

Parkinson Hastalığında İntermitan Apomorfinin Terapötik Spektrumu: Nöropsikiyatrik, Davranışsal ve Bilişsel Analizler

Therapeutic Spectrum of Intermittent Apomorphine in Parkinson's Disease: Neuropsychiatric, Behavioral, and Cognitive Analyses

 Esra DEMİR ÜNAL

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Aralıklı subkutan (SC) apomorfin, ileri Parkinson hastalığında (PH) motor dalgalanmalarının tedavisinde kullanılan hızlı etkili bir dopamin agonistidir. Motor faydaları iyi bilinmekle birlikte, motor dışı alanlardaki etkileri ve kronolojik yaşın değiştirici rolü henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu prospektif gözlemsel çalışma, optimize edilmiş oral tedaviye rağmen devam eden motor dalgalanmaları olan idiyoPATİK PH hastalarında aralıklı SC apomorfinin motor ve motor dışı sonuçlar üzerindeki etkinliğini değerlendirmeyi ve yaşın terapötik yanıtı etkileyip etkilemediğini incelemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Aralıklı SC apomorfin ile tedavi edilen otuz beş idiyoPATİK PH hastası on iki hafta boyunca takip edildi ve başlangıçta ve 12. haftada değerlendirildi. Motor sonuçlar, Hareket Bozukluğu Derneği-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (MDS-UPDRS) Bölüm III ve diskinezi olmaksızın günlük “açık” ve “kapalı” zamanları içeriyordu. Motor dışı sonuçlar Montreal Bilişsel Değerlendirme (MBDÖ), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Parkinson Hastalığı Anketi (PDQ-8) ve Parkinson Hastalığı Uyku Ölçeği’nden (PDSS) oluşuyordu. Alt grup analizleri, <45 yaş ve ≥45 yaş arasındaki hastalar arasındaki sonuçları karşılaştırdı ve etkileşim etkileri incelendi.

Bulgular: MDS-UPDRS Bölüm III puanları 45,71’den (SD 11,93) 29,86’ya (SD 12,24) yükseldi ($p < 0,001$). Ortalama günlük “kapalı” süre 5,60’tan (1,65) 2,26’ya (0,95) düşerken, diskinezi olmadan “açık” süre 10,34’ten (1,76) 13,89’a (0,93) yükseldi (her ikisi de $p < 0,001$). Motor dışı sonuçlar da iyileşti: BDE 23,03’ten (5,70) 18,09’a (4,87) düştü, MBDÖ 15,74’ten (5,51) 18,03’e (6,05) ve PDQ-8 22,80’den (5,60) 17,54’e (5,84) yükseldi (tüm $p < 0,001$). Parkinson hastalığı uyku ölçeği anlamlı bir değişiklik göstermedi. Tedaviye göre yaşa bağlı anlamlı bir etkileşim etkisi tespit edilmedi.

Sonuç: Aralıklı subkutan apomorfin, PH’de biliş, ruh hali ve yaşam kalitesiyle yakından ilişkili olan motor ve çeşitli motor dışı alanlar da dâhil olmak üzere çok boyutlu yönlerde anlamlı iyileşmelerle ilişkilendirildi. Faydalar yaş grupları arasında tutarlıydı ve bu da kronolojik yaşın etkinliği etkilemediğini gösterir.

Anahtar Sözcükler: Aralıklı subkutan apomorfin enjeksiyonu, bilişsel işlev, motor dalgalanmaları, motor dışı semptomlar, Parkinson hastalığı, yaşa göre analiz

ABSTRACT

Introduction: Intermittent subcutaneous (SC) apomorphine is a fast-acting dopamine agonist used in the management of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease (PD). While its motor benefits are well established the effects on non-motor domains and the modifying role of chronological age remain less certain. This prospective observational study aimed to evaluate the effectiveness of intermittent SC apomorphine on motor and non-motor outcomes in idiopathic PD patients with persistent motor fluctuations despite optimized oral therapy, and to examine whether age influenced therapeutic response.

Methods: Thirty-five idiopathic PD patients treated with intermittent SC apomorphine were followed for twelve weeks and assessed at baseline and week 12. Motor outcomes included Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III and diary-based daily “off” and “on” time without dyskinesia. Non-motor outcomes comprised the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Beck Depression Inventory (BDI), Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8), and Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS). Subgroup analyses compared outcomes between patients aged <45 and ≥45 years and interaction effects were explored.

Results: MDS-UPDRS Part III scores improved from 45.71 (SD 11.93) to 29.86 (SD 12.24) ($p < 0.001$). Mean daily “off” time decreased from 5.60 (1.65) to 2.26 (0.95) hours, while “on” time without dyskinesia raise from 10.34 (1.76) to 13.89 (0.93) hours (both $p < 0.001$). Non-motor outcomes also improved: BDI declined from 23.03 (5.70) to 18.09 (4.87), MoCA increased from 15.74 (5.51) to 18.03 (6.05), and PDQ-8 from 22.80 (5.60) to 17.54 (5.84) (all $p < 0.001$). Parkinson's disease sleep scale showed no significant change. No significant age-by-treatment interaction effects were detected.

Conclusion: Intermittent subcutaneous apomorphine was associated with significant improvements in multidimensional aspects, including motor and various non-motor domains, which are closely related to cognition, mood, and quality of life in PD. Benefits were consistent across age groups, indicating chronological age does not influence efficacy.

Keywords: Age-stratified analysis, cognitive function, intermittent subcutaneous apomorphine injection, motor fluctuations, non-motor symptoms, Parkinson's disease

Cite this article as: Demir Ünal E. Therapeutic Spectrum of Intermittent Apomorphine in Parkinson's Disease: Neuropsychiatric, Behavioral, and Cognitive Analyses. Arch Neuropsychiatry 2026;63:333–340. doi: 10.29399/npa.29252

Öne Çıkan Noktalar

- Aralıklı SC apomorfin, PH'da motor ve bilişsel sonuçları iyileştirir.
- Aralıklı SC apomorfinin etkinliği yaş ve hastalığın başlangıcından bağımsızdır.
- Aralıklı SC apomorfin, PH'da mod ve yönetici işlevleri güvenilir olarak iyileştirir.
- Tedavi, PH'da motor dalgalanmalarını azaltır ve işlevsel "on" süresini artırır.
- Bulgular, apomorfinin bireysel PH bakım stratejisi olarak kullanımını destekler.

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), sadece motor semptomlarla sınırlı olmayan karmaşık bir nörodejeneratif süreçtir (1,2). Motor komplikasyonların yanı sıra uyku bozuklukları, depresyon, bilişsel gerileme ve davranışsal işlev bozukluğu gibi motor dışı semptomlar da sıklıkla görülmektedir (2-4). Ayrıca, klinik deneyimler ve geniş kohort çalışmaları, motor dışı semptom yükünün PH hastalarında yaşam kalitesindeki düşüşün birincil belirleyicisi olduğunu göstermiştir (4,5).

