

**DOPAMIINIAGONISTIT JA MAO-B:N ESTÄJÄT
PARKINSONIN TAUDIN VARHAISVAIHEESSA**

Topi Mattila

Syventävien opintojen kirjallinen osuus

Tampereen yliopisto

Lääketieteen laitos

Marraskuu 2009

Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos

MATTILA TOPI: DOPAMIINIAGONISTIT JA MAO-B:N ESTÄJÄT PARKINSONIN TAUDIN VARHAISVAIHEESSA

Kirjallinen työ, 25 s.
Ohjaaja: Professori Tapani Keränen

Marraskuu 2009

Avainsanat: dopamiiniagonisti, levodopa, monoamiinioksidaasi-b:n estäjä, neuroprotektio, Parkinsonin tauti, pitkäaikaiskomplikaatiot

Parkinsonin tauti on etenevä neurologinen sairaus, joka aiheuttaa potilaalle kroonista toimintavajautta loppuelämäksi. Aivojen substantia nigraa tuhoutuu dopamiinihermosoluja, mikä johtaa liikkeiden säätelyjärjestelmään kuuluvan nigrostriataalisen dopamiiniradan häiriintymiseen. Parkinsonin taudin ensioireena on valtaosalla yläraajan toispuoleinen lepovapina, joka myöhemmin leviää myös muihin raajoihin. Lisäksi oirekuvaan saattaa liittyä hypokinesiaa, rigiditeettiä ja asennon muutoksia. Ei-motorisina oireina taudinkuvan edetessä ilmenee mm. kognitiivisia muutoksia, kipuja, depressiota ja autonomisen hermoston toimintahäiriöitä.

Parkinsonin taudin lääkityksessä pyritään vaikuttamaan pääasiassa aivojen dopaminergisen ja kolinergisen hermojärjestelmien epätasapainoon ja ylläpitämään potilaan toimintakykyä mahdollisimman pitkään. Sairaudesta parantavaa tai taudin kulkua pysäyttävää lääkettä ei ole keksitty, vaan lääkehoidolla pyritään vaikuttamaan oireita lievittävästi. Levodopa yhdistettynä dopadekarboksylaasin estäjään on tehokkain Parkinson-oireita lievittävä lääke. Levodopan pitkäaikaiskäyttöön liittyy kuitenkin hankalia komplikaatioita, minkä vuoksi sen käyttöönottoa pyritään lykkäämään niin pitkälle kuin se on kliinisen tilan vuoksi mahdollista. Mikäli potilaan oireet ovat lievät, hän on kognitiivisesti hyväkuntoinen ja Parkinson-potilaaksi nuori (alle 70-vuotias), voidaan varhaisvaiheen lääkehoito aloittaa dopamiiniagonistilla tai monoamiinioksidaasi-B:n (MAO-B) estäjällä.

Tutkimuksen aineisto koostui 185:stä Parkinsonin taudin diagnoosin saaneesta potilaasta, joiden lääkehoito oli aloitettu joko dopamiiniagonistilla tai MAO-B:n estäjällä monoterapiahoitona. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää retrospektiivisesti, kuinka kauan potilaat tulivat toimeen dopamiiniagonistilla tai MAO-B:n estäjällä sekä mitkä tekijät vaikuttivat levodopaan siirtymiseen. Tulosten mukaan dopamiiniagonistin käyttö ensisijaislääkkeenä sekä jäykkyys- tai hitaus-tyyppinen taudinkuva ennustavat nopeampaa siirtymistä levodopan käyttöön.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 PARKINSONIN TAUDIN TAUSTAA	2
2.1 Patofysiologia	2
2.2 Riskitekijät	2
2.3 Esiintyvyys Suomessa	3
2.4 Parkinsonin taudin oireet	3
2.4.1 Motoriset oireet	3
2.4.2 Ei-motoriset oireet	4
2.5 Diagnosointi	7
2.6 Parkinsonin taudin hoito	9
2.6.1 Lääkehoidon periaatteet	9
2.6.2 Lääkehoidon aloitus	9
2.6.3 Antikolinergit	10
2.6.4 Amantadiini	100
2.6.5 MAO-B:n estäjät	11
2.6.6 Dopamiiniagonistit	11
2.6.7 Levodopa	12
2.6.8 COMT:n estäjät	12
2.6.9 Pitkäaikaiskomplikaatiot	12
2.6.10 MAO-B:n estäjien ja dopamiiniagonistien merkitys varhaisvaiheen hoidossa	14
2.7 Ennuste	15
3 POTILASAINEISTO, MENETELMÄT JA TULOKSET	16
3.1 Aineisto	16
3.2 Menetelmät	16
3.3 Tulokset	17
4 POHDINTA	22
LÄHTEET	24

1 JOHDANTO

Parkinsonin tauti on toiseksi yleisin neurodegeneratiivinen sairaus Alzheimerin taudin jälkeen, ja se on tärkeä kroonista toimintavajautta aiheuttava sairaus. Parkinsonin taudissa aivojen substantia nigra (mustatumake) tuhoutuu dopamiinihermosoluja. Tämän takia aivojen liikkeiden säätelyjärjestelmään kuuluva nigrostriataalinen dopamiinirata häiriintyy, mistä aiheutuu taudille tyypilliset motoriset oireet. Motorisina oireina taudissa esiintyy hypokinesiaa, rigiditeettiä, lepovapinaa ja asennon muutoksia. Ei-motorisina oireina taudissa ilmenee mm. kognitiivisia muutoksia, kipuja, depressiota ja autonomisen hermoston toimintahäiriöitä. (1, 2)

Parkinsonin tauti on etenevä neurologinen sairaus, ja sitä sairastavat joutuvat olemaan loppuelämänsä lääkärin seurannassa sekä käyttämään säännöllistä lääkitystä. Minkään lääkkeen ei ole todettu parantavan tautia tai pysäyttävän taudin etenemistä. Parkinsonin taudin tehokkain lääke on levodopa yhdistettynä dopadekarboksylaasin estäjään, jota käytännössä kaikki Parkinson-potilaat joutuvat lopulta käyttämään. Levodopan pitkäaikainen käyttö aiheuttaa kuitenkin hankalia komplikaatioita, minkä takia sen käyttöönottoa pyritään lykkäämään mahdollisimman myöhäiseksi. Ensisijaislääkkeenä voidaan käyttää dopamiiniagonisteja tai monoamiinioksidaasi-B:n (MAO-B) estäjiä, mikäli oireet ovat lievät ja potilas on hyväkuntoinen sekä alle 70-vuotias. Kokeellisissa tutkimuksissa niillä on todettu taudin alkuvaiheessa oireita lievittävää tehoa ja neuroprotektiivista vaikutusta (3, 4, 5).

