

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2018.05

Apomorfin Subkütan İnfüzyon Tedavisi

Subcutaneous Apomorphine Infusion Treatment

Meltem Demirkıran *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye***ÖZ**

Apomorfin, Parkinson hastalığı (PH) tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardan biridir ve bir dopamin agonistidir. Subkütan enjeksiyon formunun geliştirilmesi ile orta-ileri evre PH tedavisinde önemli bir yer kazanmıştır. Sadece dopaminerjik reseptörleri uyarmakla kalmaz, aynı zamanda zayıf da olsa serotonerjik ve alfa-adrenerjik reseptörlere de afinitesi vardır. Serotonerjik etki ergo derivativesi dopamin agonistleri kadar güçlü değildir. Enjeksiyonla birlikte kısa sürede başlayıp bir saat kadar devam eden bir etkisi vardır. Motor flüktüasyonları, doz sonu kötüleşmesi veya "açık-kapalı" durumları olan hastalarda aralıklı subkütan enjeksiyon veya sürekli subkütan infüzyon uygulanabilir. Erken sabah distonisi bir başka kullanım alanıdır; ağırlı distoniye ortadan kaldırmaktadır. Genel olarak nöropsikiyatrik ve kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri yoktur. Bu nedenle hafif-orta evre demansı olan hastalarda güvenli bir tedavidir. Yan etkiler ve kontrendikasyonlar göz önüne alınarak seçilen uygun hastalarda PH için doğru ve etkili bir tedavidir.

Anahtar Sözcükler: Apomorfin; dopamin agonisti; Parkinson hastalığı; farmakokinetik; tedavi.

ABSTRACT

Apomorphine, a dopamine agonist, is one of the most long-standing drugs used in the treatment of Parkinson's disease (PD). It has gained a significant place in the treatment of moderate to advanced stage PD after the development of its subcutaneous injection form. It not only stimulates the dopaminergic receptors, but also has weak affinity to serotonergic and alpha-adrenergic receptors. The serotonergic effect is not as strong as ergot-derived dopamine agonists. Its effect starts shortly after the injection and continues for about an hour. Intermittent subcutaneous injection or continuous subcutaneous infusion may be applied in patients with motor fluctuations, end-of-dose deterioration, or "on-off" conditions. Early morning dystonia is another area of usage; it eliminates painful dystonia. Generally, it has no negative effects on neuropsychiatric or cognitive functions. Thus, it is a safe treatment in patients with mild to moderate stage dementia. It is a suitable and effective treatment for PD in patients appropriately selected considering the adverse effects and contraindications.

Keywords: Apomorphine; dopamine agonist; Parkinson's disease; pharmacokinetics; treatment.

İletişim adresi / Correspondence: Dr. Meltem Demirkıran, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 01790 Sarıçam, Adana, Türkiye.
Tel: 0322 - 330 60 60 / 3206 **e-posta / e-mail:** meltemd63@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 25 Nisan 2018 **Kabul tarihi / Accepted:** 16 Mayıs 2018

Atrf:

Demirkıran M. Apomorfin subkütan infüzyon tedavisi. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2018;21(1-2):22-27.

Apomorfin Parkinson hastalığı (PH) tedavisinde kullanılan bir dopamin agonistidir ve halen kullanımda olan en eski ilaçlardan biridir. Parkinson hastalığında kullanılan diğer agonistlerden farklı bir yere sahiptir, çünkü diğerlerinden farklı farmakolojik özellikleri nedeniyle uzun yıllar çeşitli amaçlarla da kullanılmıştır. İlk olarak veterinerlikte hayvan davranış bozukluklarında, daha sonra insanlarda psikiyatrik tablolarda, alkol ve uyuşturucu bağımlılığı tedavisinde, sedatif ve emetik olarak kullanılmıştır.^[1]

Bir morfin türevi olan apomorfinin molekül formülü C₁₇H₁₇NO₂ olarak belirlenmiştir.^[2] Tedavide kullanılanı ise apomorfin hidroklorattır (C₁₇H₁₇ClNO₂). Benzilzokinolin alkaloid sınıfına ait aporfin alkaloididir.^[3] Parkinson hastalığında etkili olduğu ilk kez Schwab ve ark.^[4] tarafından bildirilmiştir. İzleyen yıllarda dopamine benzerliği fark edilmiştir.^[5] Ancak oral apomorfinin kısa etki süresi ve ağır gastrointestinal yan etkileri nedeniyle PH tedavisinde kullanıma uzun süre girmemiştir. 1980'lerde levodopa kullanımına bağlı gelişen yan etkiler -diskineziler, motor flüktüasyonlar- araştırmacıları tedavide yeni çözüm arayışlarına yöneltmiştir. İşte bu dönemde apomorfinin subkütan enjeksiyon formülü, oral levodopaya kıyasla daha hızlı ve düzenli etki ile gündeme tekrar girmiştir.^[6] Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda 1-10 mg arasında değişen subkütan enjeksiyon dozlarında hem tedavi hem de tanı için uygun bir ajan olduğu netlik kazanmıştır.^[7,8] Öte yandan atipik parkinsonizm sendromlarında etkisinin olmadığı gözlenmiştir.^[9,10]

FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Apomorfin polisiklik ve tersiyer amin yapısı nedeniyle dopamin benzeri özellikler kazanır ve tıpkı dopamin gibi davranarak, non-selektif olarak tüm dopamin reseptörlerini uyarır. Diğer dopamin agonistlerinden farklı olarak çok lipofilik olduğu için kan-beyin bariyerinden geçebilir.^[11,12] Bu durum, etkisini, kan beyin bariyerinden başka bir moleküle bağlanarak geçen levodopadan daha hızlı göstermesini

açıklar. Apomorfin subkütan verildiğinde hem santral hem de periferik alanlara dağılarak etkisini gösterir. Apomorfin ayrıca dopamin yıkımını azaltır, metabolizmasını inhibe eder.^[11]

Oral biyoyararlılığı hepatic metabolizmaya bağlı olarak çok düşüktür, yaklaşık %4 oranındadır.^[13] Emilimi, dağılımı, klirensi ve yarı ömrü subkütan enjeksiyon, subkütan infüzyon ve intravenöz infüzyonlarda aynıdır.^[11]

a) Emilimi: Subkütan enjeksiyonla hızlıca ve tamamen emilir. Emilim yarı ömrünün 5.8±1.9 dakika olduğu tahmin edilmektedir.^[14] Maksimum konsantrasyon zamanı (T_{max}) 10-60 dk arasında değişir. Emilimi enjeksiyon yeri, cilt dokusu, vücut yağ durumu, enjeksiyonun miktarı ve derinliği gibi parametrelerden etkilenir. Örneğin karından emilimi bacak enjeksiyonlarına kıyasla daha iyidir. Cildin lokal vaskülarizasyonu ve ısı emilimi etkiler.^[15-17] Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda maksimal konsantrasyon 30 dk içinde gerçekleşir. Antiparkinson etkisi BOS'daki miktarına bağlıdır. Yarı ömrü 30-60 (ortalama 43 dk) dakikadır. Etki süresi 40-90 dakikadır.^[1,12,18] Doz-plazma konsantrasyon ilişkisi lineerdir.^[19] Ancak bu değerler kişisel farklılıklar gösterebilir.^[11]

b) Dağılımı: Lipofilik olması nedeniyle kan beyin bariyerinden geçer ve kan ve doku arasında dengede kalır. T_{max} değil ancak ilacın kanda ulaştığı maksimum konsantrasyonu (C_{max}) ile doz ilişkisi vardır. Beyin: kan oranı 8:1 olarak belirlenmiştir yani beyindeki birikimi plazmaya göre sekiz kat daha fazla olabilir.^[12,19] Hastada esnemenin olması ilacın beyne ulaştığının bir göstergesidir.^[16,20] Plazma konsantrasyonu motor etkinin altına düştükten sonra farmakodinamik etkisi 30 dk kadar daha devam eder.^[12]

c) Metabolizması: Karaciğer ve serum proteinlerine bağlanır. Enzimatik ve non-enzimatik yollarla atılır. İnsandaki eliminasyon yolları çok net bilinmemektedir. Karaciğerde glukuronidasyon ve O-metilasyon yolları (katekolamin-O-metiltransferaz (COMT) ile de metabolize olur.^[12,16,17] Küçük bir çalışmada santral ve periferik etkileri olan Tolcapone (Tasmar®)'un oral apomorfinin serumdaki miktarını ve etki süresini artırdığı

bildirilmiştir.^[21] Sadece periferik etkili entacapone ile yapılan bir klinik çalışmada ise böyle bir etkinin olmadığı görülmüştür.^[22] Karaciğerde mikrozomal sitokrom P450 sistemi ile ilişkisi yoktur. Non-enzimatik yollar ile 37°C, Ph 7.4'deki solüsyonlarda, ışıktta ve O² varlığında okside olur.^[3]

d) Eliminasyon: Çoğunlukla karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır, ancak %5 kadarı idrardan değişmeden atılır. Yaş, cinsiyet, ağırlık, tedavi süresi eliminasyonu etkilemez.^[3,16] Renal ve hepatic yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılması gerekir.