Levodopa ve aralıklı apomorfin otomatik enjeksiyonu dâhil cihaz destekli stratejiler birçok PH hastasında motor semptomları açıkça iyileştirirken, özellikle biliş ve duygu durum gibi spesifik motor dışı alanlar üzerindeki etkilerine ilişkin kanıtlar heterojendir; bu durum motor dışı sonuçlara yönelik hedefe odaklı, hipotez güdümlü araştırmaları teşvik etmektedir (6,7). Standart dopaminerjik tedaviler, özellikle hastalığın erken evrelerinde motor semptomları kontrol etmede etkilidir, ancak uzun vadede önemli sınırlamaları vardır (8). Örneğin, pulsatil oral tedavinin ilerleyici motor komplikasyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bazı levodopa ve benzeri ilaçların bilişsel bozukluk, uyku atakları veya dürtü kontrol bozuklukları gibi nöropsikiyatrik yan etkilere neden olduğu (9); ağrı, yorgunluk ve anksiyete gibi bazı motor dışı semptomları iyileştirirken belirgin ortostatik hipotansiyon ve uyuklama gibi istenmeyen etkilere yol açtığı rapor edilmiştir (10). Bu durum, PH yönetiminde motor kazanımların ötesine geçen yeni yaklaşımları zorunlu kılmıştır.

D₁-D₃ reseptörleri için yüksek afinitesi olan ergot türevi olmayan bir dopamin agonisti olan apomorfin, levodopaya çok benzeyen bir farmakolojik profil gösterir. Lipofilitesi ve hızlı merkezi alımı nedeniyle, klinik etkiler subkutan uygulamadan dakikalar sonra başlar ve tipik olarak 1-2 saat sürer (11). Bu kinetik özellikler, aralıklı subkutan (SC) apomorfini, ister kurtarıcı doz için bir hasta otomatik enjektörü ile isterse sürekli SC apomorfin infüzyonu (CSAI) olarak taşınabilir bir pompa ile verilsin, öngörülemez "kapalı" (off) epizotların akut olarak geri döndürülmesi için özellikle uygun kılar. Klinik seriler ve çalışmalar, hızlı, doza bağımlı motor fayda ve günlük "kapalı" süresinde önemli azalmalar olduğunu belgelemektedir. Infüzyon yaklaşımları, seçilmiş hastalar için diğer cihaz destekli tedavilerle karşılaştırılabilir etkinlik gösterirken; klinik öncesi çalışmalar, oksidatif stres yolları ve ferroptosis benzeri mekanizmalar üzerinde ek düzenleyici etkiler olduğunu öne sürmektedir, ancak bu etkiler insanlarda kanıtlanmış nörokorumadan ziyade şimdilik hipotez oluşturu niteliktedir (12,13).

Kırk beş yaşından önce başlayan genç başlangıçlı PH (YOPD), klinik seyir ve nörokimyasal dinamikler açısından geç başlangıçlı hastalardan farklılık gösterir (14,15). Bu bulgular, YOPD'nin farklı tedavi yanıtlarına sahip biyolojik olarak ayrı bir PH formu olarak sınıflandırılmasını desteklemektedir. PH'de tedavi yanıtındaki yaşa bağlı farklılıklar, özellikle genç başlangıçlı vakalar bağlamında giderek daha fazla dikkat

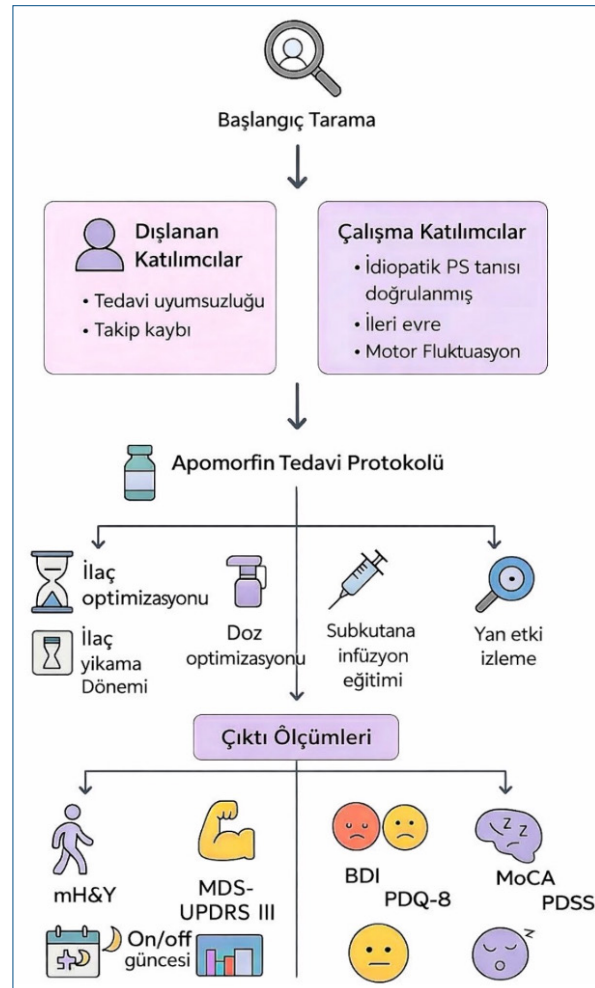
çekmektedir. Apomorfin tedavisi üzerine yapılan çalışmalar, motor dışı semptom alanlarında yaşa bağlı klinik yanıt farklılıklarını net bir şekilde karşılaştıran veriler sunmamaktadır.

Bu prospektif gözlemsel kohort çalışmasının birincil amacı, 12 haftalık aralıklı SC apomorfin uygulamasının, özellikle fonksiyonel olarak anlamlı motor dalgalanmaları olan hastalarda motor ve motor dışı işlevler üzerindeki klinik etkilerini nicelendirmektir. Birincil hipotezimiz, tedavinin 12. haftada başlangıca kıyasla günlük "açık" süresinde ve rahatsız edici diskinezi olmaksızın "açık" süresinde istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir artış, "kapalı" süresinde bir azalma ve MDS-UPDRS Bölüm III skorlarında bir iyileşme sağlayacağı yönündeydi. İkincil hipotezler, bilişsel, duygu durumu ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi sonuçlarında ölçülebilir iyileşmelerin yanı sıra levodopa eşdeğer günlük dozunda (LEDD) bir azalma belirlemiştir. Son olarak, keşifsel bir amaç, <45 yaş ve ≥45 yaş önceden belirlenmiş karşılaştırması ile kısa vadeli yanıt yörüngelerinin yaş grubuna göre farklılık gösterip göstermediğini incelemektir.

YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

Bu 12 haftalık prospektif çalışma, Queen Square Beyin Bankası kriterlerine göre idiyopatik PH tanısı almış, Hareket Bozukluğu Cemiyeti-



Şekil 1. Apomorfin tedavi protokolünün çalışma tasarımı akış şeması. Katılımcılar, önceden tanımlanmış kriterlere dayalı olarak ilk tarama, dışlama ve dâhil etme işlemlerinden geçirilmiş, ardından tedavi aşamaları ve sonuç değerlendirme yapılmıştır (PH: Parkinson hastalığı; MDS-UPDRS: hareket bozukluğu cemiyeti - birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (bölüm III); MoCA: Montreal bilişsel değerlendirme; BDI: Beck depresyon envanteri; PDQ-8: Parkinson hastalığı anketi-8; PDSS: Parkinson hastalığı uyku ölçeği; mH&Y: modifiye Hoehn ve Yahr).

