

## Oral Tedavi Seçeneklerine Dirençli Belirgin Tremoru Olan İleri Evre Parkinson Hastasında Apomorfin İnfüzyonu

### Apomorphine Infusion in an Advanced Parkinson's Disease Patient with Prominent Tremor Refractory to Oral Treatment Options

Dursun AYGÜN, Levent GÜNGÖR, Musa Kazım ONAR, Duran YAZICI

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye*

Parkinson hastalığının oral dopaminerjik tedavi seçeneklerine klinik yanıtın azaldığı ilerlemiş bir evresinde, apomorfin infüzyonunun alternatif bir tedavi uygulaması olarak akla gelmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu yazıda başarılı bir şekilde apomorfin infüzyonu uygulanan ileri evre Parkinson'lu kadın hastanın sonuçları sunuldu. Elli yaşında bir Parkinson hastası kadın şiddetli tremor ve sık diskineziler nedeniyle kliniğimize kabul edildi. Hastaya 14 saat süren 80 mg/gün dozunda cilt altı apomorfin infüzyonu başlatıldı. Tedavinin 34. gününde birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği motor alt puanı 2'ye ve diskinezilerin oranı ise uyanık kaldığı sürenin %5'ine geriledi. Kapalı dönemi tedavi başlangıcına göre %85.6 oranında düzelerek uyanık kaldığı sürenin %10'unu oluştururken açık döneminde %80 artış kaydedildi ve işlevsellik uyanık kaldığı sürenin %95'inde devam etti. Hastada, uygulama yerinde hafif cilt reaksiyonları dışında hiç bir yan etki görülmedi. Olgumuz sürekli apomorfin infüzyonunun ileri evre Parkinson hastalığında hastaların nörolojik durumunu düzeltmede yararlı olduğunu bildiren önceki çalışma sonuçlarını teyit etmekte idi.

*Anahtar Sözcükler:* Parkinson hastalığı; ileri evre; apomorfinin sürekli cilt altı infüzyonu; diskineziler; dalgalanmalar.

It has been reported that apomorphine infusion should be considered as an alternative treatment in an advanced stage with decreased clinical response to oral treatment options of Parkinson's disease. In this report a female patient with advanced Parkinson's disease who has been successfully administered apomorphine infusion is presented. A 50-year-old woman with Parkinson's disease was admitted to our clinic due to severe tremor and frequent dyskinesia. A subcutaneous apomorphine infusion therapy was initiated at dose of 80 mg for 14 hours daily. On the 34<sup>th</sup> therapy day, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-motor score decreased to 2.0 and the frequency of dyskinesia fell to 5% of the waking day. Off-time reduced to 10% of the waking day, with an improvement of 85.6% from baseline and on-time increased 80% from baseline, with functionality maintained for 95% of the waking day. The patient exhibited no adverse events, expect for mild dermal reactions on the administration-site. Our case confirmed the previous study results reporting that continuous subcutaneous apomorphine infusion led to improvement in patients' neurological conditions in advanced Parkinson's disease.

*Key Words:* Parkinson's disease; advanced stage; continuous subcutaneous apomorphine infusion; dyskinesia; fluctuations.

İleri evre Parkinson hastalığı (İEPH) oral dopaminerjik tedavi seçeneklerine klinik yanıtın azalması, motor belirtilerde ağırlaşma ve dalgalanmaların belirginleşmesiyle nitelenir.<sup>[1,2]</sup> İleri evre Parkinson hastalığında motor dalgalanmalar giderek artan bir biçimde oral dopaminerjik tedavi uygulamalarına dirençli hale gelmektedir. Böylece bu noktada apomorfın infüzyonunun uygulayabilecek bir tedavi seçeneği olarak akla gelmesi gerektiği bildirilmiştir.<sup>[2]</sup> İleri evre Parkinson hastalığında apomorfının sürekli infüzyonunun uygulandığı çalışmalar sınırlı sayıdadır ve bu çalışmalarda apomorfının sürekli infüzyonun 'açık dönem', 'kapalı dönem' ve diskinezi süreleri üzerindeki etkileri ile ilgili sonuçlar farklıdır. Bununla birlikte bu çalışmalarda apomorfının sürekli infüzyonun diskinezileri azaltırken kapalı dönem sürelerinde kısalma ve açık dönem sürelerinde de artmaya yol açtığı öne sürülmektedir.<sup>[2,3]</sup> Biz bu yazıda başarılı bir şekilde apomorfın infüzyonu uyguladığımız İEPH olan bir olgunun sonuçlarını sunmak istedik.

