

Intermittierende subkutane Gabe von Apomorphin in der Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Alexander Storch, Dresden

Apomorphin zur intermittierenden subkutanen Injektion wird seit mehr als einer Dekade zur Therapie von Phasen mit schlechter Beweglichkeit (Off-Phasen) im fortgeschrittenen Stadium des idiopathischen Parkinson-Syndroms verwendet. Es wirkt dabei als potenter Dopamin-Agonist. Der schnelle hepatische Metabolismus („first pass effect“) von Apomorphin macht die orale Applikation unmöglich, so dass die subkutane Injektion notwendig ist. Die maximale Plasmakonzentration wird im Mittel nach 10 bis 20 Minuten erreicht (T_{max}), die klinische Wirkung tritt nach 7 bis 17 Minuten ein. Doppelblinde Plazebo-kontrollierte Studien mit Dosierungen von 1 bis 10 mg pro Injektion zeigen eine klinische Wirkung innerhalb von 10 Minuten, die für bis zu zwei Stunden anhält. Die Wirksamkeit entspricht dabei der von Levodopa. Offene Langzeitstudien zeigen die persistierende Wirkung von injizierbarem Apomorphin als Bedarfstherapie bei Off-Phasen für mindestens fünf Jahre. Dabei bleiben sowohl Wirkungsdauer als auch die Wirkungsstärke pro Einzelinjektion über die Zeit konstant, die Anzahl der Injektionen pro Tag nimmt jedoch mit Progression der Erkrankung zu. Eine Begleitmedikation mit dem peripheren Dopamin-Antagonisten Domperidon zur Behandlung der Nebenwirkungen (Emesis) ist empfehlenswert. In kleineren Studien konnte zusätzlich gezeigt werden, dass Apomorphin bei einer Vielzahl von

nichtmotorischen Off-Phänomenen, beispielsweise Schmerz, Panikattacken und gastrointestinalen Symptomen, wirksam ist. Weiterhin ist die subkutan intermittierende Injektion von Apomorphin sehr gut einsetzbar bei postoperativen Patienten, die keine orale Medikation einnehmen können.

Schlüsselwörter: Apomorphin, idiopathisches Parkinson-Syndrom, Motorfluktuationen, Dyskinesien, Pharmakologie

Psychopharmakotherapie 2005;12: 17–22.

Apomorphin – Überblick und Geschichte

Apomorphin ist der älteste aller Dopamin-Agonisten und wurde initial zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS, Morbus Parkinson) durch eine Gruppe im Jahr 1951 getestet [1]. So konnte gezeigt werden, dass Apomorphin einen schnellen klinischen Wirkungseintritt, eine kurze Wirkung und signifikante Effekte auf die Parkinson-Symptome besitzt [1]. Trotzdem konnte sich die Substanz für mehr als zwei Jahrzehnte aufgrund der mäßigen Verträglichkeit, kurzen Wirkungsdauer und unpraktischen parenteralen Applikation nicht durchsetzen. Im Jahr 1967 wurde dargestellt, dass Apomorphin ein direkter Dopamin-Agonist ist, was zu einer erneuten Untersuchung dieser Substanz beim IPS führte [2, 3]. So konnte in den frühen 70er Jahren erneut die Wirksamkeit eindrücklich gezeigt werden [2, 3]. Die Einführung von Levodopa in die Therapie des IPS führ-

te jedoch erneut zum Verschwinden von Apomorphin. Erst die Erkenntnis, dass periphere Dopamin-Antagonisten wie Domperidon die peripheren gastrointestinalen Nebenwirkungen wirkungsvoll blockieren können [4], führte in den späten 70er und frühen 80er Jahren des 20. Jahrhunderts insbesondere in Europa zu einer Wiederbelebung der Apomorphin-Therapie beim IPS [2, 5]. Systematische klinische Studien der letzten Jahre belegen eine gute Wirksamkeit der subkutanen Apomorphin-Therapie bei Parkinson-Patienten mit Levodopa-Spät syndrom, die durch Levodopa und andere orale Dopaminergika nicht ausreichend behandelbar sind [6–9]. Apomorphin ist ein nicht-narkotisches, nicht-ergolines Alkaloid vom Dibenzo chinolin-Typ, in dem die Partialstruktur des Dopamins enthalten ist [3, 10]. Die strukturellen und pharmakologischen Gemeinsamkeiten zwischen Apomorphin und Morphin sind gering, so bindet Apomorphin nicht an Opiatrezeptoren und hat keine narkotische oder suchterzeugende Wirkung, vielmehr hat es eine hohe Affinität zu Dopamin- D_1 -, D_2 - und D_3 -Rezeptoren mit ähnlicher Affinität wie Dopamin [11, 12]. Apomorphin hat damit eine Affinität für prä- und postsynaptische Dopamin-Rezeptoren. In den europäischen Ländern ist es als intermittierende subkutane Injektion und in einigen Ländern auch als kontinuierliche Infusion mit Minipumpen zugelassen. In den USA ist lediglich die intermittierende subkutane Injektion verfügbar. In der vorliegenden Über-

Prof. Dr. med. A. Storch, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Technische Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Alexander.Storch@neuro.med.tu-dresden.de

sicht werden die pharmakologischen Eigenschaften und klinischen Wirkungen von *subkutan injiziertem Apomorphin* zusammengestellt und diskutiert.