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği III (MDS-UPDRS III) ve Modifiye Hoehn & Yahr (mH&Y) ölçeği ile evrelendirilmiş 35 bireyi kapsamıştır. Katılımcılar, optimize edilmiş oral tedaviye rağmen motor dalgalanmaları olan ileri evre PH hastalarıydı. Takip boyunca, her uyanık gün boyunca ardışık 30 dakikalık dönemleri kaydetmek üzere motor günlükler tutulmuş ve başlangıç, 24. saat, 1. hafta, 4. hafta ve 12. hafta ziyaretlerinde iki bağımsız hareket bozukluğu klinisyeni (EDU ve harici uzman) tarafından gözden geçirilmiştir. Uyumsuz girişler, 48 saat içinde yapılandırılmış bir telefon görüşmesi ile uzlaştırılmıştır. Günlük verileri çift veri girişine tabi tutulmuş ve çapraz kontrol edilmiştir. Deneyimli bir apomorfin hemşiresi enjeksiyon eğitimi, uyum kontrolleri ve yüz yüze takipler gerçekleştirmiştir (Şekil 1). Kan basıncı ve 12 derivasyonlu EKG sorumlu klinisyen (EDU) tarafından alınmıştır. Advers olaylar, hasta günlükleri ve spontan raporlar aracılığıyla her ziyarette kaydedilmiş ve sistem-organ sınıfına göre önceden belirlenmiş bir kontrol listesi kullanılarak kodlanmıştır; ciddiyet hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirilmiş ve apomorfin ile ilişkisi tedavi eden klinisyen tarafından değerlendirilmiştir. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (eritem, ağrı ve nodüller gibi) her ziyarette özel olarak sorgulanmıştır. Ciddi advers olaylar, Uluslararası Uyum Konseyi (ICH) İyi Klinik Uygulamalar (GCP) kriterlerine göre tanımlanmıştır. Yazılı bilgilendirilmiş onam alınmış ve protokol yerel etik kurul onayı almıştır (E-2023-71).

Dâhil edilme kriterleri: 18-80 yaş aralığı; ≥ 2 yıl idiyopatik PH; ≥ 4 günlük levodopa dozuna rağmen baskın gün içi motor dalgalanmalar ve "kapalı" dönemler; günde ≥ 4 saat kapalı + ≥ 2 saat açık-diskinezi; mH&Y evresi ≥ 2 ; 12 hafta boyunca SC apomorfini kendi kendine uygulayabilme, motor ve diskinezi olaylarını doğru bir şekilde kaydedebilme.

Dışlama kriterleri: İkincil veya atipik parkinsonizm, apomorfin tedavisinden önce derin beyin stimülasyonu veya intestinal levodopa-karbidopa jeli kullanım öyküsü, önemli psikiyatrik hastalık, kardiyovasküler anormallikler veya laboratuvar sapmalarını içermiştir. Atipik parkinsonizm veya Parkinson-artı sendromlarını düşündüren MRG veya genetik bulguları olan hastalar, daha önce yayımlanmış protokollere uygun olarak hariç tutulmuştur. <45 yaş kesme noktası, yeterli alt grup

büyükliğini sağlamak için önceden belirlenmiş olup önceki yaşa göre tabakalandırılmış analizlerle tutarlıdır. Örneklem büyüklüğü ($n=35$), beklenen konu içi etki büyüklüğü $d_z=1,064$ 'e (çift kuyruklu, $\alpha=0,05$, $güç=0,956$) dayalı olarak birincil son noktalar için G*Power 3.1.9.7 ile planlanmıştır; hedef etki büyüklüğü önceki apomorfin yanıt raporlarından alınmıştır.

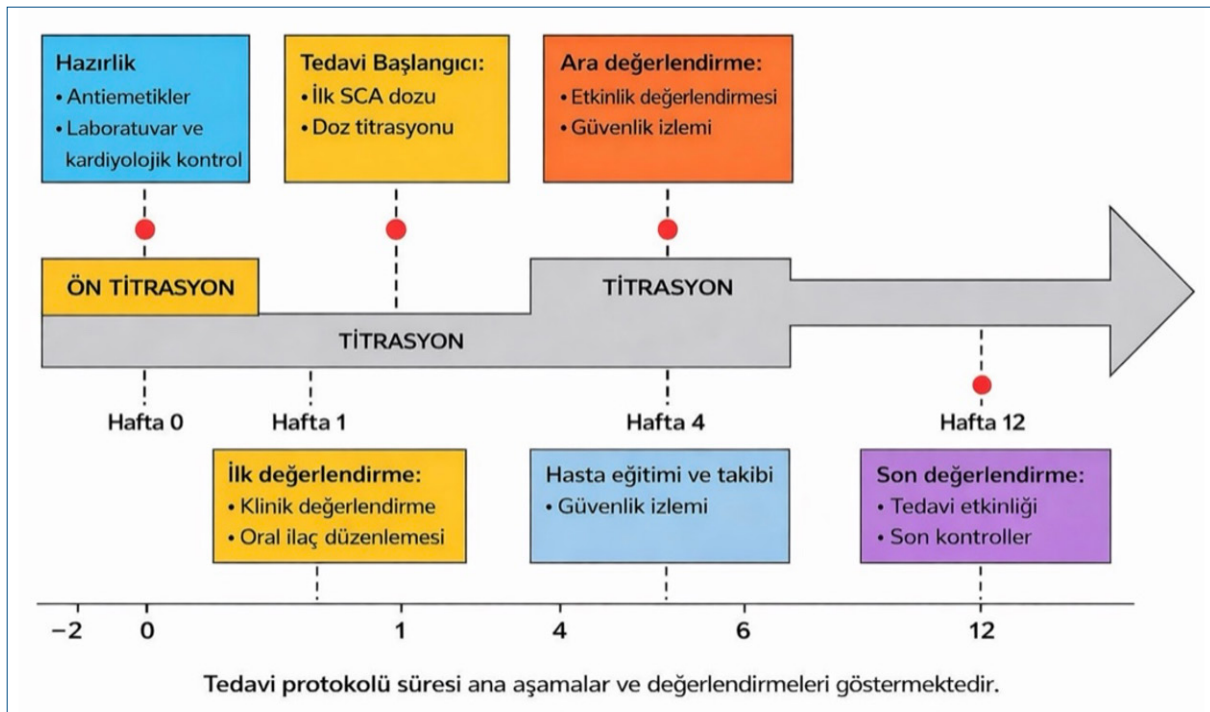
İlaç ve Titrasyon Protokolü

Tüm prosedürler bir hareket bozukluğu nöroloğu (EDÜ) tarafından denetlenmiş; eğitilmiş hemşire personeli uygulama ve hasta/bakıcı kendi kendine uygulama eğitimini gerçekleştirmiştir. Başlangıç güvenliği tam kan sayımı, biyokimya, tiroid paneli, EKG ve kan basıncını içermiştir. Yerel uygulamaya göre, ilk apomorfin maruziyetinden iki saat önce 20 mg domperidon verilmiştir. İlk yanıt testi için dopaminerjik ilaçlar gece boyunca (≥ 12 saat) kesilmiştir.

Apomorfin yanıt testi (bolus): SC apomorfin test enjeksiyonları, tolere edilebilir yan etkilerle birlikte tam bir "açık" yanıt gözlenene kadar veya maksimum 9 mg'a kadar 45 dakikalık aralıklarla 1,5 mg artışlarla uygulanmıştır (16).

SC apomorfin titrasyon ve idame protokolü: Titrasyon başarısı, levodopaya benzer motor yanıt (MDS-UPDRS III, mH&Y) ile tanımlanmıştır. İdame dozu başlangıçta, ilk dozdan 24 saat sonra ve 1., 4. ve 12. haftalarda değerlendirilmiştir. 1. haftada ayarlamalara izin verilmiştir. Dopamin agonistleri ve MAO-B inhibitörlerine öncelik verilerek, ardından levodopa dozlaması ve sıklığı olmak üzere oral dopaminerjik ilaçların kademeli olarak azaltılması uygulanmıştır. Titrasyonu takiben 8 haftalık doz-stabil idame dönemi başlamış; son değerlendirmeler 12. haftada yapılmıştır.

