

P

aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft

Autorinnen

im Namen der
Österreichischen Parkinsongesellschaft



Karoline Wenzel

karoline.wenzel@medunigraz.at

Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Graz



Regina Katzenschlager

regina.katzenschlager@wienkav.at

Sozialmedizinisches Zentrum Ost
Donauspital Wien

Apomorphin in der Therapie des M. Parkinson

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege!

Die orale Therapie des Morbus Parkinson führt abhängig von Faktoren wie Levodopa-Dosierung, Erkrankungsalter, Krankheitsdauer und Schwere der Erkrankung häufig zu motorischen Komplikationen wie etwa Dyskinesien und motorischen Fluktuationen (On/Off-Phänomene). Für PatientInnen, deren fortgeschrittener Morbus Parkinson mit der üblichen Behandlung nicht mehr ausreichend beherrschbar ist, stehen drei invasive Optionen zur Wahl: Apomorphin verabreicht mittels Einzelinjektionen oder Infusion, intestinale Levodopa-Infusion und Tiefe Hirnstimulation. Priv.-Doz. Dr. Regina Katzenschlager und Dr. Karoline Wenzel geben in der vorliegenden Ausgabe von P-aktuell einen umfassenden und praxisbezogenen Überblick zu beiden Modalitäten der Apomorphin-Therapie und berichten über die Ergebnisse der rezent veröffentlichten ersten randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Studie zur Apomorphin-Infusionstherapie (Katzenschlager et al. Lancet Neurol 2018)⁵¹.

In die TOLEDO-Studie waren PatientInnen aus 23 Zentren in sieben Ländern eingeschlossen, denen über einen Zeitraum von zwölf Wochen die subkutane Apomorphin-Infusion oder eine Kochsalzinfusion als Placebo verabreicht wurde. Jene Parkinson-PatientInnen, die mit der Apomorphin-Infusion behandelt wurden, hatten deutlich kürzere OFF-Phasen von fast zwei Stunden und eine Zunahme der ON-Phasen ohne störende Dyskinesien. Die Wirkung der Apomorphin-Infusion wurde auch von den PatientInnen in der Apomorphin-Gruppe als besser wahrgenommen als in der Placebo-Gruppe. Die Behandlung war auch gut verträglich und zeigte keine unerwarteten Nebenwirkungen. Die TOLEDO-Studie schließt daher die bisherige Evidenzlücke und bestätigt die Rolle von Apomorphin als hochwirksame Therapieoption bei persistierenden Fluktuationen.

Wir danken den beiden Autorinnen für diesen ausgezeichneten Übersichtsartikel und wünschen Ihnen, liebe Leserinnen und Leser viel Vergnügen bei der Lektüre! Als Herausgeber sind wir wie immer dankbar für Anregungen und Kritik.

Petra Schwingenschuh und Atbin Djamshidian





Einleitung

Morbus Parkinson ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung charakterisiert durch den Verlust dopaminergener Neurone in der Substantia nigra. Levodopa ist die bisher effektivste orale Therapie für die Behandlung der motorischen Symptome. Während im Frühstadium oft gute Symptomkontrolle mit dem Einsatz von Dopaminagonisten erreicht werden kann, werden im Verlauf der Erkrankung weitgehend alle Betroffenen Levodopa-pflichtig.

Dies führt meist zu einer Verbesserung aller motorischen Symptome, jedoch entwickeln ca. 40% aller Betroffenen nach 4-6 Jahren motorische Fluktuationen (Wearing-OFF, ON-OFF-Phänomen, Delayed-ON) und verschiedenen Typen von Dyskinesien¹; die Häufigkeit steigt im weiteren Krankheitsverlauf. Bei fast allen PatientInnen mit frühem Erkrankungsbeginn kommt es dadurch zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität.²

Die Pathophysiologie dieser Langzeitkomplikationen ist durch eine Kombination von Faktoren bedingt und noch nicht eindeutig geklärt. Eine Veränderung der zentralen Pharmakokinetik, die pulsatile Rezeptorstimulation durch kurzwirksame dopaminerge Substanzen und gastroenterologische Faktoren spielen alle eine Rolle.

Durch den Verlust dopaminergener Neurone sind autoregulative Mechanismen zur Aufrechterhaltung eines konstanten striatalen Dopaminspiegels weniger wirksam, sodass eine pulsatile orale Levodopa-Gabe zu unkontrollierten Oszillationen führt. In Tierversuchen und post-mortem-Studien wurde eine veränderte striatale Genexpression

bei Dyskinesien gefunden. Bedeutend für das Auftreten von Dyskinesien scheinen jedoch nicht nur die Art der Applikation, sondern auch die Effekte einzelner Substanzen auf verschiedene Dopaminrezeptoren und nicht-dopaminerge Systeme (serotonerg, noradrenerg, glutamaterg und andere) zu sein.^{3,4}

Therapiestrategien mit länger wirksamen Substanzen als Levodopa zur Vermeidung nicht-physiologischer pulsatile dopaminergener Stimulation haben in doppelblinden Studien ein Hinauszögern motorischer Komplikationen gezeigt, im Einklang mit dem Konzept einer kontinuierlichen dopaminergen Stimulation. Umgekehrt wurde dieses Prinzip bei bestehenden motorischen Komplikationen mittels intravenöser Levodopagabe oder subkutaner Dopaminagonistengabe (Lisurid) angewendet. Die fehlende Praktikabilität im Falle von intravenösem Levodopa bzw. Mängel in den Zulassungsverfahren bei Lisurid verhinderten einen klinischen Einsatz.^{5,6}

Klinisch durchgesetzt hat sich die intestinale Levodopa-Infusionstherapie, bei der die Substanz über eine PEG-J-Sonde direkt ins Jejunum verabreicht wird. Dies erfolgt mittels einer extern getragenen Pumpe, die zumeist tagsüber verwendet wird, aber auch rund um die Uhr einsetzbar ist. Die Effektivität der intestinalen Levodopa-Infusion wurde in zahlreichen offenen Studien gezeigt und schließlich in einer randomisierten, placebokontrollierten, 12-wöchigen multizentrischen Studie nachgewiesen, die zeigte, dass die OFF-Dauer wesentlich verkürzt werden konnte, ohne dass Dyskinesien zunahmten.⁷

Geschichte

Apomorphin wurde erstmals 1869 durch Erhitzen von Morphin mit Salzsäure bei 100°C hergestellt (8). Seine pharmakologischen Eigenschaften haben wenig Ähnlichkeit mit Morphin, insbesondere besteht nur gering sedierende Wirkung; es bindet nicht an Opiatrezeptoren und wirkt nicht narkotisch oder suchterzeugend.

Es wurde zunächst vor allem als Emetikum bei Intoxikationen eingesetzt, aber auch in neuropsychiatrischen und anderen Indikationen wie Schizophrenie, manischen Zuständen, Depression, Panikattacken, Alkoholdelir, Chorea oder Singultus versucht.⁹

Bereits 1884 wurde Apomorphin als Parkinsontherapeutikum vorgeschlagen, aber erst 1951 wurde die klinische Wirkung bei ParkinsonpatientInnen gezeigt.^{10,11}

Danach geriet Apomorphin in Vergessenheit und wurde erst in den 1970er-Jahren vor allem in Großbritannien wiederentdeckt. 1970 verglich Cotzias Apomorphin mit Levodopa und fand beide gleich wirksam.²

Erst später kam es zu breiterem Einsatz, mitbedingt durch die Entwicklung des peripher wirksamen Dopaminrezeptor-Antagonisten Domperidon, welches als Prämedikation prophylaktisch gegen Übelkeit und orthostatische Nebenwirkungen verabreicht werden kann.