Chemische und pharmakodynamische Eigenschaften von Apomorphin

In der klinischen Anwendung wird Apomorphin als Hydrochlorid-Salz verwendet. Apomorphin [(*R*)-5,6,6a,7-Tetrahydro-6-methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-10,11-diol; 6 α β -Aporphin-10,11-diol] ist ein synthetisches Derivat der Aporphin-Alkaloide und wird durch Erhitzen von Morphin mit HCl oder ZnCl₂ gewonnen [3]. Es gehört damit zur Klasse der non-ergolinen Alkaloide.

Apomorphin-Hydrochlorid ist kristallin und hat eine Molekülmasse von 312,79. Unter Luft- und Lichteinfluss oxidiert Apomorphin rasch zu einer türkisfarbenen Substanz. In den verfügbaren Lösungen für die klinische Anwendung werden deswegen Reduktionsmittel zugesetzt, so zum Beispiel Natriummetabisulfit (E223) bei der Apo-Go[®]-Injektionslösung. Apomorphin ist schlecht wasserlöslich (max. 20 mg/ml). Die wässrige Apomorphin-Lösung ist sauer. So ist der pH-Wert der Apo-Go[®]-Injektionslösung auf 3,0 bis 4,0 eingestellt. Apomorphin besitzt aufgrund seiner chemischen Struktur ausgeprägte antioxidative und potente radikalfangende Eigenschaften [13, 14]. Diese Eigenschaften werden für die ausgeprägten zytoprotektiven und neuroprotektiven Eigenschaften von Apomorphin *in vitro* und in Tiermodellen verantwortlich gemacht [14–21]. Interessanterweise besitzt Apomorphin dabei auch ausgeprägte schützende Wirkung gegen die Toxizität dopaminerger Neurotoxine in allen verwendeten Zellmodellen. Neuroprotektive Effekte beim IPS konnten bisher jedoch nicht nachgewiesen werden.

Apomorphin bindet mit hoher Affinität an Dopamin-D₁-, D₂- und D₃-Rezeptoren, wobei in verschiedenen Studien unterschiedliche Affinitäten zu den verschiedenen Rezeptortypen berichtet

werden [11, 12, 22]. Dies ist am ehesten auf methodische Unterschiede der Untersuchungen zurückzuführen. Weiterhin hat Apomorphin eine moderate Affinität zu alpha-adrenergen Rezeptoren (1D-, 2B- und 2C-Subtyp) und Serotonin-Rezeptoren (Typ 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C}) [11, 12, 22, 23]. Das Rezeptorprofil unterscheidet sich dabei von allen anderen in der Parkinson-Therapie angewendeten oralen Dopamin-Agonisten und ist ähnlich zu dem Rezeptorprofil von Dopamin [24]. Als wesentliche Wirkung bei der Therapie des IPS muss die Stimulierung der *postsynaptischen Dopamin-D₂-Rezeptoren* im *Striatum* angenommen werden.

Pharmakokinetik von subkutan injiziertem Apomorphin

Bei oraler Einnahme kommt es zu einer nahezu vollständigen hepatischen First-Pass-Metabolisierung. Dementsprechend wird Apomorphin in der Parkinson-Therapie durch subkutane Injektion appliziert. Alternative Applikationswege wie die intranasale, sublinguale, rektale oder intravenöse Gabe haben sich bisher nicht durchgesetzt. Apomorphin wird beim Menschen nach subkutaner Injektion rasch resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt dabei nahezu 100 % [25, 26]. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) nach subkutaner Injektion liegt zwischen 5 und 45 Minuten, normalerweise jedoch zwischen 10 und 20 Minuten [6, 26–29]. Die Kinetik wird von der Durchblutung des Injektionsorts und der Hauttemperatur beeinflusst [25, 26]. Nach einmaliger subkutaner Injektion von 30 μ g/kg Körpergewicht wird eine durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 63 μ mol/ml nach 7 bis 10 Minuten erreicht [27]. Insgesamt unterliegen C_{max}, T_{max} und die Eliminationsgeschwindigkeit bei Parkinson-Patienten erheblichen individuellen Schwankungen. Die totale Substanz-Clearance variiert zwischen 1 und 12 l/kg/h [25].