Hastalar, 30 dakikalık aralıklarla motor durumu (açık/kapalı/diskinezi), uykuyu ve mümkünse kan basıncı ve EKG okumalarını belgeleyen bir günlük tutmuşlardır. Her ziyarette advers olaylar izlenmiş ve dozlama detayları, enjeksiyon sıklığı (kez/gün), apomorfin dozu (mg) ve levodopa ile Levodopa eşdeğer günlük dozundaki (LEDD) değişiklikler kaydedilmiştir (Şekil 2). Başlangıç LEDD değerleri, her bir ajanı levodopa eşdeğerlerine



Şekil 2. Apomorfin tedavi protokolü zaman çizelgesi.

dönüştürerek ve bu katkıları toplayarak apomorfin başlangıcında belirlenen gerçek antiparkinson ilaç rejimlerinden hesaplanmıştır; dönüştürme faktörleri, standart Tomlinson ve ark. (17) dönüştürme tablosunu uygulayan ParkinsonsMeasurement.org üzerindeki halka açık LEDD hesaplayıcısı kullanılarak uygulanmıştır. Apomorfin başlangıcından önce, her katılımcı bir hareket bozukluğu nöroloğu (EDU) tarafından odaklanmış bir uzman ilaç incelemesinden geçirilmiştir: bu incelemede uyum, zamanlama, semptomla ilişkili dozlama ve en iyi klinik uygulamaya göre doz/zamanlama ayarlamaları veya ek tedaviler potansiyeli değerlendirilmiştir. Analiz için, apomorfin başlangıcında yürürlükte olan rejime karşılık gelen LEDD “başlangıç” LEDD’si olarak kullanılmıştır.

Sonuç Ölçütleri

Tüm ölçekler öncelikli olarak sorumlu yazar (EDÜ) tarafından randomize sırayla uygulanmış ve tüm verilere kör olan harici bir nöropsikolog (motor dışı değerlendirmeler için) ve harici bir hareket bozuklukları uzmanı (motor değerlendirmeler için) tarafından yeniden uygulanmıştır. Değerlendiriciler arası güvenilirlik sağlanmıştır.

Motor değerlendirmeler: ‘Açık(on) durumunda MDS-UPDRS III ve mH&Y’yi içermiştir. Kapalı dönemlerin ve diskinezinin sıklığı, süresi, şiddeti gibi motor komplikasyonlar MDS-UPDRS IV ve hasta günlükleri aracılığıyla ölçülmüştür. Günlük kapalı süre, diskinezi olmadan açık süre ve açık-diskinezi süreleri 16±2 saatlik bir uyanıklık periyodu üzerinden hesaplanmıştır.

Motor dışı değerlendirmeler: Tedavi öncesinde ve 12. haftada, hem genel olarak hem de yaşa göre tabakalandırılmış (<45 yaş ve ≥45 yaş) şekilde gerçekleştirilmiştir. Bilişsel işlev Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) kullanılarak; depresyon Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile; yaşam kalitesi Parkinson Hastalığı Anketi (PDQ-8) ile; ve uyku kalitesi Parkinson Hastalığı Uyku Ölçeği (PDSS) ile değerlendirilmiştir.

Tüm ölçeklerin valide edilmiş Türkçe versiyonları kullanılmış ve uygulama ile puanlama literatürde bildirilen standart prosedürlere uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 26’da yapılmıştır. Birincil analizlerde, önceden belirlenmiş son noktaları test etmek için zamanın denek içi faktör olduğu tekrarlanan ölçümler ANOVA kullanılmıştır. Yaşa göre gruplar arası etkiler, yaş grubunun

denekler arası faktör ve zamanın denek içi faktör olarak dâhil edildiği karma tasarım ANOVA ile incelenmiştir. İki zaman noktası olduğu için sferisite varsayımı uygulanmamıştır. İkincil son noktalar için, PDQ-8, BDE, MoCA, PDSS için çoklu karşılaştırma, Benjamini-Hochberg prosedürü kullanılarak kontrol edilmiştir. Keşifsel değişkenler yalnızca tanımlayıcı olarak özetlenmiş ve hipotez testine tabi tutulmamıştır. Değişim skoru/artıklar üzerindeki dağılım varsayımları Shapiro-Wilk ile kontrol edilmiş; varsayımların şüpheli olduğu durumlarda duyarlılık analizleri olarak Wilcoxon işaretli sıra testleri kullanılmıştır. Sonuç verileri ‘Ortalama (SS)’ olarak sunulmuştur. Gruplar arası farklar karma tasarım ANOVA kullanılarak değerlendirilmiş, çoklu karşılaştırmalar nedeniyle Tip I hatasını kontrol etmek için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Anlamlılık p <0,05 olarak ayarlanmış; etki büyüklükleri (η^2) rapor edilmiştir. İmputasyon yapılmamış; analizlerde her bir son nokta için tam vakalar kullanılmıştır.

BULGULAR

Katılımcıların ortalama (SS) yaşı 67,71 (9,53) yıl olup, ortalama PH başlangıç yaşı 59,09 (11,43) yıl ve ortalama hastalık süresi 8,86 (3,42) yıldır (Tablo 1). Örneklemin %57,14’ünü erkekler oluşturmuş ve %28,57’si YOPD olarak kategorize edilmiştir. Polinöropati en sık görülen komorbide (%42,9) olup, bunu serebrovasküler hastalık (%17,1) ve epilepsi (%5,7) izlemiştir; bipolar bozukluk, GİA, ankilozan spondilit ve diyabet için tek vakalar (%2,9 her biri) kaydedilmiş ve bir hastada son dönem böbrek hastalığı (%2,9) mevcuttu; (%28,6) hastada komorbide yoktu. Herhangi bir komorbiditesi olan hastaları (n=25) olmayanlarla (n=10) karşılaştıran Mann-Whitney U testi anlamlı bir fark göstermedi (p >0,05). Yaş, cinsiyet ve hastalık süresine göre düzeltilmiş çok değişkenli analizde, herhangi bir komorbiditenin varlığı birincil sonuçla bağımsız olarak ilişkili değildi (p >0,05). Tüm katılımcılar en az bir levodopa içeren ilaç kullanıyordu ve %94’ü ayrıca dopamin agonistleri ve monoamin oksidaz-B inhibitörleri alıyordu. Ortanca aralıklı SC apomorfin dozu 3,0 mg/gün (IQR: 7,5–9,0) olup, ortalanca uygulama süresi 11 saat/gündü. En sık görülen erken advers olaylar sedasyon (%34,3 – çoğunlukla hafif ancak kohortun %5,7’sinde orta dereceli); enjeksiyon bölgesinde lokal cilt tahrişi (%22,9, hepsi hafif); ortostatik hipotansiyon (%20,0 – bunların %8,6’sı orta dereceli olaylar yaşarken geri kalanı hafifti); ve bulantı/kusma/baş dönmesi (%14,3, hepsi hafif) idi. Enjeksiyon yeri nodülleri gözlenmedi ve önceden belirlenmiş başka erken olaylar meydana gelmedi. Advers olayların çoğu hafif ila orta şiddettedir ve semptomatik önlemler veya doz ayarlaması ile yönetildi. Tedaviye bağlı ciddi advers olay gözlenmedi. Tedavi yanıtı ile başlangıçtaki hastalık süresi veya şiddeti arasında anlamlı bir ilişki