Pharmakologie, Pharmakokinetik und Verabreichungsformen

Apomorphin ist ein nicht ergolines Aporphinalkaloid vom Dibenzochinolintyp und der höchstpotente Dopaminrezeptoragonist. Es hat eine hohe Affinität zu D1-artigen (D1, D5) und D2-artigen (D2-, D3- und D4) Rezeptoren. Diese breite Rezeptoraffinität unterscheidet Apomorphin von den oralen Dopaminagonisten.¹⁵ Die Aktivierung des D1-medierten Effekts geschieht über den direkten striatopallidalen Weg, die D2-Rezeptor-Wirkung über den indirekten Weg.

Apomorphin hat auch eine geringere Affinität zu adrenergen und serotonergen Rezeptoren, wobei die bei oralen Ergot-Dopaminagonisten für die Entwicklung von Lungenfibrosen und fibrotischen Herzklappenveränderungen verantwortliche Affinität zum 5HT_{2B}-Rezeptor bei Apomorphin nicht beobachtet wurde.

Die schlechte orale Bioverfügbarkeit aufgrund eines hohen hepatischen First pass-Metabolismus macht eine parenterale Applikation notwendig. Apomorphin wird subkutan rasch absorbiert und durchdringt aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften rasch die Blut-Hirn-Schranke¹⁶. Aufgrund seiner chemischen Struktur wirkt Apomorphin grundsätzlich auch antioxidativ, ein neuroprotektiver Effekt ist klinisch jedoch bisher nicht bewiesen.¹⁷

Die Peak-Plasmakonzentration wird 10-20 Minuten nach subkutaner Injektion und die maximale Konzentration im Liquor nach 30 Minuten erreicht. Der klinische Effekt kann nach 5-17 Minuten beobachtet werden, im Durchschnitt nach 7-8 Minuten. Die

Plasma-Clearance-Halbwertszeit beträgt ca. 30 Minuten und die periphere Pharmakokinetik variiert linear mit Dosierungen von 2-8 mg.^{18, 19, 20}

Während subkutaner Infusionen bleibt die Plasmakonzentration relativ stabil.^{18, 21} Faktoren wie Injektionsort, -tiefe, Hauttemperatur und möglicherweise Hautdicke sowie die Gewebsqualität können die Absorptionsphase verändern, was zu einer variablen klinischen Wirkung zwischen Personen führen kann, während die intra-individuelle Reproduzierbarkeit der Wirkung sehr hoch bleibt. Begleitende Levodopatherapie, Alter, Geschlecht, Gewicht oder Krankheitsdauer scheinen die Clearance nicht zu beeinflussen.²²

Auch intranasale, sublinguale und rektale Formulationen wurden in der Vergangenheit getestet, konnten jedoch nur eine reduzierte Wirksamkeit und zum Teil eingeschränkte lokale Verträglichkeit verglichen mit subkutanen Formen aufweisen, während eine zentralvenöse Applikation zwar hochwirksam, aber aufgrund von Thrombenbildung nicht klinisch anwendbar ist.^{12, 18, 23, 24, 25}

Eine Phase-II-Studie evaluierte Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von inhaliertem Apomorphin als Rescue-Medikation bei OFF-Phasen²⁶; grundsätzliche Bedenken bezüglich der langfristigen lokalen Verträglichkeit haben jedoch bisher zu keiner Weiterentwicklung geführt.

Eine offene Phase-II-Studie untersuchte die Wirksamkeit von sublingualem Apomorphin als Akutthe-

rapie bei OFF-Phasen. Fünfzehn von 19 PatientInnen erreichten nach Auftitrieren bis zur wirksamen Dosis innerhalb von 30 Minuten ein ON, die durchschnittliche ON-Dauer betrug 50 Minuten.²⁷



Intermittierende subkutane Apomorphintherapie

Evidenz zu Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die ersten Studien zu Apomorphin als Rescue-Therapie bei OFF-Phasen wurden in den 1970er- und 80er-Jahren durchgeführt.^{12, 28} Die meisten Studien in dieser frühen Phase waren offen, unkontrolliert und hatten kleine Fallzahlen.

Das bemerkenswerteste Ergebnis umfassenderer Studien war eine durchschnittliche OFF-Zeit Reduktion um 44%, die durchschnittliche Levodopadosis blieb weitgehend unverändert.^{29, 30, 31, 32, 33, 34} Dyskinesien wurden in diesen Studien nicht primär berücksichtigt. Erst später wurde eine Studie publiziert, in welcher 49 PatientInnen mit bis zu 10 intermittierenden Injektionen behandelt wurden.³⁵ Hier konnte eine 50% Reduktion der OFF-Zeiten erreicht werden. Nach dem ersten Behandlungsjahr berichteten 80% der PatientInnen über eine anhaltende Wirksamkeit. Die durchschnittliche Apomorphintagesdosis steigerte sich nach einem Jahr um 24%, Levodopa wurde gering reduziert (5%). Zahlreiche weitere Studien erbrachten ähnliche Resultate, es zeigten sich keine Hinweise auf Toleranzentwicklung.

Eine der ersten doppelblinden, plazebokontrollierten Studien wurde 1995 durchgeführt.³² Nach Vormedikation mit Domperidon erhielten 22 PatientInnen zunächst in 120 Minuten-Intervallen Einzelinjektionen mit 1,6 mg, 3,2 mg, 4,8 mg und 6,4 mg Apomorphin und Plazeboinjektionen in unregelmäßigen Abständen. Es folgten eine 8-tägige

Cross over- und eine 8-wöchige offene Erhaltungsphase. 63% der TeilnehmerInnen beendeten die gesamte Studiendauer. Eine 50%ige Reduktion der OFF-Zeiten konnte mit durchschnittlich 3,4 mg pro Injektion Apomorphin erreicht werden. Es besserten sich auch Dysphonie und schmerzhafte dystone Muskelverkrampfungen.

In einer weiteren Studie wurden 28 PatientInnen in 4 Gruppen unterteilt (nicht randomisiert): mit Wearing-OFF, unvorhersehbaren Fluktuationen, stabilem Ansprechen auf Levodopa und Levodopa-naive. In allen Gruppen konnte gegenüber dem Ausgangswert eine signifikante Verbesserung (35-77%) in allen motorischen Skalen erreicht werden. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit kleinerem therapeutischem Fenster war das Ansprechen kürzer (28 Minuten, im Vergleich zu 52 Minuten bei weniger stark Betroffenen); es bestand kein Unterschied zwischen Schwellen- und optimaler Dosis.³⁶

In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, die wesentlich für die Zulassung in den USA war, wurden 29 PatientInnen zu Apomorphin (n=20) oder Plazebo (n=9) randomisiert.³⁷ Auf eine stationäre Dosisfindungsphase folgte eine 4-wöchige Phase, in der die TeilnehmerInnen bis zu 5 Mal täglich bei OFFs das Studienmedikament injizieren konnten. Mit einer durchschnittlichen Apomorphindosis von 5,4 mg pro Injektion wurde die OFF-Dauer signifikant reduziert, und der Motor-UPDRS war mit Apomorphin signifikant besser.