In zwei Studien zur zentralen Pharmakokinetik von Apomorphin im Liquor cerebrospinalis konnte gezeigt werden,

dass die Liquor-T_{max} der Plasma-T_{max} um 10 bis 20 Minuten nachfolgt und die Liquorkonzentration lediglich etwa 3 % der Plasmakonzentration beträgt [30, 31].

Die *klinischen Wirkungen* von Apomorphin bei subkutaner Applikation beginnen bei Parkinson-Patienten nach 7 bis 17 Minuten (**Tab. 1 und 2**). Bei subkutaner Bolusgabe einer individuell angepassten therapeutischen Dosis zwischen 10 und 100 μ g/kg Körpergewicht betrug die *Wirkungsdauer* 45 bis 120 Minuten (**Tab. 1 und 2**). Der Zeitverlauf der klinischen Wirkung und insbesondere der Beginn der Anti-Parkinson-Effekte korrelierte bei zwei Parkinson-Patienten streng mit der Apomorphin-Konzentration im Liquor cerebrospinalis, jedoch nicht mit den Plasmaspiegeln [30].

Apomorphin wird nach subkutaner Gabe zum Großteil nicht-enzymatisch metabolisiert. Nur 0,3 % der subkutan injizierten Dosis werden unverändert ausgeschieden [32, 33]. Neben der nicht-enzymatischen Oxidation konnte als wichtigster Abbauweg von Apomorphin die enzymatische *N*-Demethylierung, Sulfatierung, Glucuronidierung und Catechol-O-Methylierung mit renaler Ausscheidung der inaktiven Metaboliten nachgewiesen worden [27, 33]. Entsprechend führen Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), wie Entacapon (Comtess[®]), zu einer verlängerten Wirkung von Apomorphin [34].

Klinischer Einsatz von Apomorphin beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

Nachdem die klinische Wirksamkeit von Apomorphin bei den Symptomen des IPS Anfang der 50er Jahre gezeigt werden konnte [1], sind in den 70er, 80er und 90er Jahren des 20. Jahrhunderts mehrere doppelblinde Studien zur intermittierenden subkutanen Injektion von Apomorphin zur Therapie des fortgeschrittenen IPS durchgeführt worden [6, 8, 28, 35–37]. Die wichtigsten Studien sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Die ersten Untersuchungen wurden mit einzelnen Injektionen oder

Tab. 1. Übersicht über doppelblinde Studien mit intermittierender subkutaner Apomorphin-Therapie (NA: nicht analysiert)

Erstautor (Jahr)	Patienten [n]	Beobachtungszeit	Zeit bis Wirkungsbeginn [min]	Dauer der Wirkung [min]	Dosis [mg/Injektion]	Klinische Verbesserung	Literatur
Cotzias (1970)	6	Einzelinjektion	30–60 (max Effekt)	120	0,25–2	Wie Levodopa	[35]
Duby (1972)							[36]
Studie A	17	2–5 Injektionen 2–5 Tage	40–60 (max Effekt)	60–120	0,5–2	23 %	
Studie B	14	2–5 Injektionen 2–5 Tage	NA	20–90	1–2	60–100 %	
Studie C	10	3–6 Injektionen 3–21 Tage	NA	NA	1,25–3,5	27 %	
Hardie (1984)	8	Multiple Injektionen	6	>60	1	Wie Levodopa	[37]
Van Laar (1993)	5	10 Injektionen	7,3	96	2,7	NA	[28]
Merello (1997)	12	Einzelinjektion	8	57	3	Wie Levodopa	[8]
Östergaard (1995)							[6]
Studie 1	21	Einzelinjektion	NA	NA	4,9	NA	
Studie 2	17	8 Tage	NA	NA	3,4	> 50 % Off-Phasen	
Studie 3	16	8 Wochen	NA	NA	3,4	> 30 Punkte im UPDRS III	
Dewey (2001)							[7]
Studie I	29	Einzelinjektion	NA	NA	2–10	Wie Levodopa (62 % UPDRS III)	
Studie II	25	8 Wochen	22 ± 2,4	NA	2–10	95 % Ansprechen der Off-Phasen	
Sherry (2003)	19	Einzelinjektion nach 3 Monaten Therapie	7,5	>40	2–10	24 Punkte UPDRS III	