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Değişken	Ortalama (SS)	Ortanca	Min-Maks	IQR	25. yüzd.	75. yüzd.
Yaş (yıl)	67,71 (9,53)	70,0	43–86	17,0	58,0	75,0
PH başlangıç yaşı (yıl)	59,09 (11,43)	62,0	37–77	23,0	45,0	68,0
PH süresi (yıl)	8,86 (3,42)	8,0	2–15	5,0	6,0	11,0
Apomorfin öncesi günlük levodopa dozu (mg)	574,03 (180,90)	532,0	299–1064	125,0	500,0	625,0
Oral levodopa dozundaki değişim (mg)	419,91 (78,09)	399,0	266–637	125,0	375,0	500,0
Levodopa dozu azalması (mg)	155,49 (161,04)	125,0	0–665	100,0	38,0	138,0
Levodopa dozu azalması (%)	22,71 (16,81)	25,0	0–62,5	25,5	6,9	32,4
Apomorfin öncesi günlük LEDD (mg)	242,17 (115,58)	175,0	100–550	75,0	175,0	250,0
LEDD’deki değişim (mg)	170,57 (61,20)	138,0	100–400	37,0	138,0	175,0
LEDD azalması (mg)	68,74 (62,24)	37,0	0–300	38,0	37,0	75,0
LEDD azalması (%)	25,01 (14,76)	21,2	0–56,3	16,3	21,2	37,5
Apomorfin kullanım sıklığı (kez/gün)	2,86 (1,03)	3,0	0–5	10,0	3,0	3,0
Apomorfin kullanım süresi (saat/gün)	10,67 (3,06)	11,0	8–14	11,0	8,0	–
Günlük apomorfin dozu (mg)	11,50 (11,75)	3,0	2–63	0,0	7,5	9,0

PH: Parkinson hastalığı; SS: standart sapma; IQR: çeyrekler arası aralık; yüzd: yüzdelik; LEDD: Levodopa eşdeğer günlük doz.

bulunmadı. Benzer şekilde, tedavi süresi boyunca UPDRS-III ve mH&Y skorlarındaki iyileşmeler arasında bir etkileşim gözlenmedi.

Etkinlik Analizi: Farmakolojik Sonuçlar

Farmakolojik tedavi etkinliği, başlangıçtan 12. haftaya kadar günlük levodopa dozajı ve LEDD'deki değişikliklerle değerlendirilmiştir. Günlük levodopa dozu başlangıçta 574,03 (180,90) mg/gün iken tedavi sonrasında 419,91 (78,09) mg/gün'e önemli ölçüde düşmüştür ($p < 0,001$). Benzer şekilde, LEDD 242,17 (115,58) mg/gün'den 170,57 (61,20) mg/gün'e gerilemiş ($p < 0,001$), bu da aralıklı SC apomorfin tedavisinin dikkate değer bir levodopa tasarrufu etkisi olduğunu düşündürmektedir (Tablo 1).

Etkinlik Analizi: Motor Sonuçlar

"Açık" faz sırasındaki motor fonksiyon, başlangıçta ve 12. haftada MDS-UPDRS Bölüm III, mH&Y, diskinezi olmadan toplam "açık" süre saati ve "kapalı" ve "açık-diskinezi" dönemlerinin süreleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Ortalama MDS-UPDRS Bölüm III skorları başlangıçta 45,71 (11,93) iken 12. haftada 29,86 (12,24)'ya iyileşmiş ($p < 0,001$), mH&Y skorları ise 2,97 (0,70)'den 1,89 (0,71)'e düşmüştür ($p < 0,001$). Diskinezi olmadan "açık" süre 10,34 (1,76) saat/gün'den 13,89 (0,93) saat/gün'e yükselmiştir ($p < 0,001$). Buna karşılık, "kapalı" süre 5,60 (1,65)'ten 2,26 (0,95) saat/gün'e ($p < 0,001$) ve "açık-diskinezi" süresi 4,23 (1,90)'ten 1,86 (1,35) saat/gün'e düşmüştür ($p < 0,001$). Bu değişiklikler, aralıklı SC

apomorfin tedavisinden sağlanan önemli motor faydayı göstermektedir (Tablo 2).

Etkinlik Analizi: Motor Dışı Sonuçlar

Motor dışı semptom (NMS) skorları da tedaviyi takiben istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir (Tablo 3). MoCA skorları 15,74 (5,51)'ten 18,03 (6,05)'e yükselerek bilişsel işlevde iyileşmeyi yansıtmıştır ($p < 0,001$). Beck depresyon envanteri skorları 23,03 (5,70)'ten 18,09 (4,87)'a düşerek depresif semptomlarda hafiflemeyi göstermiştir ($p < 0,001$). PDQ-8 skorları 22,80 (5,60)'tan 17,54 (5,84)'e iyileşerek artan yaşam kalitesini göstermiştir ($p < 0,001$). Ancak, PDSS skorları hafif bir düşüşle 65,31 (33,12)'den 60,60 (31,91)'a gerilemiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,433$), bu da uyku kalitesi üzerinde sınırlı etki olduğunu düşündürmektedir.

Yaşa Göre Tabakalandırılmış Analiz: Karma Model Yaklaşımı

Yaş grupları (<45 vs. ≥ 45 yaş) arasındaki tedavi etkilerini incelemek için karma tasarım ANOVA kullanılmıştır. Genç başlangıçlı PH (YOPD) alt grubu içinde, PDQ-8 ve BDE skorları anlamlı derecede azalmış [sırasıyla $F(1,33)=388,83$, $p < 0,001$; $F(1,33)=442,49$, $p < 0,001$], MoCA skorları ise anlamlı derecede artmıştır [$F(1,33)=269,19$, $p < 0,001$] (Şekil 3). Gruplar arası karşılaştırmalar anlamlı bir etkileşim etkisi ortaya koymamış ($p > 0,05$), bu da motor dışı alanlardaki tedavi etkinliğinin başlangıç yaşından önemli ölçüde etkilenmediğini düşündürmektedir. Bu alt grup bulguları genel kohort analiziyle tutarlıydı.

Tablo 2. Motor özellikler açısından apomorfin tedavisinin korelatif etkinlik analizi

