüzyon pompası çıkarıldığında geceleri olan ağrılı distoniler, davranış bozuklukları, bulantı, baş dönmesi ve nadiren hemolitik anemi gelişimidir.^[11,12] Literatürde üç ay ve üzeri infüzyon tedavisine bağlı intolerans rapor edilmiştir.^[13] Ellis ve ark.nın^[14] raporunda; oral dopaminerjik tedaviye sekonder, nöropsikiyatrik yan etki gelişen Parkinson'lu hastalarda, apomorfın infüzyon tedavisine geçildikten sonra nöropsikiyatrik yan etkilerin düzeldiği bildirilmiştir.

Apomorfın tedavisine başlamadan üç gün önce trimetobenzamid ya da domperidon başlanması apomorfine bağlı gelişebilecek bulantı, kusma gibi gastrointestinal sistem yan etkilerini önlemede kullanılmaktadır. Ortalama 6-8 hafta sonrasında da azaltma dozuna geçilmesi önerilmektedir.^[15]

Konvansiyonel medikal tedaviye refrakter, motor dalgalanmaları olan Parkinson hastalarında SC apomorfın tedavisinin güvenilirliği ve etkinliğini değerlendirmeye yönelik dizayn edilen çok merkezli, çift kör plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında (Toledo çalışması); 7 ülke ve 23 farklı hastane verileri incelenerek plasebo ile karşılaştırıldığında, hem motor hem de non-motor bulgularda anlamlı düzelme olduğu skorlamalarla gösterilmiştir. Non-motor bulguları değerlendirmeye yönelik yapılmış diğer açık etiketli çalışmalarda da özellikle uyku ve mood gibi semptomlarda anlamlı yanıt alındığı bildirilmiştir.^[16-18]

Oral yolla apomorfın uygulaması: Oral kullanım SC yola göre noninvazif olması nedeniyle daha uygun olabileceği düşünülse de özellikle gastrointestinal absorpsiyon sorunu nedeniyle rutinde kullanılamamaktadır. Ayrıca oral form apomorfın uygulaması, karaciğerde yüksek oranda metabolize olması ve parenteral uygulamalarla kıyaslandığında biyoyararlanım oranının %4'ün altında olması nedeniyle tercih edilmemektedir.^[19] Caco-2 monolayer adıyla, intestinal geçirgenliği kolaylaştıran iki farklı formda birbirine dönüşebilen apomorfın esterleri geliştirerek oral kullanım modelleriyle deneysel hayvan modellerinde etkinlik

göstermişlerdir.^[19,20] Bununla birlikte klinik etkinlik açısından daha geniş ve uzun süreli çalışma verilerine ihtiyaç vardır.

Sublingual apomorfın kullanımının biyoyararlanım oranları %10-22 olmasına rağmen hastaların %56'sında 10 mg doz etkin bulunmuş fakat etkinlik süresinin 25-26 dk sürdüğü bildirilmiştir.^[13,21]

Sublingual yolla apomorfın uygulaması: Apomorfınin bukkal formülasyonu (APL-130277), kapanma periyotlarında kurtarıcı tedavi yöntemi olarak geliştirilmiştir. Uygulamada kullanılan aparat; oral iritasyondan kaçınma amaçlı oral kavite içerisinde hızlıca absorbe edilip kısa sürede etkili olabilmesi amaçlanarak apomorfın içeren ince film strip dil altı bilayer şeklinde geliştirilmiştir. On dokuz hastanın katıldığı bir çalışmada 15 hastada, ortalama 30 dakikada etkinlik gösterip kapanma periyotlarında maksimum 50 dakika etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Bu hastalarda, ağızda mukozal iritasyon gözlenmemiştir, faz 3 şeklinde dizayn edilmiş bu çalışmada 10-30 mg arasında etkin dozlar sağlanmış ve PH'de kurtarıcı SC apomorfın tedavisinde yeni bir alternatif olabileceği bildirilmiştir.^[20]

Sublingual apomorfın uygulanan sekiz hastanın dördü dört ay süre ile izlenmiş fakat dört hasta ileri stomatit nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır.^[22]