ETKİLERİ

Dopamine çok benzer ve nonselektif olarak tüm D1 benzeri (D1, D5) ve D2 benzeri (D2, D3, D4) reseptörleri uyarır.^[1,3,23] D1 reseptörlerine afinitesi daha azdır. Bu reseptör uyarımı diskinezi oluşumu ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, bu durum kesin olarak kanıtlanmamıştır.^[24] Parkinson hastalığı ile ilgili yapılan hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda D1 reseptör uyarımının motor defisitleri düzelttiği görülmüştür.^[25] Ayrıca D1 reseptör uyarımı non-motor semptomlar üzerine de etkili olabilir; mesane hiperrefleksisini azalttığı saptanmıştır.^[26,27]

Dopamin reseptörleri beyinde pek çok alanda bulunur. Limbik ve kortikal alanlarda D3 reseptörleri vardır. Bu alanların uyarılması ile dürtü kontrol bozuklukları ve görsel halüsinasyonlar görülebilir. Apomorfinin D3 reseptör afinitesi, pramipexole, ropinirole, rotigotin gibi diğer dopamin agonistlerine göre daha azdır. Bunun klinik yansıması net olarak bilinmemekle birlikte, dürtü kontrol bozukluğu sıklığı diğerlerine göre daha az olabilir.^[28]

Apomorfin ayrıca serotonerjik (5HT1A, 5HT2A, 5HT2B ve 5HT2C) ve alfa (α)-adrenerjik reseptörlere (α -1B, α -1D, α -2A, α -2B, α -2C) afinitesi olan bir ajandır. Diğer non-ergo dopamin agonistlerinde bu özellik yoktur. Aslında ilaçların hedeflenen etki dışında başka reseptörleri uyarması çok istenen bir durum değildir, çünkü bu durum beraberinde istenmeyen yan etkileri getirir. Bromokriptin, pergolid, kabergolin gibi ergo derivesi dopamin

agonistleri güçlü 5HT2B reseptör uyarımına bağlı olarak kardiyak valvülopati ve interstisyel fibrozise neden oldukları için PH tedavisinde kullanım dışı kalmışlardır. Ancak apomorfinde durum farklıdır, çünkü 5HT2B uyarımı güçlü değildir.^[29] Ayrıca apomorfinde mevcut olan 5HT2 reseptör aktivitesi nedeniyle görsel halüsinasyon pek nadir görülmektedir.^[30]

Bu farmakokinetik profili ile aralıklı subkütan enjeksiyon tedavisi için uygun bir ajandır. Enjeksiyondan sonra 10 dk içinde başlayan ve 45-60 dk kadar süren etkisi ile, günlük oral tedavi protokolündeki kapalı dönem aralarını doldurmak için ideal bir yöntemdir. Apomorfinin pulsatil verilmesi, levodopa olduğu kadar belirgin diskinezi gelişimine neden olmamaktadır.

Domperidon ile emetik özelliklerinin kontrol altına alınabilmesi kullanımını kolaylaştırmıştır. Domperidon periferik D2 reseptör antagonistidir ve kan beyin bariyerini geçmez, bu nedenle apomorfinin periferik etkilerini baskılar, santral sinir sistemine geçmediği için santral etkilerini inhibe etmez.^[31]

Apomorfin ile yapılan çalışmalarda günlük "kapalı" dönemlerin azaldığı, erken sabah distonisinin difaji, anismuz, üriner disfonksiyon ve kapalı dönem ağrıların bu tedaviden belirgin fayda gördüğü saptanmıştır.^[6,27,31,32]

APOMORFİN HANGİ HASTALARA UYGULANMALIDIR?

Apomorfin ileri evre PH tedavisinde önemli yeri olan bir ajandır. Motor flüktüasyonları, doz sonu kötüleşmesi, sık "off=kapalı" veya "no on=hiç açık" durumları olan hastalarda aralıklı subkütan enjeksiyon veya sürekli subkütan infüzyon tedavileri uygulanabilir. Levodopa etki süresinin kıaldığı sık "kapalı", zaman zaman yetersiz emilime bağlı olarak etkisinin olmadığı "hiç açık" dönemleri yaşayan hastalarda bir kurtarma tedavisi olarak yerini korumaktadır. Böyle durumlarda, yani uzun kapalı dönemler veya hiç açık dönemlerde gün içinde, her hasta için belirlenmiş olan kendi dozunda 4-5 kez aralıklı subkütan enjeksiyon yapılabilmektedir ve bu durum hastanın gün içindeki aktivitesinde bağımsızlığının devamını

sağlamaktadır. İkinci bir kullanım alanı erken sabah distonisidir. Sabahları ağırlı distonileri olan ve bu erken sabah distonisi ile kalkan hastalarda da uygun bir kurtarma tedavisidir. Levodopadan çok daha kısa sürede etkili olarak hastanın ağırlı distonisini ortadan kaldırmaktadır.