Das klinisch relevanteste Ergebnis war,

dass sich in der Apomorphingruppe nahezu alle (95%) OFF-Phasen beenden ließen, somit signifikant ($p < 0,001$) häufiger als mit Placebo (23%). Das Ergebnis unterstreicht die hohe Verlässlichkeit des Ansprechens auf Injektionen mit der individuell ermittelten Dosis.

In einer weiteren randomisierten Studie erhielten 62 PatientInnen, die seit mindestens 3 Monaten Apomorphininjektionen verwendeten, im OFF entweder ihre Rescueinjektion (in einer um 2 mg höheren Dosis als gewöhnlich) oder Plazebo. Nach 10 Minuten zeigte sich in der Apomorphingruppe eine signifikante Reduktion im UPDRS Motor-Score (-19,9 vs. -5,6, $p < 0,001$), ebenso nach 20 Minuten (-24,2 vs. -7,4, $p < 0,001$).³⁸

In einer Evaluierung der Langzeitwirksamkeit über 4-51 Monate erhielten 17 PatientInnen ihre üblich wirksame Apomorphindosis (durchschnittlich 4 mg) oder Plazebo im Cross over-Design. Die maximale Verbesserung im motorischen Teil des UPDRS betrug 21,3 Punkte 20 Minuten nach Injektion.³⁹ Weitere Studien zeigten, dass bei Apomorphin-naiven PatientInnen mit Apomorphin in einer Dosis bis zu 10 mg der UPDRS Motor-Score nach 20, 40 und auch noch nach 90 Minuten signifikant besser war als nach Placeboinjektion; diese Wirkung blieb auch nach 6 Monaten offenen Gebrauchs erhalten.^{40, 41}

Diese Studien führten 2004 zur Zulassung von subkutanem Apomorphin als intermittierende Behandlung für akute OFF-Phasen bei M. Parkinson durch

Sicherheit & Verträglichkeit:

Insgesamt waren Nebenwirkungen in den publizierten Studien eher gering. Am häufigsten finden sich lokale Hautreaktionen in Form von Noduli, initial Übelkeit, welche mit Domperidon bzw. anderen Antiemetika meist gut kontrolliert werden kann, orthostatische Hypotension, Müdigkeit, Halluzinationen, Gähnen, Schwindel, Rhinorrhö, Durchfall und ungeplantes Einschlafen. Eine

große Studie (n=546) zur Langzeitverträglichkeit bei 199 PatientInnen bestätigte, dass die überwiegende Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse (mit zumindest möglichem Zusammenhang mit Apomorphin) mild bis mäßiggradig waren; 54% der TeilnehmerInnen blieben zumindest 1 Jahr lang bei der Therapie.⁴⁵

Aufgrund des unterschiedlichen Rezeptoraffinitätsprofils von Apomorphin im Vergleich zu oralen nicht-ergolinen Dopaminagonisten wurde die Möglichkeit eines geringeren Risikos für Impulskontrollstörungen postuliert; direkte Vergleichsstudien fehlen.^{43, 44, 45}

die US Food and Drug Administration (FDA).

Eine rezente multizentrische offene Phase IV-Studie (AM IMPAKT) untersuchte Apomorphininjektionen bei 127 PatientInnen mit morgendlicher Akinesie durch verspäteten oder fehlenden Wirkeintritt von Levodopa.⁴² Bei den 88 PatientInnen, welche die

Studie beendeten, konnte eine signifikante Reduktion der Zeit bis zum Wirkeintritt im Vergleich zu oralem Levodopa um 37 Minuten erzielt werden. Diese Ergebnisse bestätigten, dass Apomorphin auch bei den oft schwer therapierbaren morgendlichen OFFs eine sehr zuverlässige und wirksame Therapie ist.

Medieninhaber & Herausgeber:

Österreichische Parkinson-Gesellschaft
Priv.-Doz. Dr. Sylvia Boesch
Hermannsgasse 18/1, 1070 Wien, Austria
www.parkinson.at

EditorInnen:

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. P. Schwingenschuh,
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität
Graz, Auenbruggerplatz 22, 8010 Graz, Austria
petra.schwingenschuh@medunigraz.at

Konzeption & Gestaltung:

GC - GÖSSERINGER. Creative Communication.
Agentur für kreative Kommunikation.
Doberniggstraße 26, 9065 Ebenthal, Austria
www.goesseringer.at

Priv.-Doz. Dr. Atbin Djamshidian,
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität
Innsbruck, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Austria
atbin.djamshidian@i-med.ac.at

Apomorphin-Pen:

Indikationen und praktische Anwendung

Geeignet ist die Therapie mit intermittierender subkutaner Pen-Apomorphintherapie für PatientInnen, die gutes Ansprechen auf dopaminerge Substanzen zeigen und deren motorische und/oder nicht-motorische Fluktuationen durch orale Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden können. Dazu gehören Betroffene mit unvorhersehbaren OFF-Phasen, solche mit gastrointestinalen Absorptionsproblemen oder mit morgendlicher Akinesie. Auch eine Verabreichung bei den ersten Anzeichen eines OFF, zum Beispiel in bestimmten sozialen Situationen, kann sinnvoll sein.

Eine weitere Indikation stellen unangenehme OFF-Symptome wie Dystonien dar, in Summe alle OFFs, wo ein schneller Wirkeintritt ohne wesentliche Beeinflussung der oralen Basistherapie

das Ziel ist. Durch seine Pharmakokinetik mit schnellem Wirkeintritt und kurzer Wirkdauer erfüllt Apomorphin diese Anforderungen⁴⁶. Besondere Indikationen sind bei selektionierten PatientInnen akinetische Krisen oder die Perioperativphase bei eingeschränkter oraler Medikamentenaufnahme.

Voraussetzung für diese Therapieform ist, dass die Betroffenen bzw. ihre Betreuungspersonen eindeutig die einzelnen motorischen Phasen und Dyskinesien unterscheiden können. Bei PatientInnen, welche sehr häufige Rescue-Injektionen benötigen, sollte eine kontinuierliche Therapieform überlegt werden.

Die Ersteinstellung zur langsamen Auftitrierung wird üblicherweise unter stationären oder tagesklinischen Bedingungen durchgeführt, ist aber auch im ambulanten oder Praxissetting möglich, wenn die Voraussetzungen gegeben sind. Die Durchführung erfolgt durch eine/-n in dieser Therapie erfahrene/-n Arzt/Ärztin, idealerweise gemeinsam mit spezialisiertem Pfl-

gepersonal. Eine Vormedikation mit Domperidon 30 mg für 1-3 Tage wird zur Vermeidung von Übelkeit und orthostatischer Hypotension empfohlen. Verlängerte QT-Zeit und Arrhythmien müssen vor Gabe von Domperidon mittels EKG ausgeschlossen werden. Vor jeder Apomorphin-Ersteinstellung sollten Blutbild sowie Leber- und Nierenwerte bestimmt werden.