Tutkimuksessa käytettiin TAYS:ssa hoidettuja Parkinsonin taudin diagnoosin saaneita potilaita. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, kuinka kauan Parkinson-potilaat pärjäisivät monoterapiahoitona aloitetulla dopamiiniagonisti- tai MAO-B:n estäjähoidolla ennen levodopan aloitusta ja mitkä tekijät vaikuttivat hoidon pituuteen.

2 PARKINSONIN TAUDIN TAUSTAA

2.1 Patofysiologia

Aivojen liikkeiden säätelyjärjestelmään kuuluvassa substantia nigraassa (mustatumake) sijaitsevat tyvitumakkeisiin, mm. nucleus caudatus, putamen ja globus pallidus, lähtevien dopaminergisten aksonien solukeskukset, soomat. Nucleus caudatus ja putamen muodostavat striatumin (aivojuovio). Parkinsonin taudissa substantia nigrasta striatumiin kulkeva nigrostriataalinen dopamiinirata häiriintyy, mistä aiheutuvat taudille tyypilliset motoriset oireet. Oireet ilmaantuvat vasta, kun 60–80 % dopamiinihermosoluista on tuhoutunut. Solutuhon mekanismi on tuntematon. Tyvitumakkeissa on dopaminergisen hermotuksen lisäksi myös kolinergisiä hermoratoja. Parkinsonin taudissa dopamiinin puutos johtuu substantia nigran pars compactassa tapahtuvasta dopamiinineuronien soomien tuhoutumisesta. Kolinergiset neuronit säilyvät taudissa dopaminergisiä neuroneita paremmin. Parkinsonin taudin lääkehoidossa pyritään pääsääntöisesti lisäämään dopaminergistä aktiivisuutta tai vähemmässä määrin vähentämään kolineergistä aktiivisuutta. (2)

2.2 Riskitekijät

Pienellä osalla Parkinsonin taudista on perinnöllinen tausta. Eri tutkimusten mukaan noin 10 - 15 %:lla Parkinson-potilaista on Parkinsonin tautia lähisuvussaan. Identtisiä kaksosia tutkiessa on havaittu, että jos toinen kaksosista sairastaa Parkinsonin tautia, toinen kaksonen sairastaa tautia aniharvoin. (6) Tällä hetkellä tunnetaan viiteen eri geeniin liittyvä Parkinsonin tauti. Riskitekijöihin kuuluvat positiivisen perhetaustan lisäksi miessukupuoli (1,5 : 1) (7), pään vammat, altistus torjunta-aineille ja maalaiselämä. Tupakoinnin, kahvin juonnin ja postmenopausaalisten naisten estrogeenikorvaushoidon on puolestaan havaittu suojaavan taudilta (8). Taudin puhjettua tupakoinnilla ei kuitenkaan ole todettu olevan merkittävää neuroprotektiivista vaikutusta eikä myöskään merkitystä taudin kehittymiselle tai kuolleisuudelle (9).

2.3 Esiintyvyys Suomessa

Tutkimusten mukaan Parkinsonin taudin esiintyvyys Suomessa on 160 potilasta 100 000 asukasta kohden, eli koko Suomessa olisi täten noin 8 000 potilasta. Koska tutkimus ei kuitenkaan aina tavoita kaikkia sairastuneita, voidaan Suomessa arvioida olevan noin 10 000 Parkinson-potilasta. (6) Tauti alkaa tavallisimmin 50–70-vuotiaalla, keskimäärin 62-vuotiaalla. Sairastumisriski kohoaa 50. ikävuoden jälkeen, ja yli 70-vuotiaista noin 1 % sairastaa Parkinsonin tautia (10). Alle 30-vuotiaana sairastuminen on harvinaista mutta mahdollista (11).

2.4 Parkinsonin taudin oireet

Taudin oireet alkavat yleensä huomaamatta, toispuoleisesti ja hitaasti edeten. 70 % potilaista ilmoittaa ensioireekseen lepovapinan, 30 % liikkeiden hitauden ja jäykkyyden (6).

2.4.1 Motoriset oireet

Lepovapina on taajuudeltaan 4 - 6 Hz ja usein laaja-amplitudista. Yleensä se alkaa toispuoleisena yläraajasta ja leviää myöhemmin alaraajaan ja toiselle puolelle kehoa. Klassinen "pillerinpyörittäjä-vapina" tapahtuu etusormen ja peukalon välillä kyynärvarren tehdessä samanaikaisesti pientä supinaatio-pronaatio-liikettä. (8) Lepovapina vähenee tai häviää tahdonalaisen liikkeen aikana mutta palaa jälleen lepoasennossa. Lepovapina voi levitä myös leukaan ja huuliin mutta ei yleensä päähän. Joillakin lepovapinaa ei esiinny lainkaan. Stressi, hermostuminen ja uupumus pahentavat vapinaa. (11)

Rigiditeetti eli poikkijuovaisten lihasten lihasjänteiden kasvu johtuu liikehermoratojen häiriöstä ja se ilmenee tasaisena vastuksena jäsentä passiivisesti liikutettaessa. Extrapiramidaaliradan häiriössä vastavaikuttajalihakset eivät normaaliin tapaan rentoudu vaan jäykistyvät, mistä rigiditeetti aiheutuu. Jäykkyys voi olla tasaista, lyijyputkimaista tai portaittaista, hammasratasmaista. (12) Myös lihasten lepotonus kasvaa. Jäykkyyteen voi liittyä myös lihaskipuja. Potilas ei itse kykene yleensä arvioimaan lihastensa jäykkyyttä. (13)

Hypokinesia koostuu epänormaalin hitaista tai heikoista lihasliikkeistä. Hypokinesia jaetaan akinesiaan (liikkeiden vähyys) ja bradykinesiaan (liikkeiden hitaus).