Transdermal apomorfın uygulaması: suda çözünen krem formunda kullanıldığında istenen plazma seviyelerine ulaşmadığı görülmüştür.^[13] İyontoforetik salınımlı transdermal form apomorfın, deride eritem ve parestezi yan etkisi dışında iyi tolere edilerek uygun plazma konsantrasyonları elde edilmiştir.^[23] Li ve ark.^[24] randomize kontrollü çalışmalarında, surfaktan uygulama sonrası transdermal iyontoforetik salınımlı apomorfınin klinik etkinliğini rapor etmişlerdir aynı zamanda deri nodül oluşumunun SC, intermittan ya da infüzyon terapilerine kıyasla daha az oranda görüldüğüne dikkat çekmişlerdir. Rektal apomorfın uygulama ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, intranazal ve SC uygulamalara benzer etkinlikte olduğu gösterilmekle birlikte, uzun süreli etkinlik sağlamada yetersiz veriler

olması ve pratik kullanım zorluğu nedeniyle rutin kullanımı önerilememektedir.^[25]

İnhaler apomorfin uygulaması: İnhaler aparat aracılığıyla pulmoner yol apomorfin kullanımı, gastrointestinal sistemi baypas ederek ilacın hızlı bir şekilde santral sinir sistemine ulaşmasına imkan tanımaktadır. İngiltere tek merkezli faz 2, çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmada; Apomorfin inhale versiyonunun (VRO40) kapanma (off) periyotlarında etkinliğini değerlendirmede (3 farklı dozda; 0.2-0.5-0.8 mg) 0.5 mg ile 20 dk., 0.8 mg ile 40 dk sürelerle etkin olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın devamında doz 4 mg'a kadar artırılmış, inhalasyondan 2-7 dak sonra plazma tepe dozuna erişilmiş ortalama 10 dak.'da kapanma sürecinden kurtarılmış fakat inhaler kullanım ile ilgili pulmoner iritasyon riski nedeniyle çalışmaların süresi uzatılamamıştır.^[26,27]

Apomorfin patch-pompa uygulaması: Transdermal patch-pompa yoluyla apomorfin tedavisi, infüzyon terapilerine bir alternatif olarak geliştirilmiş olup güvenilirlik ve etkinlik açısından uzun süreli kullanım ve sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Apomorfin intranasal uygulaması: Motor semptomlarda kurtarıcı etkisi görülmesine rağmen nazal iritasyon nedeniyle kullanımı rutine girememiştir.^[28]

İntravenöz (İV) apomorfin uygulaması: İntravenöz devamlı apomorfin uygulamasının deri iritasyonu yapmadan etkin olabileceği düşüncesiyle geliştirilen araştırma verilerine bakıldığında; İV apomorfin infüzyon, minimal etkin konsantrasyonu ortalama 4.7 ng/mL (dağılım, 1.4-10.7 ng/mL) minimal diskinetik konsantrasyonu ortalama 8.5 ng/mL (dağılım, 2.7-20.0 ng/mL) ve minimal toksik konsantrasyonu ortalama 16.7 ng/mL (dağılım, 8.5-24.5 ng/mL) olarak bildirilmiştir.^[29]

Ortalama 5 saat İV apomorfin infüzyon tedavisi alan sekiz hasta arasında; yedi hastada 75 µg/(kg saat) ile sürekli terapötik etkinlik sağlanırken, 150 µg/(kg saat) tolere edilebilmiş fakat 200 µg/(kg saat) bulantı ve kusma nedeniyle tolere edilememiştir.^[30]

Manson ve ark.^[31] kronik İV apomorfin uygulanan hastalarda dikenezilerde azalma ve kapanma sürelerinde kısalma, kullanılan oral medikasyonun azaldığı ve hastaların yaşam kalitelerinde düzelme saptandığını bildirirken, çalışma grubundaki bazı hastalarda yüksek doz (290-450 mg/24 saat) kullanıma bağlı apomorfin kristal içerikli trombüsler nedeniyle kardiyotorasik cerrahi gerektiren yan etkilerin görülmesi nedeniyle çalışma sonlandırılmıştır, rutin kullanımı önerilememektedir.