wenigen Injektionen mit einer kurzen Beobachtungsperiode durchgeführt. Dabei wurden Dosierungen zwischen 0,25 und 10 mg pro Injektion getestet. Alle Studien belegen einen *raschen Wirkungseintritt* innerhalb von 7 bis 17 Minuten mit einem maximalen Effekt nach 30 bis 60 Minuten [6, 8, 28, 35–37]. Der Apomorphin-Effekt hält bis 120 Minuten an. Die Wirkungsstärke war in den Studien vergleichbar mit der Wirkung von Levodopa [8, 35]. Die prozentuale Verbesserung in den verschiedenen Untersuchungs-Scores (z. B. UPDRS Part III) betrug 23 bis 100 %. Hier sei angemerkt, dass auch in der Placebo-Gruppe Verbesserungen bis 15 % beobachtet wurden. Allerdings war die Latenz zur Verbesserung in der Apomorphin-Gruppe kürzer (22 ± 2 Minuten) als in der Placebo-Gruppe (45 ± 6 Minuten) [7]. Als wesentliche *Nebenwirkungen* wurden Gähnen, Übelkeit, Erbrechen, orthostatische Hypotension, Bradykardie, Schwindel und Synkopen beobachtet. Diese konnten durch zusätzliche Gabe von Domperidon deutlich reduziert werden.

In den neueren doppelblinden kontrollierten Studien wurden neben den bereits berichteten kurzzeitigen Wirkungen

auch die *Langzeiteffekte* von Apomorphin untersucht [6, 7, 38]. Hier wurde im Wesentlichen die UPDRS-Skala als Messinstrument verwendet. Diese Studien ergaben, dass die Dosierung von Apomorphin pro Injektion über fünf Jahre konstant bleibt. Weiterhin sind die Wirkungen der Apomorphin-Injektion über den Beobachtungszeitraum hinweg unverändert. Allerdings nimmt die Anzahl der Injektionen pro Tag mit Progression der Erkrankung über den Beobachtungszeitraum zu. Die Studien konnten eine signifikante *Reduktion der Off-Zeiten* während des wachen Tages im Vergleich zu Placebo demonstrieren. Dies konnte über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren gezeigt werden. Zusätzlich wurde eine leichte Erhöhung der Anzahl von Off-Phasen beobachtet, was mit der Fragmentierung der Off-Phasen durch die Apomorphin-Injektion erklärt wird.

Zur *Sicherheit* von intermittierenden Apomorphin-Injektionen liegen Daten von 516 Parkinson-Patienten mit einer gesamten Behandlungsdauer von 306 Person Jahren aus offenen Apomorphin-Studien vor [38]. Dabei wurden mehr als 300 Patienten im Mittel vier Monate lang behandelt, 130 Patien-

ten länger als 12 Monate. Zusätzlich zu Levodopa erhielten 97 % dieser Patienten einen oralen Dopamin-Agonisten und 41 % einen COMT-Inhibitor. Die mittlere Apomorphin-Dosis pro Injektion nach einem Jahr betrug 4,2 mg. Schwere Nebenwirkungen zeigten sich bei 16 % der Patienten. Insgesamt 19 % der erfassten Patienten brachen die Behandlung mit Apomorphin wegen Nebenwirkungen ab. Die häufigsten Nebenwirkungen, die keiner Intervention bedurften, waren Dyskinesien (21 %), Halluzinationen (11 %) und orthostatische Hypotension (9 %). Bei sieben Patienten wurde eine Synkope während der Behandlung mit Apomorphin berichtet. Zwei dieser Patienten brachen die Therapie ab. Die anderen fünf Patienten zeigten keine weiteren Synkopen während der Apomorphin-Therapie. Weitere Gründe für eine Terminierung der Apomorphin-Therapie waren Übelkeit (13 Patienten), Erbrechen (9), Schwindel (9), Müdigkeit (9), Dyskinesien (8) und Halluzinationen (5). Sieben Patienten starben während der Apomorphin-Therapie, jedoch wurde keines dieser Ereignisse als Apomorphin-Effekt eingeschätzt.

Tab. 2. Übersicht über offene Studien mit intermittierender subkutaner Apomorphin-Injektion (NA: nicht analysiert)

Erstautor (Jahr)	Patienten [n]	Beobachtungszeit [Monate]	Zeit bis Wirkungsbeginn [min]	Dauer der Wirkung [min]	Dosis [mg/Injektion]	Injektionen pro Tag [n]	Off-Reduktion [%]	Literatur
Stibe (1988)	8	15	5–15	40–90	NA	NA	55	[9]
Poewe (1988)	17	7 (3–15)	NA	NA	3,8 (2,4–8)	3	64	[42]
Pollack (1989)	6	6	NA	NA	2,25	4	63	[43]
Kempster (1990)	14	NA	8 (3–14)	56 (30–80)	2 (1–4)	NA	NA	[44]
Chaudhuri (1988)	9	NA	NA	NA	NA	NA	85	[45]
Frankel (1990)	32	13,5 (5–26)	7,5 (3,5–12,5)	60 (20–120)	2,2 (0,2–5)	5 (2–18)	58	[46]
Hughes (1991)	15	NA	5–25	12–78	3,4	NA	NA	[47]
Deffond (1993)	7	7,7	14	NA	4,1	3,2	55	[48]
Hughes (1993)	49	27 (12–54)	NA	NA	2–5	2–7	50	[40]
Gervason (1993)	10	NA	11–13	57–64	3,5	NA	NA	[49]
Pietz (1998)	24	22 (bis 42)	10 (3–30)	48 (25–90)	2 (0,5–5)	5 (2–13)	40	[41]