Hypokinesia haittaa vaikea-asteisena arkielämän rutiineja. Liikkeiden hitaus ja aloittamisen vaikeus sekä hienomotoriikan puute vaikeuttavat huomattavasti esimerkiksi tuolilta ylös nousua, kävelyä, kirjoittamista ja vaatteiden pukemista. Liikkeiden aloittamisen vaikeus ja hitaus johtavat vähentyneisiin spontaaneihin ilmeisiin (hypomimia) ja eleisiin. Puhe muuttuu hiljaiseksi (hypophonia) sekä monotoniseksi ja artikulointi voi olla hankalaa. Täten potilaan puheen ymmärtäminen vaikeutuu. Kävely muuttuu hitaaksi, laahustavaksi ja askelmitta lyhenee töpöttäväksi. Kun potilaalle tulee suorituspaineita kävelemisensä suhteen esimerkiksi liukuportaissa, tietä ylittäessä tai kiirehtiessään vastaamaan puhelimeen sen soidessa, saattaa liikkuminen entisestään vaikeutua. Hänelle saattaa tällöin ilmaantua ns. "liimalattia-ilmiö", jossa liikkeen aloittaminen ei onnistukaan halutulla hetkellä. Jähmettyminen aiheuttaa kaatumisia ja joskus vakaviakin loukkaantumisia. Jähmettyminen kestää korkeintaan muutamia sekunteja, jonka jälkeen liikkuminen on jälleen mahdollista. (11) Myös myötäliikkeet kävellessä vaimenevat ja lopulta häviävät kokonaan (2).

Asennon muutokset johtuvat asentoon liittyvien heijasteiden heikkenemisestä. Asento muuttuu etukumaraksi, potilas liikkuu hitaasti, kävely on lyhytaskelista ja se saattaa vaikuttaa kiirehtimiseltä, kun jalat yrittävät pysyä kehon painopisteen mukana. (11)

Asennon hallitsemisen vaikeus ja tasapaino heikkenevät taudin edetessä, mikä johtaa myös kaatumisiin ja jopa hengenvaarallisiin loukkaantumisiin (8). Noin puolet potilaista kaatuu useammin kuin kerran vuodessa. Kaatumisen pelko heikentää entisestään asennon ja kävelyn säätelyrefleksejä, pahentaa kömpelyyttä ja lisää uusien kaatumisten vaaraa. (10)

Osalla potilaista esiintyy lisäksi dystoniaa, lihasten pitkäkestoisia kouristustiloja. Niitä esiintyy tavallisimmin jaloissa, ja ne voivat joskus aiheuttaa kipua. Dystoniaa voi esiintyä myös joidenkin Parkinson-lääkkeiden haittavaikutuksena. (8)

2.4.2 Ei-motoriset oireet

Ei-motorisia muutoksia on myös lukuisia ja niitä saattaa ilmaantua jo ennen motorisia oireita (8). Dopamiinin lisäksi Parkinsonin taudissa häiriintyy myös mm. serotoniinin,

noradrenaliinin ja asetyylikoliinin aineenvaihdunta, mikä aiheuttanee potilaille myös neuropsykiatrisia oireita (14). Persoonallisuuden muuttuessa ja kognitiivisen tason heikentyessä puolisosta tai avustajasta tulee entistä tärkeämpi osa arkipäivän rutiineja (11). Kognitiivisia häiriöitä esiintyy jopa 80 %:lla Parkinson-potilaista mutta yleensä ne ilmaantuvat vasta vuosia taudin puhkeamisen jälkeen (13). Passiivisuus ja motivaation puute johtavat sosiaalisen toiminnan vähentymiseen, minkä seurauksena potilas viettää entistä enemmän aikaa kotona inaktiivisena, paikallaan istuen. Potilasta tulisikin kannustaa liikkumaan ja pitämään yllä sosiaalisia suhteitaan, jotta fyysinen suorituskyky säilyisi mahdollisimman hyvänä ja mieli pysyisi virkeänä. (11)

Dementian ilmaantuvuus voi Parkinsonin tautia sairastavilla olla jopa kuusi kertaa suurempi kuin ikäisillään verrokeilla (8). Norjalaistutkimuksessa havaittiin 12 vuoden seurantajakson aikana 60 %:lle Parkinson-potilaista kehittyvän dementia (15). Dementia ei ole kuitenkaan Parkinsonin taudin tyyppioire. Taudin puhkeaminen nuorella iällä, jäykkyystyypinen taudinkuva, depressiot, jatkuvat hallusinaatiot ja pitkälle edennyttä Parkinsonin tauti ovat tyypillisiä dementiaan sairastuneilla (8). Muistivaikeudet eivät ole Alzheimerin taudille tyypillisiä muistiin painamisen vaikeuksia vaan enemmänkin muistista palauttamisen hankaluuksia. Kysyttäessä oikea vastaus saattaa löytyä, kunhan potilaalle annetaan tarpeeksi aikaa palauttaa asia mieleen ja vastata. (10) 15–20 % Parkinson-potilaista sairastaa vakavaa dementiaa. He ovat usein iäkkäitä ja heille on kehittynyt myös Alzheimerin tauti tai Lewyn kappale tauti. (11)