Während der Dosisfindung mit steigenden Einzeldosen werden Blutdruckkontrollen im Liegen und im Stehen durchgeführt und es wird auf Nebenwirkungen wie Übelkeit, orthostatische Dysregulation, exzessive Müdigkeit, Halluzinationen und Dyskinesien geachtet.

PatientInnen und Angehörige werden in der Handhabung des Pens sowie hinsichtlich Hygienemaßnahmen gut geschult. Lokale subkutane Knötchen sind bei der Injektionstherapie selten problematisch, es können gegebenenfalls dieselben Maßnahmen wie bei der Infusionstherapie eingesetzt werden.⁴⁷

Graphik 1

Wer kann von Apomorphin-Injektionen profitieren?

Modifiziert nach: Trenkwalder et al. Park Relat Disord 2015

Indikationen:

- Zur rechtzeitigen Vorbeugung von vollen OFFs bei ersten nicht-motorischen oder motorischen Zeichen
- bei beeinträchtigter gastrointestinaler Absorption
- bei verzögertem / ausbleibendem ON
- bei frühmorgendlichem OFF
- OFF-Dystonie

Kontraindikationen:

- symptomatische, nicht kontrollierbare orthostatische Hypotension
- Zumindest mittelgradige Halluzinationen/ Demenz
- störende ON-Dyskinesien.

PatientIn muss OFF erkennen und injizieren können (oder Betreuungsperson).

●●● Subkutane Infusionstherapie

Die subkutane Infusion von Apomorphin ist seit den 1980er-Jahren in klinischer Verwendung und seit 1993 für die Behandlung motorischer Wirkschwankungen, die auf orale Medikamente nicht ausreichend ansprechen, zugelassen (zuerst in Großbritannien; früh wurde sie auch in Österreich eingesetzt⁴⁹). Ebenso wie die intestinale Levodopa-Infusion folgt sie dem Prinzip der kontinuierlichen dopaminergen Verabreichung und hat somit das Potenzial, nicht nur Wirkfluktuationen sondern auch Dyskinesien günstig zu beeinflussen.

Evidenz zu Wirksamkeit und Verträglichkeit

Zur Apomorphininfusion gibt es aufgrund der langen klinischen Anwendung, vor allem in Europa, zahlreiche unkontrollierte Studien. Diese zeigten völlig übereinstimmend eine Verkürzung der täglichen OFF-Dauer gegenüber dem Ausgangswert, im Mittel um ca. 60%.^{44, 46}

Einige offene Studien hatten auch über Besserungen von Dyskinesien berichtet, allerdings oft in weniger eindrucksvollem Ausmaß als die OFF-Reduktion. In manchen dieser Studien wurden auch deutliche Dyskinesieverbesserungen beobachtet, vor allem dann, wenn gleichzeitig schrittweise die kurz wirksame orale Medikation reduziert oder auch - im Sinn einer Monotherapie - tagsüber ganz abgesetzt werden konnte.^{44, 46, 50}

Unkontrollierte Studien ergaben Hinweise dafür, dass sich unter Apomorphin-Infusionstherapie auch zahlreiche nicht-motorische Probleme bessern können. Mehrere unkontrollierte bzw.

nicht-randomisierte Studien zeigten signifikante Besserungen in nahezu allen Subscores des Non motor symptoms-Scale (z.B. Schlaf, gastrointestinale Symptome, Miktionsstörungen, Aufmerksamkeit, Stimmung), im Gesamtscore sowie in der Lebensqualität.^{44, 46, 47}

Die erste randomisierte Studie wurde vor Kurzem publiziert: Die TOLEDO-Studie⁵¹ ist eine 12-wöchige randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Apomorphininfusion im Vergleich zu Placebo untersuchte. Die Rekrutierung erfolgte in 23 europäischen Zentren in 7 Ländern. Die TeilnehmerInnen hatten seit mehr als 3 Jahren die Parkinsonerkrankung sowie motorische Fluktuationen mit zumindest 3 Stunden OFF täglich, die trotz optimierter medikamentöser Behandlung persistierten.

Zu den Ausschlusskriterien zählten früherer Gebrauch der Apomorphinpumpe, tiefe Hirnstimulation, aktuelle Levodopa-Infusion, ausgeprägtes Freezing im ON, ausgeprägte orthostatische Dysregulation, QT-Verlängerung, relevante kognitive Beeinträchtigung sowie Psychose im letzten Jahr. Die Pumpe wurde tagsüber getragen, Zieldauer waren 16 Stunden täglich. Die angestrebte Flussrate war die individuell optimierte Dosis zwischen 3 und 8 mg/Stunde. Die Flussrate wurde während der ersten 4 Wochen angepasst, während gleichzeitig die orale Medikation in einer vorgegebenen Reihenfolge reduziert wurde.

Nach Abschluss der doppelblinden Phase oder bei ungenügendem Ansprechen auf die Studienmedikation hatten die

TeilnehmerInnen die Möglichkeit, in die 52-wöchige offene Studienphase zu wechseln. Von den 107 randomisierten PatientInnen schieden im Apomorphinarm 12 vorzeitig aus, davon 6 wegen Nebenwirkungen, 2 wechselten in die offene Phase. Im Placebo-Arm schieden 24 PatientInnen aus, davon wechselten 16 aufgrund mangelnder Wirksamkeit vorzeitig in die offene Phase.

Die Apomorphin-Infusion führte zu einer Reduktion der täglichen OFF-Dauer, die um 1.89 Stunden (95% CI: -3.16, -0.62; $p=0.0025$) und somit signifikant größer war als unter Placebo ([siehe Graphik 2](#)). Bei der ON-Dauer ohne störende Dyskinesien betrug der Unterschied 1.97 Stunden ($p=0.0008$). Der Anteil an PatientInnen, die eine OFF-Reduktion von zumindest 2 Stunden erreichten, lag unter Apomorphin signifikant höher (62%) als unter Placebo (29%). Die Levodopa-Äquivalenzdosis konnte mit Apomorphin signifikant stärker reduziert werden. Die Einschätzung des Therapieeffekts durch die Betroffenen (Patient Global Impression of Change) war unter Apomorphin signifikant besser: 70.9% gaben eine Besserung an verglichen mit 17.6% der Placebopatienten ($p<0.0001$).

Zusammenfassend erbrachte die TOLEDO-Studie die bisher fehlende Level 1-Evidenz für die Wirksamkeit der subkutanen Apomorphin-Infusion beim M. Parkinson.

Sicherheit & Verträglichkeit:

Hautreaktionen: Hautreaktionen sind häufig aber meist mild bis mäßiggradig ausgeprägt. Dazu gehören Rötungen und subkutane Knotenbildungen oder Inflammationen, selten Ulzerationen oder Abszesse.

Hämolytische Anämie: Diese ist selten (<1%). Meist werden regelmäßige Blutbildkontrollen empfohlen, allerdings ist das Wesentliche, die PatientInnen und Angehörigen über mögliche Symptome einer Anämie aufzuklären.