Diese Daten aus doppelblinden kontrollierten Studien werden durch eine Vielzahl von offenen Untersuchungen und Erfahrungsberichten bestätigt. Die Erfahrungsberichte zeigen insbesondere nochmals eindrücklich die über bis zu fünf Jahren anhaltende Wirksamkeit von intermittierenden Apomorphin-Injektionen. Diese Studien sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Praktische Aspekte der Apomorphin-Therapie

Die Therapie mit intermittierender subkutaner Injektion von Apomorphin ist seit Mitte 2001 in Deutschland zugelassen. Die Durchführung dieser Therapie steht in dem Ruf kompliziert und mit vielen Nebenwirkungen verbunden zu sein. Aus der Datenlage und den eigenen Erfahrungen kann dies nicht bestätigt werden. Trotzdem sollten einige Aspekte bei der Durchführung der Apomorphin-Therapie beachtet werden. Im Folgenden werden zunächst die diagnostische Anwendung der einmaligen Apomorphin-Injektion (Apomorphin-Belastungstest) und dann die praktischen Aspekte der therapeutischen intermittierenden Injektion erläutert.

Apomorphin-Belastungstest

Der Apomorphin-Belastungstest dient zum einen der differenzialdiagnostischen Abgrenzung eines IPS von anderen Parkinson-Syndromen, zum anderen dem Nachweis der dopaminergen Responsivität des Parkinson-Syndroms und der Ermittlung der „The-

rapierreserve“ mit Dopaminergika im fortgeschrittenen Stadium des IPS. Außerdem soll mit dem Apomorphin-Belastungstest die erforderliche Dosis einer Apomorphin-Injektionstherapie bestimmt werden. Der Test sollte in der Regel stationär durchgeführt werden. Der Apomorphin-Belastungstest ist notwendig, um die Wirksamkeit von Apomorphin im einzelnen Patienten zu demonstrieren und möglicherweise Nebenwirkungen wie Übelkeit, orthostatische Hypotension und exzessive Müdigkeit oder Dyskinesien zu erfassen. Das heute übliche Protokoll ist in **Tabelle 3** angeführt. Eine Vorbehandlung für drei Tage mit Domperidon (Motilium®) 3 x 20 mg/Tag wird empfohlen.

Der Belastungstest gilt als positiv, wenn der Patient eine mindestens 18%ige Besserung in der UPDRS-Part-III (Mo-

torfunktion) im Vergleich zur Untersuchung vor Apomorphin-Applikation erfährt.

Unter Verwendung dieses Protokolls ist eine Sensitivität und Spezifität von 80 % für die Diagnose eines IPS gegenüber degenerativen atypischen Parkinson-Syndromen gegeben [39]. Die Ansprechbarkeit des Parkinson-Syndroms auf Apomorphin und andere Dopaminergika kann bereits ab einer Verbesserung des UPDRS-Part-III-Werts um >14,5 % angenommen werden. Diese Dosis liegt entsprechend einer Metaanalyse im Mittel bei 1,9 mg (2 bis 26 mg; Odin, persönliche Mitteilung). Nach eigener Erfahrung werden jedoch in der Regel 3 bis 6 mg pro Injektion benötigt. Nach Bestimmung dieser individuellen Dosis ist, wie bereits erwähnt, eine relevante Veränderung der Dosis pro Injek-

Tab. 3. Protokoll für Apomorphin-Belastungstest [nach 50]

1. Vorbehandlung mit Domperidon 3 x 20 mg pro Tag für 72 Stunden vor dem Belastungstest. Bei De-novo-Patienten wird eine zusätzliche Gabe von 20 mg Domperidon 30 min vor Injektion des Apomorphins empfohlen.
2. Der Patient sollte keine Antiparkinson-Medikation für mindestens 4 bis 6 Stunden (besser 12 Stunden) vor dem Belastungstest eingenommen haben, um einen „Off“-Status zu provozieren. Die Mobilität des Patienten sollte bedacht werden, wenn der Patient ambulant behandelt wird.
3. Beurteilung des Patienten anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (Motor-Score) vor der ersten Injektion („baseline score“) und 15 bis 30 Minuten nach den repetitiven Apomorphin-Injektionen
4. Injektion von 2 bis 3 mg Apomorphin s.c. Nach 10 bis 15 Minuten sollten erste Wirkungen des Apomorphins nachweisbar sein (Gähnen, Müdigkeit, Übelkeit). Sollten diese Symptome nicht auftreten, kann der Apomorphin-Test nicht beurteilt werden.
5. Bei fehlendem Apomorphin-Effekt und guter Verträglichkeit sollte der Test alle 30 Minuten mit ansteigenden Dosierungen (z.B. 1 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg) bis zu einer positiven Antwort weitergeführt werden. Sollte mit 7 mg keine klinische Wirkung gefunden werden, ist der Patient als Non-Responder zu klassifizieren. Sollte eine schwache Antwort bei 7 mg zu beobachten sein, können bei Verträglichkeit 10 mg injiziert werden.
6. Der Test wird als positiv betrachtet bei einer Verbesserung des UPDRS Part III von >18 % vom Ausgangswert („baseline score“).