Noin puolet Parkinsonin tautia sairastavista sairastaa eriasteista depressiota jossain taudin vaiheessa. Vakava masennustila on noin 10 %:lla potilaista. (14) Depressiota voi olla hankala diagnosoida muiden oireiden takia. Masennuksen diagnosointi sen varhaisessa vaiheessa on kuitenkin tärkeää, koska se saattaa pahentaa Parkinson-oireita ja aiheuttaa esimerkiksi unihäiriöitä. Depressio voi johtua myös jostain käytettävästä lääkkeestä. On osoitettu, että masennus kuuluu osana Parkinsonin taudinkuvaan, eikä se ole potilaan reaktio kyvyttömyydelleen tehdä asioita, joihin aiemmin pystyi. (8) Tämä johtuu siitä, että dopamiini vaikuttaa aivoissa motoristen funktioiden lisäksi myös emootioihin ja täten sen puute saattaa johtaa masennukseen (16). Yhdysvaltalaisessa aineistossa 26 % Parkinson-potilaista käytti masennuslääkkeitä, ja tutkimukset viittaavat, että masennuslääkityksestä on todennäköisesti hyötyä näille potilaille (10).

Tuskaisuusoireista kärsii arvioiden mukaan noin 40 % Parkinson-potilaista (17), ja sitä esiintyy usein samanaikaisesti masennuksen kanssa. Tuskaisuus voi pahentaa taudin motorisia oireita ja aiheuttaa hengenahdistusta, huimausta ja unihäiriöitä. Oireita hoidetaan lääkemuutoksin ja tarvittaessa ahdistuslääkkeillä. (10)

Autonomisen hermoston toimintahäiriöt ovat yleisiä ja ilmenevät monin eri tavoin. Ortostaattista hypotensiota esiintyy osalla potilaista jo sairauden alkuvaiheissa, ja siihen saattaa liittyä kaatumistaipumusta. Kaikki Parkinsonin taudin lääkkeet voivat altistaa asentohypotensiolle. Potilailla voi esiintyä myös ummetusta, johon ei kuitenkaan Parkinson-lääkkeistä ole apua. Virtsaamisoireet ovat myös potilailla tavallisia. Ne ilmenevät virtsaamisen alkamisen vaikeutena ja virtsaamispakkona. Näyttö Parkinson-lääkkeiden tehosta virtsaamisvaikeuksissa on niukkaa. Seksuaalisuuden häiriöt johtuvat sairauden tunteesta ja suorituskyvyttömyydestä ja sen tunteesta. Kanssakäymiset partnerin kanssa kannattaakin hoitaa hyvän lääkevasteen aikana. Myös erektiohäiriöihin saa lääkityksestä usein avun. Haittapuolena, erityisesti dopamiiniagonisteilla, lääkkeiden käyttöön saattaa liittyä hyperseksuaalisuutta, jota esiintyy molemmilla sukupuolilla. (8, 10, 13) Talirauhasten lisääntyntä erityistä ja siitä johtuvaa ihon rasvoittumista esiintyy toisilla. Tätä voidaan kontrolloida ihon hyvällä hygienialla (11).

Nielemisvaikeudet (dysfagia) voivat olla varsin ongelmallisia. Dysfagiaan liittyy ruokatorven peristaltiikan häviäminen ja joskus ruokatorven spasmit. Potilas kykenee usein nielemään, jos häntä käsketään tai hän sen itse tiedostaa esimerkiksi syödessään, mutta spontaanit nielemisrefleksit heikkenevät (11). Spontaanien nielemisrefleksien heiketessä ilmenee syljen valumista, jota voidaan vähentää antikolinergisillä lääkkeillä. Ruokailua suositellaankin hyvän lääkevasteen aikana, vaikka Parkinson-lääkkeet eivät varsinaisesti nielemisvaikeuksiin autakaan. (10, 13) Nielemisvaikeudet usein kasvavat taudin edetessä, mikä saattaa aiheuttaa tukehtumis- ja aspiraatiovaaran. Pneumonia on Parkinson-potilailla kaksi kertaa yleisempi kuolinsyy kuin verrokeilla. (18)

Unihäiriöt ovat yleisiä. Niitä aiheuttavat sairauteen liittyvät lihaskouristukset ja nykäykset, levottomat jalat oireisto, asennon muuttamisen vaikeudet, oireiden paheneminen lääkewaikutuksen vähetessä, uniapnea, yölliset hallusinaatiot, tihentynyt virtsaamistarve, REM- tai non-REM -unen häiriöt, tuskaisuus ja masennus. Henkinen stressi lisää univaikeuksia. (10, 13)

Hallusinaatiot eli harhat ovat Parkinson-potilailla yleensä näköharhoja. Harhojen alkaessa potilas usein tiedostaa näkemänsä harhaksi, mutta taudin edetessä ja harhojen lisääntyessä harhanäkyjen lisäksi voi ilmaantua harhaluuloja. Potilas voi kuvitella esimerkiksi, että häntä vainotaan tai että puoliso on uskoton (13). Arvioiden mukaan aistiharhoja esiintyy noin neljäsosalla tautia sairastavista jossain sairauden vaiheessa. Harhoja ja psykoottisuutta esiintyy selvästi enemmän henkilöillä, joilla muisti ja älyllinen toiminta on heikentynyt. Myös korkea ikä lisää hallusinaatioiden esiintymisen todennäköisyyttä. Oireistoa voidaan lieventää muuttamalla potilaan lääkitystä (10).

Käyttäytymishäiriöitä saattaa esiintyä tiettyjä lääkkeitä, erityisesti dopamiiniagonisteja, käytettäessä (1). Näitä ovat mm. pelihimo, ostoshimo, hyperseksuaalisuus, ylensyöminen, pakonomainen harrastustoiminta tai pakonomainen lääkkeiden liikakäyttö (8).