### OLGU SUNUMU

Elli yaşında Parkinson hastası kadın şiddetli tremor ve sık diskineziler nedeniyle kliniğimize kabul edildi. Hastanın 10 yıldır süre gelen Parkinson hastalığı nedeniyle çeşitli oral tedavi uygulanma öyküsü vardır. Yeterli ve uygun tedavi uygulamalarına rağmen sık pik doz diskinezileri ve doz sonu kötüleşmeleri vardı. Doz sonu kötüleşmeleri hem motor (esas olarak tremor) hem de motor olmayan (esas olarak anksiyete ve terleme) belirtileri içermekte idi. Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (BPHDÖ) motor puanı 45 olarak belirlendi (Tablo 1). Hasta uyanık kaldığı sürenin %70'inde 'kapalı dönem'lerde olup %75'inde ise diskinezilere maruz kalıyordu (Tablo 1). Hastaya

14 saat süren 80 mg/gün dozunda cilt altı apomorfın infüzyonu başlatıldı. Levodopa dozu başlangıçta %50 azaltıldı ve daha sonra sadece infüzyonun durdurulduğu gece verildi. Hasta 7, 12. ve 34. günlerde klinik olarak ayrıntılı değerlendirilmeye alındı. Apomorfının sürekli infüzyon tedavisinin değerlendirme sonuçları tablo 1'de özetlenmiştir.

Apomorfın infüzyonunun 12. gününde hastada tedavi başlangıcına göre 'açık dönem' zamanında %35 düzelme ve uyanık kaldığı sürenin %85'inde ise işlevselliğin sürdüğü gözlemlendi. Uyanık kaldığı sürenin %25'inde diskinezi izlendi. Muayenede tremorun şiddetinde %80 düzelme (tremor puanında azalma) elde edildi.

Tedavinin 34. gününde BPHDÖ-III puanı 2'ye ve diskinezilerin oranı ise uyanık kaldığı sürenin %5'ine geriledi. 'Kapalı dönem' süresi tedavi başlangıcına göre %85.6 oranında düzelen uyanık kaldığı sürenin %10'unu oluştururken 'açık dönem' süresinde %80'lik bir artış kaydedildi. İşlevsellik uyanık kaldığı sürenin %95'inde devam etti.

Apomorfının sürekli infüzyon tedavisi ile ilişkili olarak olgumuzda hafif cilt kızarıklıkları dışında herhangi bir yan etki görülmedi.

Bu olgu sunumu hazırlandıktan sonraki süreçte hastamız uyum sorunlarını (örneğin sürekli pompa taşıma ve pompa ayarlamada zorlanma) öne sürerek kısa süre sonra tedaviyi sonlandırdı.

### TARTIŞMA

Apomorfın ergo türevi olmayan etkili bir D1 ve D2 reseptör agonistidir. Apomorfının yarılanma ömrü kısa ( $t_{1/2}$  0.5 saat) olup etkisini çabuk ( $t_{max}$  8 dakika) gösterir. Apomorfının sürekli cilt altı infüzyonunun uygulamasındaki

**Tablo 1.** Olgumuzdaki sürekli apomorfın infüzyon tedavisinin değerlendirme sonuçları

	Başvuru*	7. gün	12. gün	34. gün
BPHDÖ-III (motor)	45	11	7	2
Kapalı dönem zamanı† (%)	70	45	30	10
Kapalı dönemde azalma‡ (%)	–	35,7	57	85,6
Açık dönemde azalma‡ (%)	–	35	50	80
Diskinezi sıklığı† (%)	75	35	25	5
İşlevsellikte sürme†	50	85	90	95