Cerrahi girişim geçirecek olan ve bir süre oral tedavi alamayacak olan hastalarda aralıklı subkütan enjeksiyon tedavisi kısa süre için kullanılabilir.^[33]

Diğer bir kullanım alanı subkütan infüzyon tedavisidir. Gün içinde altı kez ve daha fazla aralıklı subkütan enjeksiyon ihtiyacı duyan kişilerde artık pompa aracılığı ile sürekli infüzyon tedavisine geçilmeli ve 12-16 saatlik subkütan infüzyon dozları hesaplanarak uygulama yapılmalıdır. Bu durum “kapalı” dönemi gün içinde iki saatten fazla olan, motor flüktüasyon ve diskinezileri belirgin olan hastalarda önemli bir seçenektir. Sürekli infüzyon tedavisinin “kapalı” dönem sürelerini %50-80 oranında azalttığı bilinmekle birlikte diskinezi üzerine etkisi çelişkilidir.^[34-36]

Non-motor semptomlarda apomorfın: Bununla ilgili yeteri kadar çalışma yoktur. Ancak yapılan bazı çalışmalarda gastrointestinal olumlu etkilerden ve yutma güçlüğünün düzelmesinden bahsedilmektedir.^[37,38] Uyku kalitesini artırdığına dair olumlu sonuçlar vardır.^[39,40] Mesane hiperrefleksisini azalttığına dair çalışmalar vardır.^[41]

Apomorfın tedavisi nöropsikiyatrik ve kognitif fonksiyonlar üzerine genel olarak olumsuz etkileri olmayan bir tedavidir. Bu nedenle hafif-orta evre demansı olan hastalarda derin beyin stimülasyonu tedavisine göre daha güvenli bir tedavidir.^[42-44] Öte yandan dürtü kontrol bozukluğu riski diğer dopamin agonistlerinde olduğu gibi apomorfın tedavisinde de bir risk faktörüdür.^[42]

KİMLER APOMORFİN TEDAVİSİ ALAMAZ?

İdiopatik PH dışında parkinsonizm sendromlarında etkili bir ajan değildir. Ağır kognitif etkilenmesi, ortostatik hipotansiyonu, hepatik, renal kardiyak yetmezlik gibi sistemik hastalıkları olan, dopaminerjik tedaviye bağlı

psikoz, dürtü kontrol bozukluğu olan Parkinson hastalarında kontrendikedir. Yeteri kadar aile desteği olmayan hastalar, klinik olarak uygun olsalar bile, işlemin sürekliliğindeki gerekli destek ihtiyacı göz önüne alındığında uygun adaylar değildirler.^[33]

Gebelik ve laktasyon dönemi için yeterli veri yoktur, bu nedenle önerilmez.

Günümüzde apomorfın aralıklı subkütan enjeksiyonları yanı sıra sürekli subkütan infüzyon tedavisi de PH’da sıklıkla kullanılan etkili tedaviler olarak yerini almıştır.

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. Boyle A, Ondo W. Role of apomorphine in the treatment of Parkinson’s disease. *CNS Drugs* 2015;29:83-9.
2. Sneader W. *Drug Discovery A History*. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2005.
3. Auffret M, Drapier S, Verin M. Pharmacological Insights into the Use of Apomorphine in Parkinson’s Disease: Clinical Relevance. *Clin Drug Investig* 2018;38:287-312.
4. Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson’s disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1951;56:251-3.
5. Ernst AM. Relation between the action of dopamine and apomorphine and their O-methylated derivatives upon the CNS. *Psychopharmacologia* 1965;7:391-9.
6. Muguet D, Broussolle E, Chazot G. Apomorphine in patients with Parkinson’s disease. *Biomed Pharmacother* 1995;49:197-209.
7. Barker R, Duncan J, Lees A. Subcutaneous apomorphine as a diagnostic test for dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet* 1989;1:675.
8. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness. *Lancet* 1989;1:1262-3.
9. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Apomorphine test to predict dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet* 1990;336:32-4.