Neuropsychiatrische Effekte: Wie andere Dopaminagonisten kann Apomorphin neuropsychiatrische Symptome wie Verwirrtheit, Halluzinationen und Impulskontrollstörungen hervorrufen. Es gibt aber keinen Hinweis auf ein häufigeres Auftreten als unter oralen Agonisten.^{52, 46}

Dopaminerge Dysregulation kann ebenso wie unter Levodopa auftreten.

Dopaminerge Effekte: Übelkeit zeigt oft Spontanremission und spricht auf Blockade peripherer Dopaminrezeptoren mit Domperidon an. Dieses wird allerdings mit möglicher QT-Verlängerung in Zusammenhang gebracht. Die European Medicines Agency beschränkte daher die Tagesdosis auf 30 mg und das Medikament sollte unter EKG-Kontrollen angewendet und rasch ausgeschlichen werden. Knöchelödeme und Tagesmüdigkeit sind möglich. In der

randomisierten TOLEDO-Studie war die Verträglichkeit im Wesentlichen gut; unter Apomorphin traten häufiger (92.6%) Nebenwirkungen auf als unter Placebo (56.6%). Sechs Apomorphin-Patienten beendeten die Studie wegen Nebenwirkungen: je in einem Fall Kreislaufdysregulation, Halluzinationen, mäßige Anämie (nicht hämolytisch), Gangstörung, Hautreaktion sowie Myokardinfarkt.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Apomorphin waren Hautreaktionen (61%) sowie Übelkeit und Somnolenz (je 22%). Häufigkeit und Spektrum der beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den Erfahrungen aus der klinischen Praxis

Apomorphininfusion:

Indikationsstellung und praktische Anwendung

Die Apomorphininfusion ist geeignet für ParkinsonpatientInnen, bei denen störende motorische Fluktuationen trotz aller Therapieversuche mit oralen Medikamenten oder auch mit der Apomorphin-Injektionstherapie bestehen bleiben.

Bei PatientInnen, die den Pen verwenden, wird es üblicherweise als Indikation zum Wechsel auf die Infusion angesehen, wenn sie zwar gut auf die Injektionen ansprechen aber diese zu häufig benötigen, oder wenn zunehmend Dyskinesien auftreten. Allerdings ist eine vorangegangene Injektionstherapie keineswegs eine Voraussetzung, um die Indikation zur Infusion zu stellen. Dies einerseits, weil die kontinu-

ierliche Gabe gerade bei Dyskinesien einen anderen Stellenwert und eine andere Wirkweise hat, andererseits weil bei manchen Betroffenen der Pen als Rescue-Therapie nicht eingesetzt werden kann, etwa wenn eine selbstständige Handhabung im OFF nicht möglich ist oder wenn Betroffene nicht sicher den richtigen Zeitpunkt für den Einsatz erkennen.

Die Verabreichung der Infusion erfolgt mittels einer am Körper getragenen Mini-Pumpe, meist während des ganzen Wachtages; bei ausgeprägten nächtlichen OFF-Symptomen kommt auch 24-Stunden-Verabreichung in Frage.

Die Einstellung erfolgt meist stationär; 1-3 Tage davor wird mit Domperidon 3x10 mg täglich als Prämedikation gegen Übelkeit begonnen. Unter bestimmten Voraussetzungen und bei sehr langsamer Titration wird die Einstellung in manchen Ländern auch ambulant durchgeführt. Über Tage

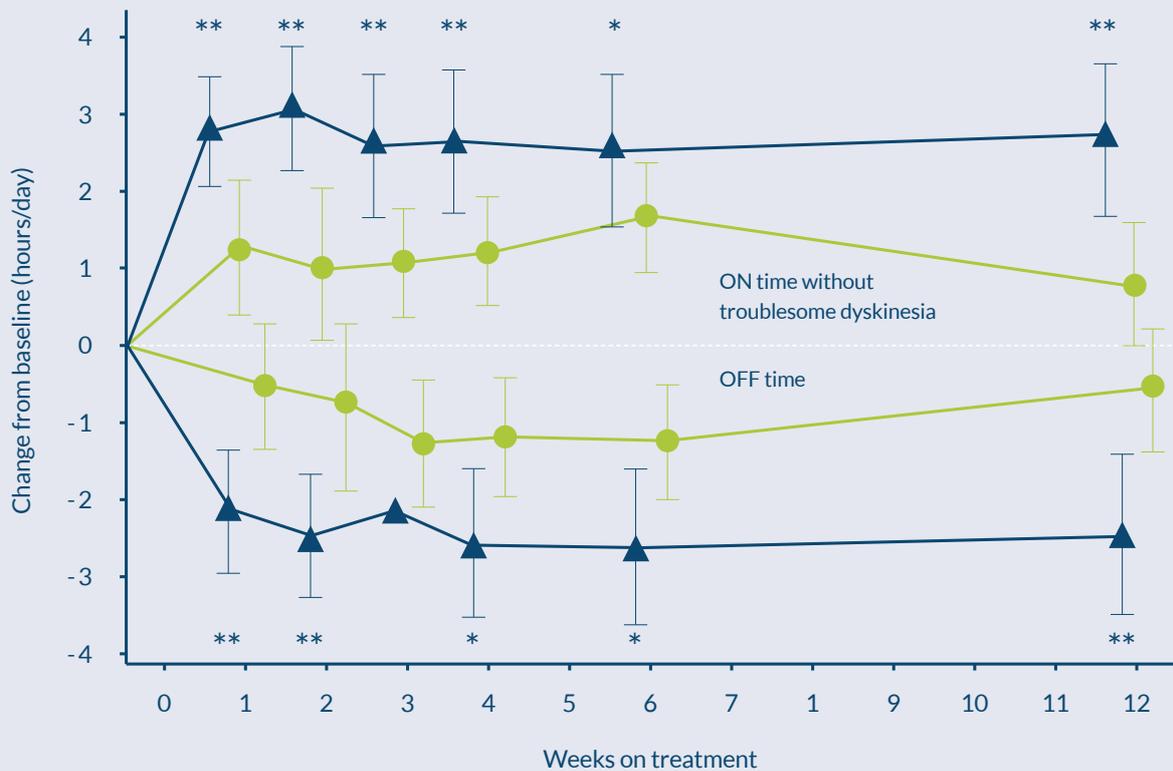
bis Wochen (selten Monate) werden schrittweise die Flussrate von Apomorphin erhöht und zumeist gleichzeitig die oralen Medikamente reduziert. Meist werden orale und transdermale Dopaminagonisten langsam komplett abgesetzt. Ein zu rasches Absetzen kann das Dopaminagonistenentzugssyndrom verursachen, das aus unterschiedlichen, unangenehmen psychischen Empfindungen besteht. Besonders bei nächtlichen OFFs bewährt sich klinisch die Gabe von (langwirksamen) oralen oder transdermalen Dopaminagonisten.