Literatürdeki çalışma verileri değerlendirildiğinde, apomorfinin SC uygulamasının diğer veriliş yollara kıyasla halen daha en etkin ve güvenilir olduğu dikkati çekmektedir.

APOMORFİN UYGULAMALARINDA KARŞILAŞILAN SORUNLAR

Apomorfin uygulamaları, Parkinson hastalığı tedavisinde güçlü etkinliğe sahip olmakla birlikte uygulama şekli ve gelişen yan etkiler, klinik pratik kullanımda en önemli sorunu oluşturmaktadır.^[32] Yan etkiler nedeniyle apomorfin tedavisini sonlandırma oranının düşük olduğu bilinse de Garcia Ruiz ve ark'nın^[33] İspanya'da 35 farklı bölge hastanesinin katılımı ile yapılan çalışmasında apomorfin infüzyon terapisi gören 166 hastada, yan etkiler nedeniyle tedaviyi sonlandırma oranı 1/10 olarak bildirilmiştir. Gelişen yan etkiler hasta, hasta yakını, hemşire ve doktor takım çalışması ile erken dönemde kontrol altına alınabilir.

Daha önce belirtildiği gibi, yan etki oranı diğer kullanım yolları ile (inhale, oral, intravenöz, intranasal, rektal) daha sık gözleendiği için, günümüzde apomorfin terapisi SC olarak intermittan veya devamlı infüzyon şeklinde kullanılmaktadır (Tablo 1).

Bulantı, kusma: Diğer dopamin agonistlerinde olduğu gibi apomorfinde de en sık görülen yan etki bulantı ve kusmadır. Bazen tedaviyi bırakma nedeni bile olabilir. Plasebo kontrollü Amerikan çalışmalarında, bulantı oranı %31 olarak bildirilmiş ve %3 oranında tedaviyi bırakma nedeni olduğuna dikkat çekilmiştir. Kusma yan etkisi de %11 iken tedaviyi bırakma oranı %2 olarak bildirilmiştir.^[6-8]

Tablo 1. Subkütan apomorfin kullanımına bağlı yan etkiler

Deri reaksiyonları (subkütan nodüller, endürasyon, eritem, pannikülit)	+++
Bulantı-kusma	++
Somnolans	++
Sedasyon	++
Baş dönmesi	++
Esneme	++
Nöropsikiyatrik bulgular (halüsinasyon, konfüzyon)	++
Hemolitik anemi	+
Diskinezi	+
Ani uyku atakları	+
Postural hipotansiyon	+
Nefes darlığı	+
Eozinofili	+
İmpuls kontrol bozukluğu	+
Periferik ödem	+

+ Nadir; ++ Sık; +++ Çok sık.

Bulantı kusma yan etkisi, devamlı infüzyona kıyasla, SC intermittan apomorfin uygulamasında daha sık görülmektedir. Bunun nedeni, SC devamlı infüzyonda, medullar dopamin reseptör sensitivitesindeki down regülasyonun gerçekleşmesi ile ilişkilendirilmektedir.^[32]

Periferik dopaminerjik etki sıklıkla antiemetiklerin kullanımı ile kontrol altına alınabilir. Yapılan çalışma verileri incelendiğinde, günde 4'den az SC intermittan apomorfin uygulayan hastalarda tedavi başladıktan sonra ortalama iki ay sonra antiemetik dozları azaltılarak kesilmiştir.

Avrupa'da ve dünyada genellikle etkin antiemetik periferik D2 reseptör antagonistik etkili domperidonur. Trimethobenzamid de sadece Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde antiemetik olarak kullanılmaktadır. Fenotiazinler ve metoklopramid santral etkileri ve Parkinson bulgularını artırma potansiyelleri nedeniyle önerilmemektedir. Ondansetron da apomorfin ile birlikte kullanıldığında hipotansiyon ve bilinç bozukluğu yaratma riski nedeniyle antiemetik olarak kullanılmamaktadır.^[34,35]