\*: Sürekli apomorfın infüzyon tedavisinin başlatılma öncesi; †: Uyanık kaldığı sürenin; ‡: Başvuruya göre; BPHDÖ: Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği.

amacın striyatumda daha düzgün ve sürekli uyarı sağlamak ve böylece hastalarda daha uzun süreli motor kontrol elde ederken aralıklı uyarıya bağlı geliştiği düşünülen diskinezilerden sorumlu nöral sistemleri restore etmek olduğu bildirilmektedir.<sup>[2]</sup> İlave olarak da oral dopaminergik tedavi dozlarını minimuma indirmektedir. Apomorfinitin sürekli cilt altı infüzyonunun İEPH'de levodopaya bağlı tepe doz diskinezilerini ve kapalı dönem sürelerini azaltmakda yararlı olduğu öne sürülmektedir.<sup>[2,3]</sup> Manson ve ark.<sup>[3]</sup> apomorfinitin sürekli cilt altı infüzyonun levodopa alan hastalarda pik doz diskinezi eşliğini sıfırladığını (reset) ve kapalı dönem süresini azalttığını bildirmiştir. Garcia Ruiz ve ark.<sup>[4]</sup> apomorfinitin infüzyonu yaptıkları hastalarda başlangıca göre ortalama BPHDÖ-III (motor) puanının %42.3 ve kapalı dönem sürelerinde de %55 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Katzenschlager ve ark.<sup>[5]</sup> apomorfinitin infüzyonu yaptıkları hastalarda altı aylık takip sonunda kapalı dönem sürelerinin ortalama %38'lik bir azalma ile uyanık kalınan sürenin %33'ünü oluşturduğunu gözlemlemişlerdir. Hastamızda 34. gün sonunda BPHDÖ-III puanı 45'den 2'ye gerilerken 'kapalı dönemleri' %85.6 oranında azalarak uyanık kalınan sürenin %10'unu oluşturdu, 'açık dönem' sürelerinde ise %80 oranında bir artma gözlemlendi. Diskinezilerin sıklığı tedavi başlangıcındaki oranından (%75) %5'e geriledi. Apomorfinitin sürekli cilt altı infüzyonu sırasında deri reaksiyonları ve ağrılı cilt altı nodüllerinin oluşması bu tedavinin en önemli sınırlayıcı nedenleridir.<sup>[4]</sup> Bu tedavinin diğer olumsuz etkileri ise bulantı, halüsinasyon, hipotansiyon ve sersemlik-uykuya eğilimde artmadır.<sup>[4-6]</sup> Olgumuzda apomorfinitin sürekli infüzyonuna bağlı hafif ve geçici cilt kızarıklıkları dışında yan etki gelişmedi. Bununla beraber hastamız uyum sorunlarını (örneğin sürekli pompa taşıma ve pompa ayarlamada zorlanma) öne sürerek tedaviyi kısa süre sonra sonlandırdı.

Sonuç olarak, 34 günlük apomorfinitin infüzyonu olgumuzun kliniğinde belirgin düzelme (BPHDÖ-III ve tremor puanlarında diskinezide ve kapalı dönemlerinde belirgin azalma) sağladı. Böylece olgumuzda uygulanan apomorfinitin infüzyonu, İEPH'li hastalarda oral dopaminergik tedavi uygulamaları ile kontrol edilemeyen motor belirtiler ve dalgalanmaları düzeltmede (levodopa ilişkili diskinezileri ve kapalı dönem sürelerini azaltmakda) yararlı olduğunu bildiren diğer çalışma sonuçlarını teyit etmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. Late Parkinson's disease. In: Hughes R, Brainin M, Gilhus NE, editors. European Handbook of Neurological Management. 1st ed. New York: Wiley-Blackwell 2006. p. 245-65.
2. Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:728-41.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Tolosa E, Katzenschlager. Pharmacological management of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 110-45.