Kipuja esiintyy noin puolella Parkinson-potilaista. Joillakin potilailla kivut voivat alkaa jo ennen muita taudin oireita, mutta yleensä ne ilmaantuvat taudin myöhäisemmässä vaiheessa. Yleisimmin kivut liittyvät lisääntyneeseen lihasjäykkyyteen tai lihaskrampeihin niskassa, selässä tai jaloissa. Kipuja pyritään hoitamaan lääkitysmuutoksien avulla. (13)

2.5 Diagnosointi

Diagnoosi perustuu neurologin tekemään kliiniseen neurologiseen tutkimukseen, jossa on osoitettavissa vähintään kaksi taudin keskeisistä oireista ja toisaalta suljettavissa pois epätyypilliset löydökset. United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bankin kriteereillä (taulukko 1) saavutetaan ilmeisesti 90 %:n diagnostinen tarkkuus. Aivojen kuvantamismenetelmiä (SPECT, PET) voidaan käyttää parkinsonismia aiheuttavien tilojen erotusdiagnoosissa, mutta Parkinsonin taudin diagnoosia ei voida tehdä pelkästään kuvantamistutkimuksen avulla. (10)

Taulukko 1. Parkinsonin taudin diagnostiset kriteerit (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria). Lähde: Käypä hoito -suositus (10).

Vaihe 1. Parkinson-oireyhtymän diagnoosi

- Hypokinesia (hidastunut liikkeen aloittaminen ja etenevä toistuvien liikesuoritusten hidastuminen ja laajuuden vähentyminen)
- Ainakin yksi seuraavista:
 - rigiditeetti eli lihasjäykkyys
 - 4–6 Hz:n lepovapina
 - tasapainon epävakaus (jota ei aiheuta visuaalinen, vestibulaarinen, pikkuaivoperäinen tai proprioseptiivinen häiriö).

Vaihe 2. Poissulkukriteerit

- Toistuviin aivoinfarkteihin liittyvä portaittain etenevä parkinsonismi.
- Aikaisempia toistuvia aivovammoja.
- Sairastettu aivotulehdus.
- Okulogyyriset kriisit.
- Neuroleptihoito oireiden alkaessa.
- Pitkäkestoinen remissio Parkinson-oireissa.
- Täysin unilateraaliset oireet vielä kolmen vuoden kuluttua.
- Useampi kuin yksi parkinsonismitapaus suvussa.
- Supranukleaarinen katsepareesi.
- Pikkuaivoperäiset oireet.
- Aikainen ja vaikea autonominen häiriö.
- Aikainen ja vaikea dementia.
- Positiivinen Babinskin heijaste.
- Aivokasvain tai hydrokefalia aivojen kuvantamistutkimuksissa.
- Puuttuva vaste riittävän suuriannoksiselle levodopahoidolle.

Vaihe 3. Parkinsonin taudin diagnoosia tukevia piirteitä

- Toispuolinen alkuoire.
- Lepovapinaa todettavissa.
- Etenevä sairaus.
- Pysyvä asymmetrisyys oireissa.
- Hyvä vaste levodopahoidolle.
- Levodopahoidon aikana ilmaantuvat dyskinesiat.
- Levodopavasteen säilyminen yli 5 vuotta.
- Sairauden kesto yli 10 vuotta.

2.6 Parkinsonin taudin hoito

2.6.1 Lääkehoidon periaatteet

Parkinsonin tautia sairastavat joutuvat käyttämään loppuelämänsä kestävästä säännöllistä lääkitystä. He tarvitsevat myös jatkuvaa lääkärin seuranta. Minkään lääkkeen ei ole todettu parantavan tai estävän varmasti Parkinsonin taudin etenemistä. Useilla lääkkeillä voidaan kuitenkin lievittää tehokkaasti taudin oireita. Lääkitystä ei tarvitse aloittaa heti taudin diagnoosin toteamisen jälkeen, vaan sitä voidaan lykätä, kunnes taudista alkaa olla toiminnallista haittaa potilaalle. Lääkehoidolla pyritään tasapainottamaan Parkinsonin taudissa muodostuvaa aivojen dopaminergisen ja kolinergisen hermojärjestelmän epätasapainoa ja ylläpitämään potilaan toimintakykyä mahdollisimman hyvänä mahdollisimman pitkään. Lääkehoito kohdistuu siis sekä kolinergiseen että dopaminergiseen hermojärjestelmään. Hoidolla pyritään alusta alkaen mahdollisimman tasaiseen ja jatkuvaan dopaminergiseen stimulaatioon. Täysin oireettomaan tilaan ei kuitenkaan pyritä, mikä on pitkällä tähtämellä potilaalle eduksi. (1, 2)

Lääkitys ja siihen tehtävät muutokset ovat aina yksilöllisiä. Niihin vaikuttavat muun muassa potilaan oireet, ikä, ammatti, harrastukset sekä muut sairaudet ja lääkkeet. Lääkitys aloitetaan aina hitaasti annosta nostaen ja sitä joudutaan vahvistamaan asteittain ajan myötä taudin edetessä. Levodopahoidon aloitus kannattaa siirtää niin myöhäiseksi kuin se kliinisen tilan kannalta on mahdollista, jotta hankalilta pitkäaikaiskomplikaatioilta vältyttäisiin. (10) Pitkäaikaisen hoitovasteen kannalta on parempi hoidon alkuvaiheessa sietää jossain määrin Parkinson-oireita kuin pyrkiä täysin oireettomaan tilaan ja kärsiä muutaman vuoden kuluttua levodopan aiheuttamista pitkäaikaiskomplikaatioista (2). Lääkityksiin saattaa liittyä sivuvaikutuksia, jotka voivat olla hankalia (1). Omaehtoisella liikunnalla ja fysioterapialla voidaan lisätä potilaan liikkuvuutta ja selviytymistä arjen askareista (2).