tion über den Langzeitverlauf nicht notwendig [40, 41].

Intermittierende subkutane Apomorphin-Injektion

Parkinson-Patienten mit Motorfluktuationen, die nicht ausreichend auf eine orale Therapie ansprechen und schnelle und unvorhersehbare Off-Phasen aufweisen, sind ideale Kandidaten für eine intermittierende subkutane Apomorphin-Therapie. Hierfür steht ein einfacher Pen (Apo-Go®-Pen) zur Verfügung. Die Injektion sollte so zügig wie möglich zu Beginn der Off-Phase erfolgen. Aus diesem Grund ist es notwendig, dass der Patient die Symptome und den Beginn der Off-Periode selbst erkennt. Das Führen eines Bewegungsprotokolls während der Einstellungsphase hat sich hier bewährt. Weiterhin ist die Apomorphin-Therapie gut einsetzbar bei Patienten, die übergangsweise nicht schlucken können oder aufgrund von operativen Maßnahmen ihre orale Medikation nicht einnehmen können.

Zu Beginn sollte, wie erwähnt, ein Apomorphin-Belastungstest erfolgen, es sollten Untersuchungen zur Levodopa-Wirksamkeit, eine kognitive und neuropsychiatrische Evaluation (Mini-Mental-Status oder SIDAM-Test) und ein Schellong-Test durchgeführt und die soziale Situation geklärt werden. Zusätzlich sollte ein Bewegungsprotokoll (Bewegungstagebuch) durch den Patienten geführt werden. Eine ausführliche Aufklärung und Einweisung des Patienten über den besten Injektionszeitpunkt und natürlich zu den praktischen Aspekten der Injektion kann während der Einstellung durch den behandelnden Arzt oder das Pflegepersonal erfolgen.

In der Regel ist eine 24-stündige Vorbehandlung mit 60 mg Domperidon pro Tag ausreichend, da bei diesen Patienten im fortgeschrittenen Stadium des IPS gastrointestinale Nebenwirkung seltener und dann schwächer auftreten. Die orale Antiparkinson-Medikation bleibt während der Einstellung auf intermittierende Apomorphin-Injektionen in der Regel konstant. Apomorphin wird als „Add-on“- oder „Rescue“-Medikation eingesetzt. Die Wirkung des

Apomorphins sollte im Verlauf durch Bewegungsprotokolle überprüft werden; die Domperidon-Begleittherapie kann nach 3 bis 6 Monaten abgesetzt werden. Typischerweise werden 3 bis 10 Injektionen pro Tag verabreicht. Grundsätzlich kann 30 bis 45 Minuten nach einer Injektion bei fehlender Wirkung bereits erneut injiziert werden.

Der Patient sollte über die Grünverfärbung des Apomorphins, insbesondere auch eine Verfärbung der Kleidung aufgeklärt werden. Verfärbte Kleidung kann durch Waschen mit Zitronensaft wieder entfärbt werden. In Deutschland ist der Pen nach Öffnung für 48 Stunden zur Behandlung zugelassen. Hier ist auch auf eine Grünfärbung und eine Kristallisierung der Injektionslösung zu achten.

Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die intermittierende Apomorphin-Injektion eine sichere und sehr wirksame Behandlung der Off-Phasen im fortgeschrittenen Stadium des IPS darstellt. Die Zeit im Off während des wachen Tages kann im Mittel halbiert werden. Langfristig sind gleich bleibende Wirksamkeit und Wirkungsdauer der Einzelinjektion, jedoch Steigerung der Anzahl der Injektionen pro Tag mit der Progression der Erkrankung zu erwarten. Doppelblinde, kontrollierte und offene Langzeituntersuchungen belegen die Wirksamkeit von intermittierenden Injektionen von Apomorphin in der Therapie des IPS, insbesondere sind plötzliche und unerwartete Off-Phasen durch diese Therapie gut beeinflussbar. Zusätzlich bietet die subkutane Apomorphin-Therapie eine gute Alternative für das perioperative Management von schwer betroffenen Parkinson-Patienten, die keine orale Medikation zu sich nehmen können. Der ideale Patient hat wiederholte plötzlich auftretende Off-Perioden („wearing off“ oder paroxysmale „On-off“-Symptomatik) trotz optimierter oraler Therapie. Zusätzlich sollte eine gute Levodopa- oder Apomorphin-Wirkung in der On-Phase durch einen

Levodopa- oder Apomorphin-Belastungstest nachgewiesen sein. Aus unserer Erfahrung sind jüngere Patienten mit schwerem Levodopa-Spättsyndrom gut geeignet und können dramatisch von der intermittierenden subkutanen Apomorphin-Injektion profitieren.