Vor allem bei PatientInnen mit Dyskinesien ist das Ziel eine Reduktion oder auch tagsüber ein vollständiges Absetzen von Levodopa. Bei Zunahme von Dyskinesien sollten daher – wenn verträglich – zunächst die oralen Medikamente, vor allem Levodopa, reduziert werden. Während der stationären Phase erhalten die PatientInnen und Betreuungspersonen bzw. Angehörige Instruktionen in der Pumpenhandha-

Graphik 2

TOLEDO-Studie: Änderungen der OFF-Dauer und ON-Dauer ohne störende Dyskinesien

Modifiziert nach: Katzenschlager et al. Lancet Neurol 2018⁵¹



Primary endpoint

OFF-time treatment difference -1.89 hours
(95% CI: -3.16, -0.62; p=0.0025)

* p < 0.05
** p < 0.01
LOCF

▲ Apomorphine
● Placebo

bung und über etwaige mögliche Nebenwirkungen sowie Kontaktdaten für Fragen. Regelmäßige klinische Kontrollen von Wirksamkeit und Verträglichkeit sind im Verlauf notwendig.

Zur Vermeidung von Hautveränderungen ist es wichtig, dass entsprechende Hygienemaßnahmen eingehalten werden und dass die Insertionsstelle der Nadel täglich gewechselt wird. Bei Auftreten von subkutanen Noduli und anderen Hautreaktionen können hepa-

rinhaltige Salben, Tiefengewebe- und Ultraschallmassage, Silikonpads oder Teebaumöl angewandt werden⁴⁹; die einzige dieser Methoden, die in einer randomisierten Studie untersucht wurde, ist der therapeutische Ultraschall. Ein Wechsel zu Teflonnadeln ist nach klinischer Erfahrung mit besserer Hautverträglichkeit verbunden. Auch eine stärkere Verdünnung kann sinnvoll sein.

Tabelle 1

Praktisches Vorgehen bei Einstellen auf Pen

Modifiziert nach Trenkwalder et al. 2015⁴⁶ und APO-go PEN® -Fachinfo

- Einstellung im kontrollierten Umfeld einer Spezialklinik od. eines in der Parkinsonerkrankung erfahrenen Spezialisten
- Abwägen Risikofaktoren für QT-Verlängerung, EKG
- 1-3 Tage Vorbereitung mit Domperidon 10 mg 3 x 1, Fortführen mit geringster wirksamer Dosis und baldigst möglichem Absetzen
- Bestimmung der Schwellendosis:
 - 1 mg Apomorphin-HCl (0,1 ml) s.c. - 30 min Beobachtung, wenn keine Wirkung nach weiteren 30 min 2 mg.
 - Weitere mögliche Steigerung schrittweise um 1 oder 2 mg, Zeitabstand mind. 40 min.
 - Schnelles Titrationsschema: **siehe Tabelle 2**
- Motorische Tests nach jeder Injektion
- Blutdruckmessung 10-12 min nach jeder Injektion
- Üblicher Einzeldosisbereich: 1-10 mg, max. Tagesdosis 100 mg

Tabelle 2

Dosisfindung zur Pen-Einstellung: alternatives Titrationsschema

Nach Hagell P, Odin P. Apomorphine in Parkinson's disease. Uni Med Science 3rd edition 2014, 36

Schnelles Titrationsschema Apomorphin-Pen

Zeitabstände	Start	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min
Injektionsdosis	1 mg	2 mg	2 mg	2 mg	3 mg	3 mg	3 mg
Gesamtdosis	1 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg	8 mg

Beruhet auf Schätzungen der kumulativen Dosis nach den jeweiligen Injektionen (bisher keine Studien zu Genauigkeit der identifizierten Dosis und Sicherheit vorliegend)

Tabelle 3

Praxis: Initiierung der Apomorphin-Infusionstherapie

Nach Trenkwalder et al. 2015⁴⁶. Katzenschlager et al.⁵² und APO-go®-Fachinformation

- Einstellung im kontrollierten Umfeld einer spezialisierten Krankenhausabteilung.
- Basisblutabnahme inkl. Blutbild (in vielen Zentren wird auch ein direkter Coombs-Test durchgeführt).
- Abwägen evtl. Risikofaktoren für QT-Verlängerung, EKG.
- 1-3 Tage vor Infusionsbeginn Vorbereitung mit Domperidon 10 mg 3 x 10 mg, Fortführen mit geringster wirksamer Dosis, Reduktion und Absetzen so rasch wie möglich.
- Initiierung im stationären Setting, Aufenthaltsdauer meist ca. 5-10 Tage.
- Wenn durchführbar: Patiententagebücher täglich während stationären Aufenthaltes.
- Infusionsdauer meist ca. 16 Stunden/Tag; 24-Stunden-Verwendung bei nächtlichen OFFs möglich.

Fortsetzung Tabelle 3

- Tag 1: Beginn mit Flussrate 0,5 oder 1 mg/Stunde als Add-on zur laufenden oralen Therapie.
- Ab Tag 2:
 - Täglich mindestens 1x Evaluierung von Wirksamkeit und Verträglichkeit.
 - Täglich Steigerung der Flussrate um 0,5 – 1 mg/Stunde, bei sehr guter Verträglichkeit und Vorbehandlung mit Dopaminagonisten auch schneller.
 - Gleichzeitig schrittweise Reduktion der oralen Medikation:
 - Beginnen mit Dopaminagonisten: Ziel meist völliges Absetzen innerhalb von Tagen bis Wochen (bei höherer Dosis nicht zu rasch wegen Risiko eines Agonistenentzugssyndroms); bei nächtlichen OFFs abendliche orale (z. B. retardierte) oder transdermale Präparate erwägen,
 - Reduktion von Levodopa:
 - jeweils bei Auftreten von Dyskinesien oder anderen dopaminergen Effekten,
 - kann auch gleichzeitig mit Dopaminagonisten reduziert werden,
 - vollständiges Absetzen tagsüber = Ziel bei Dyskinesien, aber nicht absolut erforderlich, dann oft erst während ambulanter Einstellung erreicht,
 - MAO B-Hemmer: Absetzen meist sinnvoll, nach Dopaminagonisten oder früher, vor allem bei Dyskinesien,
 - COMT-Hemmer: Absetzen meist zusammen mit Levodopa; abends Belassen oft sinnvoll,
 - Amantadin: kann bei guter Verträglichkeit und bei Dyskinesien belassen werden,
 - Anticholinergika: absetzen.
- Zieldosis Apomorphin:
 - individuell optimierte Dosis, die zu einer zufriedenstellenden Kontrolle von Fluktuationen führt,
 - kann zwischen 2 und 8 mg/Stunde liegen, höhere Dosen als individueller Heilversuch im Einzelfall möglich,
 - wird oft noch nicht während des stationären Aufenthaltes erreicht, manchmal erst nach Wochen.
- Tägliches Training von Patient/ Patientin und Betreuungspersonen in Pumpenhandhabung und Maßnahmen zur Prophylaxe von Hautreaktionen.
- Entlassung wenn Handhabung sichergestellt und Verträglichkeit der aktuellen Dosis gut.
- PatientInnen benötigen bis zur Entlassung:
 - Bewilligtes Rezept (auch im Original),
 - Sicherstellen der Verfügbarkeit von Medikament und Verbrauchsmaterial durch lokale Apotheke (Kontakt-aufnahme durch ProduktspezialistIn des Vertreibers nach Entbindung von Verschwiegenheitspflicht durch Patienten/-in möglich),
 - Bedienungsanleitung für PatientInnen,
 - Information, in welchen Situationen das Zentrum zu kontaktieren oder aufzusuchen ist, inkl. Symptome einer Anämie,
 - Notfallnummern für das einstellende Zentrum und für Hersteller bzw. ApplikationsspezialistIn des Vertreibers für technische Fragen,
 - Ausweis als Bestätigung des Bedarfs an Medikation und dass es sich um kein Morphin handelt.
- Weitere Anpassungen von Flussrate und oraler Medikation ambulant, wenn möglich mit Patiententagebüchern für jeweils 2 - 3 Tage vor Besuch,
- Dosissteigerungen meist langsamer als stationär, etwa um 0,5 bis 1 mg/h/Woche.