2.6.2 Lääkehoidon aloitus

Ennen lääkehoidon aloittamista diagnoosi tulee varmistaa mielellään liikehäiriösairauksiin perehtyneen neurologin toimesta. Yleisen käytännön mukaan lääkehoito aloitetaan vasta, kun taudin oireista on potilaalle merkittävää haittaa työssä,

jokapäiväisessä elämässä tai sosiaalisessa kanssakäymisessä ja kun potilas näin itse haluaa (1, 10). Toisaalta on myös käyty keskustelua ja tehty tutkimusta kannattaisiko lääkehoito aloittaa heti diagnoosin jälkeen (19, 20).

Aloituspäätöksen valintaan vaikuttavat lääkkeen ja potilaan ominaisuudet sekä vaikutus hoidon pitkäaikaistulokseen. Lääkkeen valintaan ja aloitusajankohtaan vaikuttaa myös se, halutaanko lääkkeellä hidastaa taudinkulkua vai vähentää oireita. Jos sairauden aiheuttama haitta on arvioitu lieväksi, voidaan hoito aloittaa MAO-B:n estäjällä (selegiliini tai rasagiliini). Sairauden edetessä MAO-B:n estäjä voidaan vaihtaa dopamiiniagonistiin tai dopamiiniagonisti voidaan kombinoida MAO-B:n estäjän rinnalle. Jos potilaan kognitiivinen suoriutuminen on hyvällä tasolla ja ikä Parkinson-potilaaksi vielä matala (alle 70-vuotias), voidaan hoito aloittaa sairauden aiheuttaman haitan kasvaessa myös suoraan dopamiiniagonistilla. Iäkkäillä sekä kognitiivisesti heikentyneillä potilailla hoito aloitetaan suoraan levodopalla haitan lisääntyneenä arkielämää haittaavaksi. Levodopahoito aloitetaan suoraan myös potilailla, iästä riippumatta, joilla sairaus on edennyt vaikeaan haittaan diagnosointivaiheessa. Monisairaan ja runsasta lääkitystä käyttävän potilaan hoito tulee aloittaa suoraan levodopalla. Monisairaiden potilaiden lääkeaineiden yhteisvaikutukset tulee myös huomioida. Lopulta kaikki potilaat tarvitsevat levodopahoitoa. (1)

2.6.3 Antikolinergit

Antikolinergiset lääkkeet (Suomessa biperideeni) vähentävät kolinergisen hermojärjestelmän toimintaa aivojen liikekeskuksissa. Näillä lääkkeillä on ilmeisesti vähäinen oireita lievittävä vaikutus ja niitä voidaan käyttää taudin varhaisvaiheessa, koska ne tehoavat parhaiten vapinaan, joka on useimmiten Parkinsonin taudin ensioire. (10) Antikolinergisillä lääkkeillä ei ole kuitenkaan todettu olevan suotuisia vaikutuksia Parkinsonin taudin pitkäaikaishoidossa. Lääkkeet ovat halpoja, mutta hyödyt ovat mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden melko vähäiset. (1)

2.6.4 Amantadiini

Amantadiini lisää dopamiinin erittymistä hermopäätteistä ja vaikuttaa sen lisäksi antikolinergisesti (11). Amantadiinilla on yksin tai lisälääkkeenä ilmeisesti lievä oireita lievittävä teho ja sitä on mahdollista käyttää Parkinsonin taudin varhaisvaiheen

hoidossa. Sen haittavaikutukset ovat vähäisiä mutta teho on kuitenkin usein riittämätön tai lyhytaikainen. (10)

2.6.5 MAO-B:n estäjät

Monoamiinioksidaasi-B:n estäjät (selegiliini tai rasagiliini) estävät aivoissa dopamiinia hajottavan MAO-B-entsyymin toimintaa lisäten dopamiinin määrää ja sen vaikutusta. MAO-B:n estäjät stimuloivat myös dopamiinin vapautumista ja estävät sen varastoitumista takaisin hermopäätteisiin. (21) MAO-B:n estäjät soveltuvat varhaisvaiheen lääkehoidoksi, kun taudin aiheuttama haitta on lievä. Haittavaikutuksia on vähän mutta niiden oireita lievittävä teho on osoitettu melko vähäiseksi ja kesto rajalliseksi. (10) On todettu, että selegiliinillä voidaan lykätä levodopan aloitusajankohtaa neljästä yhteentoista kuukautta (22, 23). Rasagiliinista ei vastaavaa tutkimusnäyttöä ole. Levodopan ja selegiliinin yhdistelmähoidossa voidaan levodopannos pitää pienempänä saman tehon saavuttamiseksi (10, 24).

2.6.6 Dopamiiniagonistit

Dopamiiniagonistit (bromokriptiini, kabergoliini, pergolidi, pramipeksoli ja ropiniroli) vaikuttavat dopamiinin kaltaisesti, aivojen postsynaptisia dopamiinireseptoreita stimuloiden (2). Dopamiiniagonistien teho on levodopaa heikompi, mutta niiden on osoitettu lievittävän varhaisvaiheen potilaiden oireita (8). Levodopan aiheuttamien motoristen komplikaatioiden syntyä voidaan lykätä käytettäessä dopamiiniagonisteja ensisijaislääkkeenä. Dopamiiniagonistien vaikutusaika on pidemmän puoliintumisaikansa takia levodopaa pidempi, mutta teho on kestoaltaan rajallinen. Yhdistämällä dopamiiniagonisti levodopan kanssa saadaan levodopan annoskoot pidettyä pienempinä saman tehon saavuttamiseksi. Dopamiiniagonistit vaikuttavat myös taudin myöhäisvaiheessa levodopan tehon jo heikennyttyä. Vaikka dopamiinihermosoluja on tuhoutunut jo merkittävästi, säilyvät striatumin dopamiinireseptorit silti toimintakykyisinä ja dopamiiniagonistit tehoavat edelleen. (11) Dopamiiniagonistit aiheuttavat levodopaa useammin sivuvaikutuksia, kuten uneliaisuutta, ummetusta, hallusinaatioita ja psykoottisia oireita mutta komplikaatioita ilmaantuu pitkäaikaishoidossa puolestaan vähemmän (25). Dopamiiniagonistit sopivatkin hyvin nuorempien (alle 70-vuotiaiden) potilaiden hoitoon, joilla haittavaikutuksia ilmenee harvemmin (10).