Otuz yıl öncesinde İV yolla kullanılan domperidonun, QT uzaması şeklinde yan etkisi görülmesi nedeniyle günümüzde oral yolla kullanımı tercih edilmektedir. Avrupa Sağlık Örgütü Ocak 2016 tarihi itibarıyla domperidonun en az ve en etkin doza titre edilmesini ve en kısa zamanda azaltılarak kesilmesini önermektedir. Konjestif kalp yetmezliği, şiddetli hepatik yetmezlik ve elektrolit imbalansı gibi durumlarda domperidon kullanımına bağlı yan etkiler daha sık görülmektedir. Elektrolit imbalansı, CYP3A4 metabolizması ve QT interval değerlendirilmeleri domperidon başlanmadan ya da takibinde değerlendirilmesi gereken parametrelerdir. İngiltere apomorfin kullanımı açısından yüksek oranda deneyime sahiptir ve İngiltere Nörologlar Derneği'nin önerisine göre; apomorfin tedavisi başlamadan iki gün önce 20 mg domperidon günde üç kez ve tedavi başladıktan iki hafta sonra domperidon 10 mg günde üç kez olarak azaltılması (eğer bulantı kusma yoksa) fakat bulantı ve kusma başlarsa tekrar yüksek doza çıkılabileceği önerilmektedir.^[32,36]

Trimethobenzamid ve plasebo karşılaştırmalı bir ABD çalışma verilerine göre, apomorfin tedavisinin ilk sekizinci haftasında bulantı

kusma gibi yan etkileri anlamlı oranda azalttığı rapor edilmiştir. Özellikle apomorfine başlanmadan önce oral dopamin agonisti alan hastalarda etkinliğin daha yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir.^[36]

Sonuç olarak apomorfine tedavisi başlanmadan önce profilaktik domperidon uygulaması periferik bulantı ve kusma yan etkilerini engeller. Ortalama 3-6 haftada apomorfine toleransı sağlandığı için domperidon azaltılarak kesilmelidir. Potansiyel kardiyak yan etkileri unutulmamalıdır ve domperidon başlanmadan önce EKG kontrolü yapılmalıdır.

ORTOSTATİK HİPOTANSİYON

Diğer görülen yan etki de apomorfine başlama aşamasında ya da titrasyon döneminde %1'den daha az oranda görülebilen ortostatik hipotansiyondur (OH). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) verilerine göre; 2 mg doz uygulama sonrası sistolik kan basıncında 5 mmHg, 10 mg doz sonrası 16 mmHg düşme; 2 mg doz uygulama sonrası diyastolik kan basıncında 3 mmHg, 10 mg doz sonrası 8 mmHg düşme OH yan etkisi olarak kabul edilmektedir. Daha öncesinde kalp hastalığı ve postural hipotansiyonu olanlar, antihipertansif ve vazodilatör ilaç kullananlarda OH daha sık görülmektedir. Birlikte alkol kullanımı kan basıncında yükselme yapabileceği için apomorfine tedavisi öncesi alkol kullanımı sorgulanmalıdır. Apomorfine bağlı gelişen OH tedavisinde hafif formlarda sıvı alımının artırılması (2-2.5 L/g) tuz alımını artırılması, gece yüksek yastıkta yatma, yavaş baş hareketleri ve varis çorabı kullanımları önerilir. Semptomatik olgularda farmakolojik tedavi olarak fludrokortizon (sabahları 0.1 mg/g) midodrine (gündüz uygulama şeklinde 2.5-10 mg) ya da Droksidopa (100 mg günde 3 kez) kullanılır. Genellikle fludrokortizon + 6-12 gr/g tuz ekleme ile kontrol altına alınabilir. Ayrıca ibuprofen de önerilen bir tedavi seçeneğidir.^[32]

ARİTMİLER

Apomorfine yüksek dozlarında QT uzamaları bildirilmiştir. Torsa de point aritmilerine de dikkat edilmelidir. Nadir

olarak; atriyal fibrilasyon, ventriküler bigemine, transiyen kardiyak arrest olguları bildirilmiştir (1/100-1/1000 oranında) şüphelenildiğinde titrasyon aşamasında kardiyak monitörizasyon önerilmektedir.^[32]