Intermittent subcutaneous apomorphine in advanced Parkinson's disease

Intermittent subcutaneous administration of apomorphine has been used for more than a decade for treatment of severe off periods in advanced Parkinson's disease and has become an important option for anti-parkinsonian therapy. Apomorphine acts as a potent dopaminergic agonist. The high first-pass hepatic metabolism („first pass effect“) of apomorphine prevents its effectiveness by the oral route, so subcutaneous injection is the usual way of administration. The maximal plasma concentration is reached in mean after 10 to 20 minutes (T_{max}), and the latency of onset of clinical effects after subcutaneous injection ranged from 7 to 17 minutes. Double-blind, placebo-controlled studies using dosages of 1 to 10 mg per injection show clinical effects within 10 minutes, which last for up to 2 hours. The clinical response is similar to that of levodopa. Open long-term studies demonstrate persistent effects of subcutaneous apomorphine as an add-on therapy for off-periods for at least five years. Duration of benefit and dose of single injections remains the same, but a need for increased number of doses per day is reported during the progression of the disease. The concomitant administration of the peripheral dopamine antagonist domperidone for antiemesis is strongly recommended. Subcutaneous intermittent apomorphine injections are also useful in patients post-operatively, who are unable to take oral medications.

Keywords: Apomorphine, Parkinson's disease, motor fluctuations, dyskinesias, pharmacology

Literatur

- Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1951;56:251-3.
- Lees AJ. Dopamine agonists in Parkinson's disease: a look at apomorphine. *Fundam Clin Pharmacol* 1993;7:121-8.
- Neumeyer JL, Lal S, Baldessarini RJ. Historical highlights of the chemistry, pharmacology, and early clinical use of apomorphine. In: Gessa GL, Corsini GU (editors). *Apomorphine and other dopaminomimetics*. New York: Raven Press, 1981.
- Corsini GU, Del Zompo M, Gessa GL, Mangoni A. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. *Lancet* 1979;1:954-6.
- Dewey RB Jr. Management of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62(Suppl 4):S3-7.
- Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a dou-