2.6.7 Levodopa

Levodopa korvaa aivojen dopamiinivajetta ja yhdistettynä dopadekarboksylaasin estäjään (benseratsidi tai karbidopa) se on tehokkain Parkinsonin taudin oireita lievittävästä lääkkeistä. Levodopa on dopamiinin esiaste, joka kykenee läpäisemään veri-aivoesteen ja muuttuu aivojen dopaminergisissä neuroneissa dopamiiniksi. Levodopalla saadaan hyvä ja nopea oireita lievittävä vaste mutta haittavaikutuksina pitkäaikaishoidossa (yleensä 3 - 5 vuoden kuluttua) on suuri riski motoristen komplikaatioiden sekä psyykkisten oireiden ilmaantumiselle. (10) Koska motorisia komplikaatioita esiintyy erityisesti nuoremmilla potilailla, on iäkkäämmillä potilailla perusteltua aloittaa lääkehoito suoraan levodopalla. Korkean iän lisäksi myös monisairaille ja kognitiivisesti oireileville potilailla hoito suositellaan aloitettavaksi levodopalla. (11) Levodopasta on markkinoilla myös depotvalmiste, joka on yhtä tehokas kuin standardivalmiste (10). Muutaman vuoden levodopahoidon jälkeen Parkinsonin taudin oireet alkavat lisääntyä lääkkeen hoitovasteen heikentyessä (21).

2.6.8 COMT:n estäjät

Katekoli-O-metyylitransferaasi-entsyymi (COMT) hajottaa levodopaa ja vähentää levodopan pitoisuutta aivoissa. COMT:n estäjät (entakaponi ja tolkaponi) estävät levodopan ennen aikaista hajoamista ja lisäävät levodopan tehoa ja vaikutusaikaa. Entakaponi toimii aivojen ulkopuolella, tolkaponi puolestaan tunkeutuu veri-aivoesteen läpi ja vaikuttaa myös aivojen COMT-entsyymiin. Tolkaponi on toistaiseksi myyntikiellossa EU:n alueella, koska sen on todettu aiheuttavan maksavaurioita. COMT:n estäjää käytetään yhdessä levodopan kanssa, ja se on tehokas lisälääke levodopan tehon ja vaikutusajan hiipussa taudin myöhäisvaiheessa. Erillisen entakaponitabletin lisäksi markkinoilla on valmiste, jossa levodopa, karbidopa ja entakaponi ovat samassa tabletissa. (2) Entakaponi on hyvin siedetty lääke ja hyvä lisä levodopahoitoon pitkälle edenneen Parkinsonin taudin pitkäaikaishoidossa (26).

2.6.9 Pitkäaikaiskomplikaatiot

Käytännössä kaikki potilaat joutuvat, alkuvaiheen lääkevalinnoista riippumatta, lopulta siirtymään levodopahoitoon taudin kehittyessä ja muiden lääkkeiden tehon ja vaikutusajan keston vähennyttyä. Optimaalisella alkuvaiheen lääkityksellä pärjätään

usein ilman suuria muutoksia jopa muutamia vuosia. Hoitovasteen heikkenemisen merkkeinä ovat lääkeannoksen tehon ja keston heikkeneminen, Parkinson-oireiden ilmaantuminen yöllä, unen oireita lievittävän vaikutuksen poistuminen sekä oireiden korostuminen fyysisessä ja psyykkisessä rasituksessa. Hoitoa tulee tehostaa lääkeannosta lisäämällä ja käyttämällä dopaminergisten lääkkeiden yhdistelmiä. (10, 27)

Levodopan käyttöön liittyy suuri pitkäaikaiskomplikaatioiden riski.

Pitkäaikaiskomplikaatioita ovat lähinnä lääkeannoksen vaikutuksen lyhenemiset, dyskinesiat (liikehäiriöt) ja psyykkiset oireet. Motorisia komplikaatioita kehittyy 20–50 %:lle levodopalla hoidetuista viiden vuoden aikana ja 50–90 %:lle kymmenen vuoden kuluessa. Riskiä lisäävät nuorella iällä aloitettu levodopahoito, suuret annokset ja pitkä käyttöaika. (10)

Annosvasteen hiipumisella eli ”wearing off” ilmiöllä tarkoitetaan Parkinson-oireiden ilmaantumista ennen seuraavan annoksen ottoa (10). Levodopan vaikutusaika on tällöin laskenut yleensä alle neljään tuntiin, mikä johtuu dopamiinin varastointikyvyn heikkenemisestä (2). Potilaan toimintakykyä pyritään tasapainottamaan lyhentämällä annosvälejä ja pienentämällä annoskokoa (27) tai käyttämällä levodopan lisäksi dopamiiniagonistia tai COMT:n estäjää (10). Näillä saadaan pidennettyä lääkevasteen ”on”-aikaa ja lyhennettyä ”off”-aikaa (10). Selegiliini saattaa olla tehokas motoristen komplikaatioiden hoidossa (10), mutta lääkehoidon aloittaminen selegiliinillä taudin alkuvaiheessa ei ehkäise levodopan aiheuttamia motorisia komplikaatioita (28). Motoriset ”off”-tilat voivat olla yhteydessä mielialaan (ahdistuneisuus, masennus ja huonovointisuus) ja sensorisiin oireisiin (kipu) (11).