DİSKİNEZİLER

Apomorfine tedavisinin motor dalgalanmalar dışında diskinezilerde de etkinliği bilinmektedir. Bununla birlikte intermittan apomorfine tedavisinin ilk 1-2 haftasında diskinezilerde artış da görülebilir. Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı çalışmalarda apomorfine enjeksiyon kullanan hastaların %24'ünde diskineziler ve %2 oranında tedaviyi sonlandırma nedeni olduğu bildirilmiştir.^[6-8] Apomorfine ile beraber kullanılan oral L-dopa preparatlarının azaltılması sıklıkla diskinezileri kontrol altına alabilmektedir.

SEDASYON

Geçici sedasyon ya da somnolans genellikle apomorfine başlangıç döneminde görülebilen diğer bir yan etkidir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre geçici sedasyon ya da somnolans %18, tedaviyi bırakma nedeni %2 oranında bildirilmiştir. Artmış gün içi uykululuk hali ve uyku atakları tüm dopamin agonistlerine bağlı görülürken apomorfine tedavisine bağlı daha çok ani uykuya dalmalar görülmektedir.^[37,38]

Özellikle dikkat gerektiren meslek (şoförlük, operatörlük) sahibi hastalar apomorfine başlangıç döneminde bu konuda uyarılmalıdır. Uyku bozuklukları yan etkilerinde iyi uyku hijyeni sağlanması tedavi edici olabildiği gibi gece dozlarının da azaltılması yardımcı olabilir, Modafinil gibi ilaçlar tedavide etkinlik gösterir.

Şiddetli deri nodülleri tedaviyi sonlandırmada sıklıkla karşımıza çıkan bir yan etkidir. İspanya kökenli büyük serili bir çalışmada; SC devamlı infüzyon terapisi alan 166 hastanın dördünde tedaviyi bırakma nedeni olduğu bildirilmiştir.^[33] Genellikle enjeksiyon tedavi eğitimi almayan hastaların ev takiplerinde deri nodüllerinin daha çok görüldüğü tespit edilmiştir bu nedenle tedavi eğitimlerinin tam ve doğru şekilde yapılmasıyla deri reaksiyon yan etkilerinin önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Diğer bir tedavi yöntemi deri nodüllerine uygulanacak

kaucuk toplarıdır. Bunların yanı sıra masaj, ultrason ve enjeksiyon yer değişimi tedavide işe yaramaktadır.

NÖROPSİKİYATRİK YAN ETKİLER

Konfüzyon, halüsinasyon, ajitasyon ve psikozis dopaminerjik tedavilerin psikiyatrik yan etkileridir. Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı verilere göre; psikiyatrik yan etkiler (halüsinasyonlar) %14 oranında ve tedaviyi sonlandırma %1 oranında rapor edilmiştir.^[6-8]

İspanyol çalışmasında; psikozis %5 oranında tedaviyi sonlandırma nedeni olmuştur.^[33] İleri evre hastalarda apomorfinin görsel halüsinasyonlar ve paranoid psikozis bulgularını kötüleştirdiği bildirilmiştir.^[39]

Psikiyatrik yan etkiler 24 saat devamlı infüzyon uygulamalarında daha sık görülmektedir. Derin beyin stimülasyonu tedavisi ile psikiyatrik semptomlarda kötüleşmenin, SC apomorfin devamlı infüzyon uygulaması ile rölatif olarak daha iyi tolere edildiğine ait veriler sunulmuştur.^[39]

Nöropsikiyatrik yan etkiler; motor bulguları kötüleştirme riski en az olan klozapin ya da ketiapin ile kontrol altına alınabilmektedir.^[40]

İMPULS KONTROL BOZUKLUKLARI (İKB)

Özellikle hiperseksüalite, punding gibi DDS semptomları diğer dopamin agonistlerinin yanı sıra apomorfin tedavisinin de bir yan etkisi olarak görülebilir.