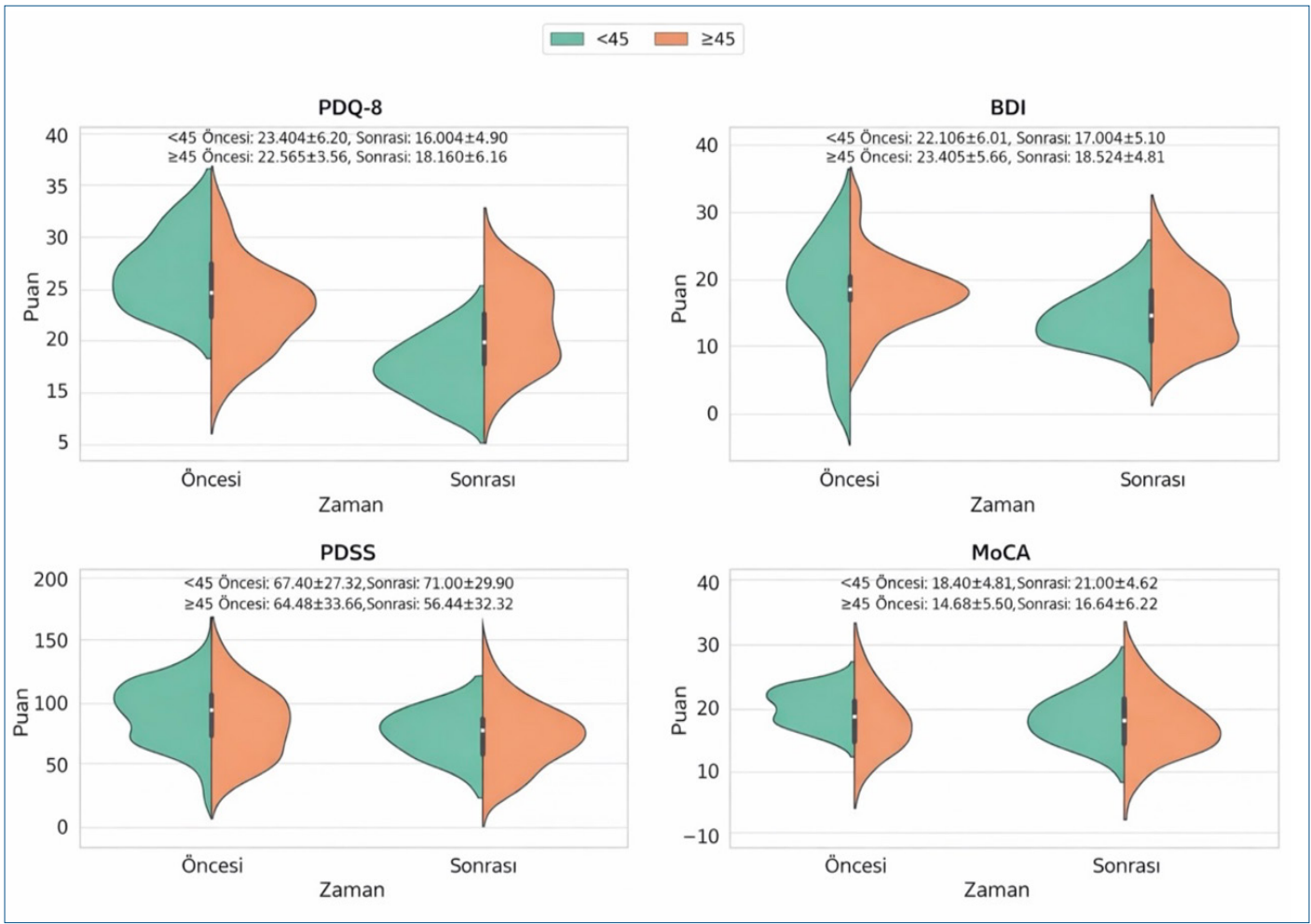
Değişken	Ortalama (SS)	Ortanca	Min-Maks	IQR	25. yüzd.	75. yüzd.
MDS-UPDRS Bölüm III 'Açık'(apomorfin öncesi)	45,71 (11,93)	46,0	21–66	15,0	38,0	53,0
MDS-UPDRS Bölüm III 'Açık'(apomorfin sonrası)	29,86 (12,24)	30,0	0–56	17,0	21,0	38,0
mH&Y ölçeği (apomorfin öncesi)	2,97 (0,70)	3,0	2–4	0,5	2,5	3,0
mH&Y ölçeği (apomorfin sonrası)	1,89 (0,71)	2,0	1–3	1,0	1,0	2,0
'Kapalı' süre (saat/gün, apomorfin öncesi)	5,60 (1,65)	6,0	2–10	2,0	4,0	6,0
'Kapalı' süre (saat/gün, apomorfin sonrası)	2,26 (0,95)	2,0	0–4	1,0	2,0	3,0
'Kapalı' süre azalması (saat)	3,23 (1,35)	3,0	1–7	2,0	2,0	4,0
'Kapalı' süre azalması (%)	56,86 (16,88)	60,0	0–88	16,0	50,0	66,0
Diskinezisiz 'Açık' süre (apomorfin öncesi)	10,34 (1,76)	10,0	6–14	2,0	10,0	12,0
Diskinezisiz 'Açık' süre (apomorfin sonrası)	13,89 (0,93)	14,0	12–16	1,0	13,0	14,0
'Açık' sürede artış (saat)	3,49 (1,50)	3,0	1–8	1,0	3,0	4,0
'Açık' sürede artış (%)	22,79 (12,41)	17,0	8–58	15,0	14,0	29,0
'Açık'-diskinezi süresi (apomorfin öncesi)	4,23 (1,90)	4,0	2–8	3,0	3,0	6,0
'Açık'-diskinezi süresi (apomorfin sonrası)	1,86 (1,35)	2,0	0–4	3,0	0,0	3,0
Diskinezi süresinde azalma (saat)	2,57 (1,46)	3,0	0–6	2,0	2,0	4,0
Diskinezi süresinde azalma (%)	61,37 (31,11)	62,5	0–100	50,0	50,0	100,0

SS: standart sapma; IQR: çeyrekler arası aralık; mH&Y: modifiye Hoehn ve Yahr; UPDRS: birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği. Tüm süreler 16±2 saatlik uyanıklık gününü ifade eder; yüzd: yüzdelik

Tablo 3. Motor dışı özellikler açısından apomorfin tedavisinin korelatif etkinlik analizi

Değişken	Ortalama (SS)	Ortanca	Min-Maks	IQR	25. yüzd.	75. yüzd.
PDQ-8 skoru (apomorfin öncesi)	22,80 (5,60)	23,0	12–32	9,0	17,0	26,0
PDQ-8 skoru (apomorfin sonrası)	17,54 (5,84)	18,0	8–32	6,0	16,0	22,0
BDE skoru (apomorfin öncesi)	23,03 (5,70)	24,0	12–34	10,0	18,0	28,0
BDE skoru (apomorfin sonrası)	18,09 (4,87)	18,0	8–28	8,0	14,0	22,0
PDSS skoru (apomorfin öncesi)	65,31 (33,12)	65,0	30–135	52,0	38,0	90,0
PDSS skoru (apomorfin sonrası)	60,60 (31,91)	61,0	15–140	40,0	35,0	75,0
MoCA skoru (apomorfin öncesi)	15,74 (5,51)	16,0	8–25	10,0	11,0	21,0
MoCA skoru (apomorfin sonrası)	18,03 (6,05)	18,0	8–28	11,0	13,0	24,0

PDQ-8: Parkinson hastalığı anketi-8; BDE: Beck depresyon envanteri; PDSS: Parkinson hastalığı uyku ölçeği; MoCA: Montreal bilişsel değerlendirme; SS: standart sapma; IQR: çeyrekler arası aralık; yüzd: yüzdelik.



Şekil 3. Parkinson hastalığı olan hastalarda 12 haftalık aralıklı apomorfin (SCA) uygulamasından sonra PDQ-8, BDE, PDSS ve MoCA için tedavi öncesi ve sonrası skorların yaşa göre tabakalandırılmış dağılımları. Görselleştirme için, her bir alt grup ve zaman noktası için keman benzeri çekirdek yoğunluk tahminleri (violin plots) gösterilmiş olup, ortanca ve çeyrekler arası aralığı gösteren kutu grafikleri üzerine bindirilmiştir; her bir kemanın üzerindeki küçük metin, rapor edilen grup ortalamaları ve SS'lerle eşleşecek şekilde simüle edilen denek düzeyindeki verilerden hesaplanan simüle edilmiş grup ortalamasını ($\bar{m}$) ve örneklem standart sapmasını (SS) bildirir (Ayrıntılı veriler Ek Tablo'da sunulmuştur). İçi dolu kemanlar/kutular, başlangıç yaşı <45 yıl olan hastalara karşılık gelirken, kesikli/alternatif pozisyonlu kemanlar, başlangıç yaşı ≥45 yıl olan hastalara karşılık gelir.