Zusammenfassung

Jahrzehntelange klinische Erfahrung und zahlreiche offene Studien hatten eine hohe Wirksamkeit von Apomorphin bei motorischen Fluktuationen gezeigt; dies wurde für die Injektionstherapie und vor Kurzem auch für die Infusionstherapie in randomisierten, placebokontrollierten Studien bestätigt. Die Studien zeigen insgesamt, dass nicht-orale dopaminerge Zufuhr eine nützliche Therapiealternative bei motorischen und nicht-motorischen Wirkschwankungen darstellt, die trotz optimierter oraler Therapie persistieren. Dazu gehören auch PatientInnen, bei denen aufgrund gastrointestinaler Dysfunktion die Zeit zum Wirkeintritt verlängert ist oder dieser völlig ausbleibt.

Bei Einzelverabreichung von Injektionen erzielt Apomorphin den schnellsten Wirkeintritt gegen OFF-Symptome von allen derzeit verfügbaren Parkinsonmedikamenten, und die Wirkung ist für die PatientInnen sehr verlässlich. Wie jedes kurz wirksame Medikament können Apomorphin-Injektionen als Rescue-Therapie allerdings ebenso Dyskinesien verstärken.

Bei Einsatz derselben Substanz über kontinuierliche subkutane Gabe kann hingegen eine erhebliche Verkürzung der täglichen OFF-Dauer erreicht werden, ohne dass diese mit einer Zunahme

von Dyskinesien erkaufte wird, was in Einklang mit dem Konzept der kontinuierlichen Medikamentenzufuhr als Therapiestrategie steht. Dies ist mit der subkutanen Apomorphininfusion auf relative wenig invasive Weise erzielbar.

Die Daten der jetzt verfügbaren ersten randomisierten placebokontrollierten Studie zur Apomorphininfusion sind mit den langjährigen klinischen Erfahrungen in vielen Ländern in Übereinstimmung und geben Anlass dazu, die subkutane Apomorphininfusion bei ParkinsonpatientInnen mit persistierenden motorischen Fluktuationen öfter in Erwägung zu ziehen.

Wie bei der Levodopa-Infusion ist die beste Voraussetzung für eine erfolgreiche Einstellung auf die Apomorphininfusion ein multiprofessionelles Team aus NeurologInnen und geschulten Pflegekräften. Neben der optimalen Dosisfindung ist eine genaue Schulung des Patienten / der Patientin und der Betreuungspersonen ein wesentlicher Faktor. Unter diesen Voraussetzungen ist die Apomorphininfusion eine sehr gut wirksame und sichere Behandlungsform für PatientInnen mit M. Parkinson mit oral-medikamentös nicht ausreichend beherrschbaren Wirkfluktuationen.



Apomorphin-Pen



Apomorphin-Pumpe



Apomorphin-Pumpe

●●● Literatur

1. Ahlskog JE1, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-58.
2. Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurol* 1991;41:168-173
3. Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurol* 2004;62(Suppl 1): 7-30.
4. Brotchie JM. Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2005;20:919-931.
5. Stocchi F, Nordera G, Marsden CD. Strategies for treating patients with advanced Parkinson's disease with disastrous fluctuations and dyskinesias. *Clin Neuropharm* 1997;20:95-115.
6. Stocchi F, Ruggieri S, Vacca L, Olanow CW. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002, Sep 125(Pt 9):2058-2066.
7. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141-9.
8. Matthiessen A. Research into the chemical constitution of the opium bases. Part I: on the action of hydrochloric acid on morphia. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. SC.*, 1869;17:455-460.
9. Colosimo C, Merello M, Albanese A. Clinical usefulness of apomorphine in movement disorders. *Clin Neuropharm* 1994;17:243-259.
10. Weill E. De l'apomorphine dans certain troubles nerveux. *Lyon Med* 1884, 48: 411-419.
11. Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Transactions Am Neurol Assoc* 1951;56:251-253.
12. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Fehling C, Kaufman B, Mena I. Similarities between neurologic effects of L-dopa and of apomorphine. *New Engl J Med* 1970;282(1): 31-33.
13. 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, May 1(8123): 954-956.
14. Merello M, Pirtosek Z, Bishop S, Lees AJ. Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease: effect of domperidone and apomorphine. *Clin Autonomic Res* 1992;2:215-219.
15. 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
16. 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.
17. Sieb JP, Storch A: Subcutaneous application of apomorphine-pharmacological properties and alternative formulations (German). *Akt Neurol* 2005;32(Suppl 2: 40-44).
18. Gancher ST, Woodward WR, Boucher B, Nutt JG. Peripheral pharmacokinetics of apomorphine in humans. *Ann Neur* 1989;26:232-238.
19. Nicolle E, Pollak P, Serre-Debeauvais F et al. Pharmacokinetics of apomorphine in parkinsonian patients. *Fundam & Clin Pharmacol* 1993;5:245-252.

20. 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. *Intern J Clinl Pharmacol Ther* 1998;36:355-362.
21. Manson AJ, Hanagasi H, Turner K et al. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease: clinical and pharmacokinetic observations. *Brain* 2001;124(Pt 2): 331-340.
22. Van der Geest R, van Laar T, Kruger PP et al. Pharmacokinetics, enantiomer interconversion, and metabolism of R-apomorphine in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Clin Nneuropharmacol* 1998;21:159-168.
23. Kapoor R, Turjanski N, Frankel J et al. Intranasal apomorphine: a new treatment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1990;53:1015.
24. Lees AJ, Montastruc JL, Turjanski N et al. Sublingual apomorphine and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1989;52:1440.
25. Hughes AJ, Bishop S, Lees AJ, Stern GM, Webster R, Bovingdon M. Rectal apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet* 1991;337(8733):118.
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;20:1445-1450.
27. Hauser RA, Olanow CW, Dzyngel B, Bilbault T, Shill H, Isaacson S, Dubow J, Agro A. Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31:1366-72.
28. Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1988;1(8582): 403-406
29. Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Benke T, Gasser T, Oertel W. Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet* 1989;1(8646):1084-1085.
30. Kempster PA, Lansek R, Larmour I. Intermittent subcutaneous apomorphine injection treatment for parkinsonian motor oscillations. *Austral New Zeal J Med* 1991;21:314-318.
31. Merello M, Leiguarda R. Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease with subcutaneous injections of apomorphine. *Medicina* 1995;55:5-10.
32. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psych* 1995;58:681-687.
33. Munoz EJ, Marti MJ, Marin C, Tolosa E. Long-term treatment with intermittent intranasal or subcutaneous apomorphine in patients with levodopa-related motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol* 1997, Nov 20(3): 245-252.
34. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998, Nov 65(5): 709-716.
35. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord* 1993;8:165-170.
36. Verhagen Metman L, Locatelli ER, Bravi D, Mouradian MM, Chase TN. Apomorphine responses in Parkinson's disease and the pathogenesis of motor complications. *Neurol* 1997;48:369-372.
37. 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;58:1385-1392.
38. Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull KL, Jr., Bottini PB, Sherry JH, Investigators APOS. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13: 93-100.
39. Stacy M. Apomorphine: North American clinical experience. *Neurol* 2004;62(6 Suppl 4):18-21.