Diğer agonistlere göre apomorfine bağlı İKB daha az oranda görülür. Özellikle D3 reseptör afinitesi yüksek olan (pramipeksol ve ropinirol) dopamin agonistleri ile daha sık ilişkilidir. Çok merkezli bir çalışmada ortalama 20 aylık takiplerde, 82 hastada %8 oranında apomorfin infüzyon tedavisine sekonder İKB bildirilmiştir.^[33] Bu nedenle, hasta ve hasta yakınlarına tedavi öncesi İKB gelişim riski hakkında mutlak bilgi verilmelidir.

İmpuls kontrol bozukluğunda, mevcut dozların azaltılması ya da kesilmesi tedavi edici olmaktadır. Ketipain ya da klozapinin hiperseksüalite ya da patolojik kumarda etkin olduğu gösterilmiştir.^[41]

HEMOLİTİK ANEMİ

Apomorfin başlangıç döneminde eozinofili geçici olarak görülebilir fakat uzun süreli uygulamada genellikle geriler.^[10] Coombs (+) hemolitik anemi devamlı apomorfin infüzyon terapisi alan hastalarda %6 olarak bildirilmiştir.^[42] Yüzde iki oranında apomorfin kesilmesi ile düzelen otoimmün hemolitik anemi olguları bildirilmiştir. Hemolitik anemi çok nadir görülse de hızlı progresif seyredebilir. Bu nedenle apomorfin tedavisi başlanmadan önce başlangıç hemoglobin, retikülosit ve Coombs testi bakılması önerilmektedir. Tedavide Coombs testi (+) hastalar için hematoloji değerlendirmesi ve apomorfin tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.^[32] Apomorfin tedavisi başlanması planlanan hastaların öyküsünde konnektif doku hastalıkları olanlarda, hemolitik anemi gelişme riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır.

EREKTİL DİSFONKSİYON

Erkeklerde nadir olarak priapizm olgu sunumları bildirilirken, kadınlarda klitoral ereksiyon olgusu bildirilmemiştir.^[43]

ESNEME

Klinik cevabın görüldüğü erken dönemde ortaya çıkan oldukça nadir görülen ve D1 reseptör aktivasyonu ile ilişkilendirilen bir yan etkidir.^[44]

Sonuç olarak, Parkinson hastalığı tedavisinde etkin ve güvenilir bir yöntem olan apomorfin uygulamasına bağlı gelişen yan etkiler, sıklıkla erken tanı ve doğru tedavi yaklaşımları ile kontrol altına alınmaktadır. Bu nedenle hastanın, hasta yakını ve hemşire desteği alması, düzenli doktor takibi altında olması, tedaviyle ilişkili sorunların en aza indirgenmesini sağlayacaktır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansman

Yazar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Gunzler SA. Apomorphine in the treatment of Parkinson disease and other movement disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1027-38.
2. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-58.
3. Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1951;56:251-3.
4. FDA Center for Drug Evaluation and Research OoTaC, Division of Information Services. Drug Details. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> [Cited 2008]
5. Bowron A. Practical considerations in the use of apomorphine injectable. *Neurology*. 2004;62:S32-6.
6. Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001;58:1385-92.
7. Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull KL Jr, Bottini PB, Sherry JH. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:93-100.
8. Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, Sherry JH. 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;258:137-43.
9. O'Sullivan JD. Apomorphine as an alternative to sildenafil in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:681.
10. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:709-16.
11. Stocchi F, Bramante L, Monge A, Viselli F, Baronti F, Stefano E, et al. Apomorphine and lisuride infusion. A comparative chronic study. *Adv Neurol* 1993;60:653-5.
12. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002;17:1235-41.
13. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: clinical utility and lack of tolerance. *Mov Disord* 1995;10:37-43.
14. 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.
15. Bowron A. Practical considerations in the use of apomorphine injectable. *Neurology* 2004;62:32-6.
16. Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin P, 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;1:197-203.
17. Todorova A, Ray Chaudhuri K. Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:1073-8.
18. 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;30:510-6.
19. Borkar N, Chen Z, Saaby L, Müllertz A, Håkansson AE, Schönbeck C, et al. Apomorphine and its esters: Differences in Caco-2 cell permeability and chylomicron affinity. *Int J Pharm* 2016;509:499-506.
20. Titova N, Chaudhuri KR. Apomorphine therapy in Parkinson's and future directions. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;33:56-60.
21. van Laar T, Neef C, Danhof M, Roon KI, Roos RA. A new sublingual formulation of apomorphine in the treatment of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:633-8.
22. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Gualano V, Bagheri H, Houin G, et al. Sublingual apomorphine in Parkinson's disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:432-7.
23. van der Geest R, van Laar T, Gubbens-Stibbe JM, Boddé HE, Danhof M. Iontophoretic delivery of apomorphine. II: An in vivo study in patients with Parkinson's disease. *Pharm Res* 1997;14:1804-10.
24. Li GL, de Vries JJ, van Steeg TJ, van den Bussche H, Maas HJ, Reeuwijk HJ, et al. Transdermal iontophoretic delivery of apomorphine in patients improved by surfactant formulation pretreatment. *J Control Release* 2005;101:199-208.
25. van Laar T, Jansen EN, Neef C, Danhof M, Roos RA. Pharmacokinetics and clinical efficacy of rectal apomorphine in patients with Parkinson's