TARTIŞMA

Bu prospektif kohort çalışmasında, aralıklı SC apomorfin, MDS-UPDRS Bölüm III skorlarında ve günlük "kapalı" sürede anlamlı bir azalma ve diskinezisiz "açık" sürede bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, MoCA, BDE ve PDQ-8'de klinik olarak anlamlı iyileşmeler gözlenirken, uyku ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Önceden belirlenmiş yaş alt grubu analizlerinde yaş × zaman etkileşiminin olmaması, kısa vadeli yanıtların kronolojik yaş tarafından önemli ölçüde modüle edilmediğini göstermiştir. Çalışmamız, çok boyutlu motor dışı yönler de dâhil olmak üzere, sadece geç başlangıçlı değil, aynı zamanda erken başlangıçlı hastalarda da aralıklı form ile prospektif bir kohort sağlamıştır. Bu, aralıklı SC apomorfinitin yaştan bağımsız olarak hem motor hem de motor dışı alanlar için etkili ve uygulanabilir bir seçenek olabileceğine dair ikna edici kanıtlar sunan ilk prospektif veri setlerinden biridir.

Bu çalışmada, oral yoldan uygulanan levodopadaki azalma, daha sürekli bir dopaminerjik stimülasyon ile birleştiğinde, diskinezi epizotlarında bir azalmaya da katkıda bulunmuş görünmektedir. Hasta kohortumuzda, diskinezinin eşlik ettiği "açık" dönemler belirgin şekilde kısalmıştır. Bu iyileşme, yüksek pik levodopa konsantrasyonlarının önlenmesine ve aralıklı apomorfin ile elde edilen daha stabil dopaminerjik tona atfedilebilir. Benzer şekilde, ileri evre PH hastalarında yapılan bir çalışma, üç aylık sürekli SC apomorfin infüzyonunun günlük levodopa dozunda

ortalama yaklaşık 200 mg'lık bir azalmaya ve günlük "kapalı" sürede yaklaşık üç saatlik bir düşüşe neden olduğunu bildirmiştir (18). Prospektif gözlemsel bir çalışmada, 12 aylık bir süre boyunca CSAI kullanımı, günlük "kapalı" sürede %51'lik bir azalmaya ve levodopa dozajında %29'luk bir düşüşe yol açmıştır (19). Bu bulgular toplu olarak, uzun süreli apomorfin tedavisinin dopaminerjik tonun stabilizasyonuna katkıda bulunabileceğini düşündüren bir eğilimi göstermektedir.

Motor iyileşmelerin ötesinde, apomorfin tedavisi belirli motor dışı alanlarda da olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Özellikle bilişsel performans, duygu durumu ve yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler gözlenmiştir. Bu sonuçlar, motor dalgalanmaların daha iyi kontrol edilmesinin bilişsel ve duygusal iyilik hali üzerinde ikincil faydalar sağladığını düşündürülebilir. Aralıklı apomorfinitin başlatılmasının ardından MoCA skorlarında gözlenen mütevazı iyileşme, en makul şekilde birbirini dışlamayan üç mekanizmadan birine atfedilebilir. Birincisi, dolaylı fayda: motor dalgalanmaların stabilizasyonu, performansı geçici olarak iyileştirebilen araya giren yorgunluk, anksiyete ve dikkat yükünü azaltır (7). İkincisi, doğrudan farmakolojik modülasyon: dopaminerjik ajanlar, çalışma belleği ve işlem hızına hizmet eden fronto-striatal ağları akut olarak modüle edebilir ve kısa vadeli reseptör doluluk değişiklikleri, küresel bilişsel tarama araçlarında ölçülebilir iyileşmeler üretebilir (20). Üçüncüsü, sınırlı takip süresi, küçük skor değişikliklerinin kalıcı bilişsel

kazançtan ziyade ölçüm varyansını yansıtmaya olasıdır. Bu nedenle, bilişsel etkilerin kalıcılığını ve alana özgünlüğünü belirlemek için alternatif formlarla genişletilmiş nöropsikolojik bataryalar ve daha uzun takip aralıkları öneriyoruz (21). Önceki literatürle uyumlu olarak, apomorfin infüzyonu bilişsel veya davranışsal işlev üzerinde herhangi bir önemli yan etki göstermemiştir (22); aksine, bazı hastalarda depresyon, anksiyete ve apati dâhil olmak üzere duygu durumunda önemli iyileşmeler bildirilmiştir (23). Öte yandan, çalışmamız uyku kalitesini değerlendiren PDSS skorlarında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Bu gözlem, protokolümüzdeki apomorfinin sadece gündüz uygulanmasıyla tutarlıdır, bu da doğrudan gece semptomlarını hedeflememektedir. Nitekim kontrollü bir çalışmada, gece apomorfin infüzyonu uykusuzluğu önemli ölçüde hafifletmiş ve PH hastalarında PDSS skorlarını iyileştirmiştir (24). Mevcut literatür, gündüz uygulaması ve bu açıdan uyku kalitesinin nicelendirilmesi için yetersizdir.

Yaş grubu analizlerimiz, YOPD vakalarındaki bilişsel, duygusal ve yaşam kalitesi sonuçlarının geç başlangıçlı vakalarda gözlenenlerle klinik olarak karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. İspanya ve diğer merkezlerden gelen önceki gözlemsel ve kohort raporları, bireyler uygun şekilde seçildiğinde ve izlendiğinde kronolojik yaştan tek başına hastaları CSAI'den dışlamak için tek kriter olmaması gerektiğini göstermiştir (25,26). En önemlisi, çalışmamız farklı, tamamlayıcı bir soru sormaktadır. Uzun vadeli pompa ile verilen CSAI'yi incelemek yerine, önceden belirlenmiş, günlüğe dayalı, saatlik motor durum nicelendirmesi ve hedeflenen motor dışı sonuç ölçümlerini kullanarak otomatik enjektör yoluyla uygulanan aralıklı SC apomorfinin kısa vadeli etkisini prospektif olarak değerlendirdik. Bunu yaparak, kronolojik yaştan otomatik bir dışlama kriteri olmaması gerektiği klinik ilkesini genişletiyor ve bu ilkenin sadece sürekli infüzyon için değil, aynı zamanda aralıklı enjeksiyon stratejileri ve rutin klinik uygulamada ölçülen erken motor dışı faydalar için de geçerli olduğunu gösteriyoruz.

Apomorfin, PH yönetiminde etkili bir kurtarıcı tedavidir, ancak bulantı, kusma, sedasyon ve lokal cilt reaksiyonları gibi çeşitli hafif yan etkilerin yanı sıra senkoplu şiddetli hipotansiyon, QTc uzaması ve kardiyak aritmiler gibi ciddi yan etkiler ve nadir durumlarda solunum depresyonu ve ölüm tanımlanmıştır (27,28). Çalışmamızda gözlenen sedasyon, lokal cilt tahrişi ve ortostatik hipotansiyon gibi erken yan etkiler, literatürde tanımlanan bu yaygın profile tutarlıydı ve ciddi yan etkiler gözlenmedi. Çoklu komorbiditesi olan hastalarda, fayda-risk oranına dayalı olarak cihaz destekli bir tedavi olarak tercih edilmelidir.