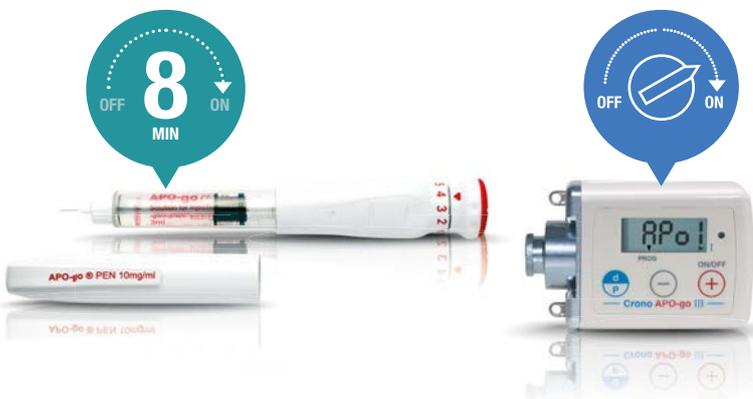
40. Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, Sherry JH, Investigators APOS. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci* 2007;258:137-143.
41. Trosch RM, Silver D, Bottini PB. Intermittent subcutaneous apomorphine therapy for 'off' episodes in Parkinson's disease: a 6-month open-label study. *CNS Drugs* 2008;22:519-527.
42. Isaacson S, Lew M, Ondo W, Hubble J, Clinch T, Pagan F. Apomorphine subcutaneous injection for the management of morning akinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4:78-83.
43. Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V, Nicolas JP, De Ceuninck F, Boutin JA, Millan MJ. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. II. Agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D(2)-like receptor and alpha(1)/alpha(2)-adrenoceptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;2:805-14.
44. Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016, Dec 33 Suppl 1:13-21.
45. LeWitt PA, Ondo WG, Van Lunen B, Bottini PB. Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating "off" episodes in advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:89-93.
46. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, Henriksen T, Sesar Á, Poewe W; Expert Consensus Group for Use of Apomorphine in Parkinson's Disease, Baker M, Ceballos-Baumann A, Deuschl G, Drapier S, Ebersbach G, Evans A, Fernandez H, Isaacson S, van Laar T, Lees A, Lewis S, Martínez Castrillo JC, Martínez-Martin P, Odin P, O'Sullivan J, Tagaris G, Wenzel K. Expert consensus group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;9:1023-30
47. Martínez-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.
48. Bowron A. Practical considerations in the use of apomorphine injectable. *Neurol* 2004, Mar 23;62(6 Suppl 4):32-36.
49. Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Bosch S, Schelosky L. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. *Adv Neurol* 1993;60:656-9.
50. 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.
51. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, Henriksen T, van Laar T, Spivey K, Vel S, Staines H, Lees A. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2018;17:749-759.
52. Borgemeester RW, Lees AJ, van Laar T. Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine: A review of the available evidence. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;



Schneller ins Leben zurück – APO-go® bringt Parkinson-Patienten wieder in Bewegung

1. Merello M et al. Clin Neuropharmacol. 1997; 20:165–167
 2. Bhidayasiri R. et al. Clin Neuropharmacol. 2015;38:89–103
 3. Isaacson S et al, Mov Disord. 2015;30(Suppl 1):242

BEWÄHRT IN DER PARKINSON-THERAPIE



Mit APO-go® zuverlässig im ON¹

- Mit dem APO-go® PEN schnell und verlässlich ins ON (Ø 8 min bis zum Wirkungseintritt)¹
- Mit der APO-go® PUMPE OFF-Zeit bis zu 85% reduzieren²
- Die therapeutische Wirkung von subkutanem Apomorphin entspricht der von oralem L-Dopa, tritt aber deutlich schneller ein¹
- Die Lebensqualität kann unter APO-go® spürbar verbessert werden³

APO-go® PEN
 APOMORPHIN HYDROCHLORID PUMPE

APO-go® PEN 10 mg/ml Injektionslösung

Zur Anwendung bei Erwachsenen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml enthält 10 mg Apomorphinhydrochlorid. Jede 3 ml Patrone enthält 30 mg Apomorphinhydrochlorid. Sonstige Bestandteile: 0,93 mg Natriumhydrogensulfid (E 222) pro ml, Salzsäure (37 %), konzentriert (zur Einstellung auf einen pH-Wert von 3,0-4,0), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von motorischen Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit, die durch orale Antiparkinsonmittel nicht ausreichend behandelbar sind. **Gegenanzeigen:** Bei Patienten mit Atemdepression, Demenz, psychotischen Erkrankungen oder hepatischer Insuffizienz; eine Apomorphin-HCl Behandlung ist ungeeignet für Patienten, die auf Levodopa mit einer „ON“-Reaktion ansprechen, die durch schwere Dyskinesien oder Dystonien gekennzeichnet ist; APO-go PEN darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Apomorphin oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht (siehe Abschnitt 6.1); APO-go PEN ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Dopamin-Agonisten. **ATC-Code:** N04B C07. **Inhaber der Zulassung:** Britannia Pharmaceuticals Limited, 200 Longwater Avenue, Green Park, Reading, Berkshire RG2 6GP, Vereinigtes Königreich. **Mitvertrieb:** Grünenthal GmbH, Liebermannstraße A01/501, 2345 Brunn am Gebirge, Österreich. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: Oktober 2016**

APO-go® 5 mg/ml Infusionslösung in einer Fertigspritze

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 5 mg Apomorphinhydrochlorid. 10 ml Fertigspritze enthält 50 mg Apomorphinhydrochlorid. Sonstige Bestandteile: 0,5 mg Natriummetabisulfid (E223) pro ml, Salzsäure, konzentriert (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von motorischen Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit, die durch orale Antiparkinsonmittel nicht ausreichend behandelbar sind. **Gegenanzeigen:** Bei Patienten mit Atemdepression, Demenz, Psychosen oder Leberinsuffizienz. Apomorphin-HCl darf nicht bei Patienten angewendet werden, die auf Levodopa mit einer „ON“-Reaktion ansprechen, die durch starke Dyskinesien oder Dystonien gekennzeichnet ist. APO-go darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Überempfindlichkeit gegen Apomorphin, Natriummetabisulfid oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht. APO-go ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Dopamin-Agonisten. **ATC-Code:** N04B C07. **Inhaber der Zulassung:** Britannia Pharmaceuticals Limited, 200 Longwater Avenue, Green Park, Reading, Berkshire RG2 6GP, Vereinigtes Königreich. **Mitvertrieb:** Grünenthal GmbH, Liebermannstraße A01/501, 2345 Brunn am Gebirge, Österreich. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [1016]**