10. D'Costa DF, Abbott RJ, Pye IF, Millac PA. The apomorphine test in parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:870-2.
11. Przedborski S, Levivier M, Raftopoulos C, Naini AB, Hildebrand J. Peripheral and central pharmacokinetics of apomorphine and its effect on dopamine metabolism in humans. *Mov Disord* 1995;10:28-36.
12. Ribaric S. The pharmacological properties and therapeutic use of apomorphine. *Molecules* 2012;17:5289-309.
13. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Absorption of apomorphine by various routes in parkinsonism. *Mov Disord* 1991;6:212-6.
14. Sam E, Jeanjean AP, Maloteaux JM, Verbeke N. Apomorphine pharmacokinetics in parkinsonism after intranasal and subcutaneous application. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1995;20:27-33.
15. Nicolle E, Pollak P, Serre-Debeauvais F, Richard P, Gervason CL, Broussolle E, et al. Pharmacokinetics of apomorphine in parkinsonian patients. *Fundam Clin Pharmacol* 1993;7:245-52.
16. Haq IU, Lewitt PA, Fernandez HH. Apomorphine therapy in Parkinson's disease: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2799-809.
17. Gancher ST, Woodward WR, Boucher B, Nutt JG. Peripheral pharmacokinetics of apomorphine in humans. *Ann Neurol* 1989;26:232-8.
18. Stacy M, Silver D. Apomorphine for the acute treatment of "off" episodes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:85-92.
19. Corboy DL, Wagner ML, Sage JI. Apomorphine for motor fluctuations and freezing in Parkinson's disease. *Ann Pharmacother* 1995;29:282-8.
20. Factor SA. Intermittent subcutaneous apomorphine therapy in Parkinson's disease. Literature review. *Neurology* 2004;62(6 Suppl 4):S12-7.
21. Ondo WG, Hunter C, Vuong KD, Jankovic J. The pharmacokinetic and clinical effects of tolcapone on a single dose of sublingual apomorphine in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2000;6:237-40.
22. Zijlmans JC, Debilly B, Rascol O, Lees AJ, Durif F. Safety of entacapone and apomorphine coadministration in levodopa-treated Parkinson's disease patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Mov Disord* 2004;19:1006-1011.
23. Kvermo T, Hartter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther* 2006;28:1065-78.
24. Feyder M, Bonito-Oliva A, Fisone G. L-DOPA-Induced Dyskinesia and Abnormal Signaling in Striatal Medium Spiny Neurons: Focus on Dopamine D1 Receptor-Mediated Transmission. *Front Behav Neurosci* 2011;5:71.
25. Mailman R, Huang X, Nichols DE. Parkinson's disease and D1 dopamine receptors. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:1582-91.
26. Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, Sasa M, Yoshida O. The dopamine D1 receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neuropharmacology* 1993;32:315-21.
27. Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, Frankel JP, Lees AJ, Stern GM, et al. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet* 1988;2:1451-3.
28. Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;33 Suppl 1:S13-S21.
29. Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, Audinot V, Boutin JA, Newman-Tancredi A. 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.
30. Borgemeester RW, Lees AJ, van Laar T. Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine: A review of the available evidence. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;27:35-40.
31. Steiger MJ, Quinn NP, Marsden CD. The clinical use of apomorphine in Parkinson's disease. *J Neurol* 1992;239:389-93.
32. 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.
33. Antonini A, Tolosa E. Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev Neurother* 2009;9:859-67.
34. Tyne HL, Parsons J, Sinnott A, Fox SH, Fletcher NA, Steiger MJ. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251:1370-4.
35. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves

- dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005;20:151-7.
36. 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.
37. Kempster PA, Lees AJ, Crichton P, Frankel JP, Shorvon P. Off-period belching due to a reversible disturbance of oesophageal motility in Parkinson's disease and its treatment with apomorphine. *Mov Disord* 1989;4:47-52.
38. Tison F, Wiart L, Guatterie M, Fouillet N, Lozano V, Henry P, et al. Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:729-32.
39. Borgemeester RW, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Feb;23:17-22.
40. Fernández-Pajarín G, Sesar Á, Ares B, Castro A. Evaluating the Efficacy of Nocturnal Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Sleep Disorders in Advanced Parkinson's Disease: The APO-NIGHT Study. *J Parkinsons Dis* 2016;6:787-92.
41. Aranda B, Cramer P. Effects of apomorphine and L-dopa on the parkinsonian bladder. *Neurourol Urodyn* 1993;12:203-9.
42. De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:450-3.
43. Alegret M, Valdeoriola F, Martí M, Pilleri M, Junqué C, Rumià J, et al. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1463-9.
44. Morgante L, Basile G, Epifanio A, Spina E, Antonini A, Stocchi F, et al. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004;9:291-6.