Sonuçlar cesaret verici olsa da, birkaç sınırlama kabul edilmelidir. Nispeten kısa takip süresi, apomorfinin uzun vadeli etkinliği ve bilişsel sonuçları hakkında kesin sonuçlar çıkarma yeteneğini sınırlamaktadır. Gözlenen MoCA iyileşmesinin bir kısmı, doğrudan farmakolojik bir etkiden ziyade, yeniden test etkilerinden veya iyileştirilmiş motor performansın aracılık ettiği dolaylı faydalardan kaynaklanabilir. Ayrıca, nispeten küçük örneklem büyüklüğü ve hastalık özelliklerindeki heterojenlik, bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, saatlik günlük kayıtları, motor durum nicelendirmesi ve hedeflenen erken bilişsel/duygu durum ölçümlerini kullanarak enjeksiyon yönteminin kısa vadeli etkilerini sistematik olarak değerlendirmiştir. Bulgularımız, yaştan tek başına apomorfin kullanımı için bir dışlama kriteri olarak kullanılmaması gerektiği fikrini destekleyen öncü bir kohort çalışması sağlamakta ve uygun hastaların seçiminde komorbidite profili, başlangıç bilişi/işlevi, otonomik/kardiyak risk ve hasta tercihlerinin çok boyutlu bir değerlendirmesine duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır. Sonuç olarak, aralıklı enjeksiyon stratejisi, motor bulguların ötesinde erken motor dışı sonuçlara katkıda bulunma potansiyeline sahiptir. Bu hipotez, uzun vadeli, yaşa göre tabakalandırılmış, randomize çalışmalarda ve kapsamlı geriatrik değerlendirmelerde doğrulama gerektirir.

Teşekkür: Bu çalışma, Hareket Bozuklukları Kliniği'nde Esra Demir Ünal ve ekibi tarafından yürütülmüştür. Yazar, değerli katkılarından dolayı Hemşire Esra Duman, Hemşire Fatoş Bayrak ve nöropsikolog Zerrin Tekin'e, ayrıca bağımsız araştırmacı ve dış hareket bozuklukları uzmanı Dr. Abdelrahman Tabrizi'ye paha biçilmez desteği için içten teşekkürlerini sunar.

Etik Komite Onayı: Çalışma, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (Onay No: E-2023-71).

Bilgilendirilmiş Onam: Yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki herhangi bir fon kuruluşundan özel bir hibe almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Falup-Pecurariu C, Fanciulli A, Borgohain R, Metta V, Chaudhuri KR. Editorial: new insights in non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2024;15:1433934. [Crossref]
2. Peña-Zelayeta L, Delgado-Minjares KM, Villegas-Rojas MM, León-Arcia K, Santiago-Balmaseda A, Andrade-Guerrero J, et al. Redefining non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Pers Med*. 2025;15:172. [Crossref]
3. Karri M, Ramasamy B, Kalidoss R. Prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease and its impact on quality of life in tertiary care center in India. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23:270-274. [Crossref]
4. Li X, Chen C, Pan T, Zhou X, Sun X, Zhang Z, et al. Trends and hotspots in non-motor symptoms of Parkinson's disease: a 10-year bibliometric analysis. *Front Aging Neurosci*. 2024;16:1335550. [Crossref]
5. Leite Silva ABR, Gonçalves de Oliveira RW, Diógenes GP, de Castro Aguiar MF, Sallem CC, Lima MPP, et al. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's disease: a new clinical state of the art. *Ageing Res Rev*. 2023;84:101834. [Crossref]
6. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. 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. [Crossref]
7. Agbo F, Crass RL, Chiu Y-Y, Chapel S, Galluppi G, Blum D, et al. Population pharmacokinetic analysis of apomorphine sublingual film or subcutaneous apomorphine in healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *Clin Transl Sci*. 2021;14:1464-1475. [Crossref]
8. Lees A, Tolosa E, Stocchi F, Ferreira JJ, Rascol O, Antonini A, et al. Optimizing levodopa therapy, when and how? Perspectives on the importance of delivery and the potential for an early combination approach. *Expert Rev Neurother*. 2023;23:15-24. [Crossref]
9. Carbone F, Djamshidian A. Impulse control disorders in Parkinson's disease: an overview of risk factors, pathogenesis and pharmacological management. *CNS Drugs*. 2024;38:443-457. [Crossref]
10. Fabbri M, Coelho M, Guedes LC, Chendo I, Sousa C, Rosa MM, et al. Response of non-motor symptoms to levodopa in late-stage Parkinson's disease: results of a levodopa challenge test. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;39:37-43. [Crossref]
11. Lees AJ. Dopamine agonists in Parkinson's disease: a look at apomorphine. *Fundam Clin Pharmacol*. 1993;7:121-128. [Crossref]
12. Miyauchi A, Watanabe C, Yamada N, Jimbo EF, Kobayashi M, Ohishi N, et al. Apomorphine is a potent inhibitor of ferroptosis independent of dopaminergic receptors. *Sci Rep*. 2024;14:4820. [Crossref]
13. Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;33 Suppl 1:S13-S21. [Crossref]
14. Yoon SY, Lee SC, Suh JH, Yang SN, Han K, Kim YW. Different risks of early-onset and late-onset Parkinson disease in individuals with mental illness. *NPJ Parkinsons Dis*. 2024;10:17. [Crossref]
15. Schirzini T, Di Lazzaro G, Sancesario GM, Summa S, Petrucci S, Colona VL, et al. Young-onset and late-onset Parkinson's disease exhibit a different profile of fluid biomarkers and clinical features. *Neurobiol Aging*. 2020;90:119-124. [Crossref]
16. Bowron A. Practical considerations in the use of apomorphine injectable. *Neurology*. 2004;62:S32-S36. [Crossref]

17. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's disease: efficacy and safety of current and new formulations. *CNS Drugs*. 2019;33:905–918. [\[Crossref\]](#)
18. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, et al. 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. [\[Crossref\]](#)
19. Castillo-Torres SA, Lees AJ, Merello M. Intermittent apomorphine use for off period rescue in Parkinson's disease: a pragmatic review of over three decades of clinical experience. *Mov Disord Clin Pract*. 2022;10:190–208. [\[Crossref\]](#)
20. Isaacson SH, Espay AJ, Pahwa R, Agarwal P, Shill HA, Hui J, et al. Continuous, subcutaneous apomorphine infusion for Parkinson disease motor fluctuations: results from the phase 3, long-term, open-label United States InfusON study. *J Parkinsons Dis*. 2025;15:361–373. [\[Crossref\]](#)
21. 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;77:450–453. [\[Crossref\]](#)
22. Auffret M, Drapier S, Vérin M. The many faces of apomorphine: lessons from the past and challenges for the future. *Drugs R D*. 2018;18:91–107. [\[Crossref\]](#)
23. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695–699. [\[Crossref\]](#)
24. Rosa-Grilo M, Qamar MA, Evans A, Chaudhuri KR. The efficacy of apomorphine –a non-motor perspective. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;33 Suppl 1:S28–S35. [\[Crossref\]](#)
25. Potel SR, Chondrogiorgi M, Gozzi A, Correia S, Castrioto A, Meoni S, et al. Twenty-five-year experience with apomorphine pump in Parkinson's disease: a real-life long-term retrospective tolerance study. *J Parkinsons Dis*. 2025;15:970–981. [\[Crossref\]](#)
26. Meira B, Degos B, Corsetti E, Doulazmi M, Berthelot E, Virbel-Fleischman C, et al. Long-term effect of apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease: a real-life study. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021;7:50. [\[Crossref\]](#)
27. Sesar Á, Fernández-Pajarín G, Ares B, Rivas MT, Castro A. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease: 10-year experience with 230 patients. *J Neurol*. 2017;264:946–954. [\[Crossref\]](#)
28. Fernández-Pajarín G, Sesar Á, Jiménez Martín I, Ares B, Castro A. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in the early phase of advanced Parkinson's disease: a prospective study of 22 patients. *Clin Park Relat Disord*. 2021;6:100129. [\[Crossref\]](#)