- ble blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:681–7.
7. 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.
 8. Merello M, Pikielny R, Cammarota A, Leiguarda R. Comparison of subcutaneous apomorphine versus dispersible Madopar latency and effect duration in Parkinson's disease patients: a double-blind single-dose study. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:165–7.
 9. Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1988;1:403–6.
 10. Argiolas A, Hedlund H. The pharmacology and clinical pharmacokinetics of apomorphine SL. *BJU Int* 2001;88(Suppl 3):18–21.
 11. Goldman ME, Keabian JW. Apomorphine enantiomers. Interactions with D1 and D2 dopamine receptors. *Mol Pharmacol* 1984;25:18–23.
 12. Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V, Nicolas JP, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. II. Agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D₂-like receptor and alpha₁/alpha₂-adrenoceptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:805–14.
 13. Sam EE, Verbeke N. Free radical scavenging properties of apomorphine enantiomers and dopamine: possible implication in their mechanism of action in parkinsonism. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1995;10:115–27.
 14. Youdim MB, Gassen M, Gross A, Mandel S, et al. Iron chelating, antioxidant and cytoprotective properties of dopamine receptor agonist; apomorphine. *J Neural Transm Suppl* 2000;58:83–96.
 15. Gassen M, Glinka Y, Pinchasi B, Youdim MB. Apomorphine is a highly potent free radical scavenger in rat brain mitochondrial fraction. *Eur J Pharmacol* 1996;308:219–25.
 16. Gassen M, Gross A, Youdim MB. Apomorphine enantiomers protect cultured pheochromocytoma (PC12) cells from oxidative stress induced by H₂O₂ and 6-hydroxydopamine. *Mov Disord* 1998;13:661–7.
 17. Grunblatt E, Mandel S, Berkuzki T, Youdim MB. Apomorphine protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Mov Disord* 1999;14:612–8.
 18. Grunblatt E, Mandel S, Gassen M, Youdim MB. Potent neuroprotective and antioxidant activity of apomorphine in MPTP and 6-hydroxydopamine induced neurotoxicity. *J Neural Transm Suppl* 1999;55:57–70.
 19. Grunblatt E, Mandel S, Maor G, Youdim MB. Effects of R- and S-apomorphine on MPTP-induced nigro-striatal dopamine neuronal loss. *J Neurochem* 2001;77:146–56.
 20. Fornai F, Battaglia G, Gesi M, Orzi F, et al. Dose-dependent protective effects of apomorphine against methamphetamine-induced nigrostriatal damage. *Brain Res* 2001;898:27–35.
 21. Hara H, Ohta M, Ohta K, Kuno S, et al. Apomorphine attenuates 6-hydroxydopamine-induced apoptotic cell death in SH-SY5Y cells. *Redox Rep* 2003;8:193–7.
 22. Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, Touzard M, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT₁ and 5-HT₂, receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:815–22.
 23. Hutchinson WD, Levy R, Dostrovsky JO, Lozano AM, et al. Effects of apomorphine on globus pallidus neurons in parkinsonian patients. *Ann Neurol* 1997;42:767–75.
 24. Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, Audinot V, et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:791–804.
 25. Ganther ST, Woodward WR, Boucher B, Nutt JG. Peripheral pharmacokinetics of apomorphine in humans. *Ann Neurol* 1989;26:232–8.
 26. Nicolle E, Pollak P, Serre-Debeauvais F, Richard P, et al. Pharmacokinetics of apomorphine in parkinsonian patients. *Fundam Clin Pharmacol* 1993;7:245–52.
 27. Sam E, Jeanjean AP, Maloteaux JM, Verbeke N. Apomorphine pharmacokinetics in parkinsonism after intranasal and subcutaneous application. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1995;20:27–33.
 28. Van Laar T, Jansen EN, Essink AW, Neef C, et al. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:231–5.
 29. Harder S, Baas H, Demisch L, Simon E. Dose response and concentration response relationship of apomorphine in patients with Parkinson's disease and end-of-dose akinesia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:355–62.
 30. Hofstee DJ, Neef C, van Laar T, Jansen EN. Pharmacokinetics of apomorphine in Parkinson's disease: plasma and cerebrospinal fluid levels in relation to motor responses. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:45–52.
 31. Przedborski S, Levivier M, Raftopoulos C, Naini AB, et al. Peripheral and central pharmacokinetics of apomorphine and its effect on dopamine metabolism in humans. *Mov Disord* 1995;10:28–36.
 32. Thomas NL, Coughtrie MW. Sulfation of apomorphine by human sulfotransferases: evidence of a major role for the polymorphic phenol sulfotransferase, *SULT1A1*. *Xenobiotica* 2003;33:1139–48.
 33. Van der Geest R, van Laar T, Kruger PP, Gubbens-Stibbe JM, et al. Pharmacokinetics, enantiomer interconversion, and metabolism of R-apomorphine in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:159–68.
 34. LeWitt PA. Subcutaneously administered apomorphine: pharmacokinetics and metabolism. *Neurology* 2004;62(Suppl 4):S8–11.
 35. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Fehling C, Kaufman B, et al. Similarities between neurologic effects of L-dopa and of apomorphine. *N Engl J Med* 1970;282:31–3.
 36. Duby SE, Cotzias GC, Papavasiliou PS, Lawrence WH. Injected apomorphine and orally administered levodopa in Parkinsonism. *Arch Neurol* 1972;27:474–80.
 37. Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study. *Brain* 1984;107(Pt 2):487–506.
 38. Stacy M. Apomorphine: North American clinical experience. *Neurology* 2004;62(Suppl 4):S18–21.
 39. Gasser T, Schwarz J, Arnold G, Trenkwalder C, et al. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992;49:1131–4.
 40. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, Turjanski N, et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord* 1993;8:165–70.
 41. 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.
 42. Poewe W, Kleedorfer B, Gerstenbrand F, Oertel W. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet* 1988;1:943.
 43. Pollak P, Champay AS, Hommel M, Perret JE, et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:544.
 44. Kempster PA, Frankel JP, Stern GM, Lees AJ. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1004–7.
 45. Chaudhuri KR, Critchley P, Abbott RJ, Pye IF, et al. Subcutaneous apomorphine for on-off oscillations in Parkinson's disease. *Lancet* 1988;2:1260.
 46. 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.
 47. Hughes AJ, Bishop S, Stern GM, Lees AJ. The motor response to repeated apomorphine administration in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:209–13.
 48. Deffond D, Durif F, Tournilhac M. Apomorphine in treatment of Parkinson's disease: comparison between subcutaneous and sublingual routes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:101–3.
 49. Gervason CL, Pollak PR, Limousin P, Perret JE. Reproducibility of motor effects induced by successive subcutaneous apomorphine injections in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:113–9.
 50. Chaudhuri KR, Clough C. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *BMJ* 1998;316:641.