- disease: a study of five different suppositories. *Mov Disord* 1995;10:433-9.
26. Grosset KA, Malek N, Morgan F, Grosset DG. Phase IIa randomized double-blind, placebo-controlled study of inhaled apomorphine as acute challenge for rescuing 'off' periods in patients with established Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:1445-50.
 27. Grosset KA, Malek N, Morgan F, Grosset DG. Inhaled dry powder apomorphine (VR040) for 'off' periods in Parkinson's disease: an in-clinic double-blind dose ranging study. *Acta Neurol Scand* 2013;128:166-71.
 28. Dewey RB Jr, Maraganore DM, Ahlskog JE, Matsumoto JY. A double-blind, placebo-controlled study of intranasal apomorphine spray as a rescue agent for off-states in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:782-7.
 29. van Laar T, van der Geest R, Danhof M, Boddé HE, Goossens PH, Roos RA. Stepwise intravenous infusion of apomorphine to determine the therapeutic window in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:152-8.
 30. Gancher ST, Woodward WR, Nutt JG. Apomorphine tolerance in Parkinson's disease: lack of a dose effect. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:59-64.
 31. Manson AJ, Hanagasi H, Turner K, Patsalos PN, Carey P, Ratnaraj N, et al. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease: clinical and pharmacokinetic observations. *Brain* 2001;124:331-40.
 32. Bhidayasiri R, Garcia Ruiz PJ, Henriksen T. Practical management of adverse events related to apomorphine therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;33:42-8.
 33. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Alvarez López M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008;23:1130-6.
 34. Bhidayasiri R, Chaudhuri KR, LeWitt P, Martin A, Boonpang K, van Laar T. Effective delivery of apomorphine in the management of Parkinson disease: practical considerations for clinicians and Parkinson nurses. *Clin Neuropharmacol* 2015;38:89-103.
 35. Arnold G, Schwarz J, Macher C, Oertel WH. Domperidone is superior to ondansetron in acute apomorphine challenge in previously untreated parkinsonian patients - A double blind study. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:191-3.
 36. ABN recommendations for domperidone. Available from: <https://gallery.mailchimp.com/7f92fc52090d776e2c33ff870/files/domperidone.pdf> [Accessed: May 2016]
 37. Homann CN, Suppan K, Wenzel K, Ivanic G, Kriechbaum N, Ott E. Sleep attacks with apomorphine. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:430-1.
 38. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, Crevenna R, et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ* 2002;324:1483-7.
 39. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol* 2013;260:2701-14.
 40. Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2007;164:1491-8.
 41. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, Pahwa R, Smith D, Seeberger LC, et al. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord* 1998;13:377-82.
 42. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2004;21:687-709.
 43. O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:536-9.
 44. Lal S, Tesfaye Y, Thavundayil JX, Skorzewska A, Schwartz G. Effect of time-of-day on the yawning response to apomorphine in normal subjects. *Neuropsychobiology* 2000;41:178-80.