Dyskinesiat liittyvät tyypillisesti dopaminergiseen lääkitykseen. Niiden arvellaan johtuvan dopamiinireseptorien herkistymisestä levodopan tuottamalle dopamiinille. Oireet ovat aluksi lieviä eikä potilas niitä itse huomaa, mutta taudin edetessä niistä voi olla suurta haittaa potilaalle. Dyskinesioita on useita eri tyyppisiä, jotka ilmaantuvat lääkkeenottoon nähden eri ajankohtina. (11) Hoitona toimii ensisijaisesti dopaminergisen lääkityksen vähentäminen. Dopamiiniagonisteilla tasataan lääkevaikutusta. (28) Entakaponia voidaan käyttää, jos potilaalla on dyskinesioiden lisäksi myös ”wearing off” oireita. Tällöin levodopan annos voidaan pitää pienenä. Myös amantadiini on ilmeisesti tehokas levodopan aiheuttamien dyskinesioiden hoidossa, osalla potilaista tosin vain lyhytaikaisesti. (10) Dystonia saattaa liittyä itse

tautiin tai olla lääkehoidon komplikaatio (27). Dystoniaa esiintyy tavallisimmin lääkevaikutuksen huipun tai vaikutuksen heikentymisen aikana. Dystoniaa voi esiintyä missä tahansa kehon osassa, mutta tyypillisin paikka on varpaiden tai jalkojen kivuliaat krampit. (10)

Jähmettyminen ilmenee suorituspainetta tuottavien liikesuorituksien aikana ja se ilmenee paikalleen juuttumisena liikettä aloitettaessa. Jähmettymistä voi esiintyä jo taudin alkuvaiheessa, mutta taudin pitkä kesto on riskitekijä sen ilmaantumiselle, kuten myös taudin alkaminen jäykkyyks- ja kävelyhäiriöin. (10, 29) ”On”- ja ”off”-vaiheen jähmettymiset tulee erottaa toisistaan, sillä ”off”-vaiheen jähmettymistä voidaan hoitaa lääkitysmuutoksilla. ”On”-vaiheen jähmettymisen mekanisme ei tunneta, mutta potilas voi vähentää sitä suunnittelemalla liikkeitänsä etukäteen. (11) Kaatumiset liittyvät jähmettymisiin, ja niiden pelko heikentää entisestään asennon ja kävelyn säätelyrefleksejä ja lisää uusien kaatumisten riskiä (10).

2.6.10 MAO-B:n estäjien ja dopamiiniagonistien merkitys varhaisvaiheen hoidossa

MAO-B:n estäjistä selegiliini ei hidasta Parkinsonin taudin etenemistä, mutta sillä on osoitettu olevan lievä oireita lievittävä teho taudin varhaisvaiheen potilailla. Selegiliinillä on levodopaa ”säästävä” vaikutus (30), ja sen avulla voidaankin levodopa lääkityksen aloittamisen tarvetta lykätä varhaisvaiheen potilailla neljästä yhteentoista kuukautta (22, 23). Eläinkokeissa selegiliinillä on osoitettu olevan neuroprotektiivista vaikutusta (3).

Rasagiliini on todettu hyvin siedetyksi ja tehokkaaksi lääkkeeksi monoterapiana Parkinsonin taudin alkuvaiheessa (19, 31, 32). Eläinkokeissa rasagiliinilla on todettu olevan selegiliiniä tehokkaampi neuroprotektiivinen vaikutus, mikä johtuu lääkkeiden metaboliittien eroavaisuuksista (3).

Dopamiiniagonistien on todettu lievittävän varhaisvaiheen potilaiden oireita (8).

Dopamiiniagonistimonoterapialla voidaan lykätä levodopan käyttöönoton tarvetta ja täten lykätä myös levodopan aiheuttamien komplikaatioiden syntymistä (33).

Ropinirolia koskeneessa pitkäaikaistutkimuksessa 16 % potilaista tuli toimeen pelkällä ropinirolilla viiden vuoden kuluttua (34). Pramipeksolia käyttäneistä 47 % pärjäsi kahden vuoden jälkeen pelkällä pramipeksolilla (35) ja 28 % neljän vuoden kuluttua

(36). Pergolidilla pärjäsi 52 % potilaista kolmen vuoden tutkimuksen jälkeen (37). Dopamiiniagonisteja suositellaan käytettävän potilailla, jotka ovat iältään nuoria (alle 70-vuotiaita) ja kognitiivisesti vireitä, koska heillä motoristen komplikaatioiden ilmaantumisen riski on suurin (10). Myös dopamiiniagonisteilla on todettu olevan neuroprotektiivisiä vaikutuksia (4, 5).

2.7 Ennuste

Yksittäisen potilaan kohdalla taudin etenemisnopeutta on vaikea arvioida, mutta taudin alkuvaiheen etenemisnopeudesta saadaan osviittaa taudin kehittymiselle, sillä hitaasti etenevä tauti ei juuri koskaan muutu nopeasti eteneväksi. On myös havaittu, että tautimuoto, jossa vapina on pääoire, etenee hitaammin kuin tautimuoto, jossa hallitsevina oireina ovat liikkeiden hitaus ja jäykkyys. Varsinais-Suomessa 1970-luvun alussa tehdyn tutkimuksen mukaan kaikista Parkinson-potilaista noin puolet oli täysin omatoimisia. 30 % tarvitsi tilapäistä apua ja vain 20 % oli päivittäisissä toiminnoissaan riippuvaisia toisen henkilön avusta. (6)

Yhdysvaltalais tutkimuksen mukaan Parkinsonin tautiin liittyy 2,3-kertainen kuolleisuus verrattuna ikäisiinsä verrokkeihin (38). Parkinsonin tautia sairastavien määrän on ennustettu kaksinkertaistuvan vuodesta 2005 vuoteen 2030 (39).

3 POTILASAINEISTO, MENETELMÄT JA TULOKSET

3.1 Aineisto

Aineisto sisälsi 950 potilaasta, joista 185 potilaalta löytyi tarvittavat tiedot ja he täyttivät tutkimuksen kriteerit. Aineisto koostui vuosina 1.1.1995–31.12.2005 TAYS:n neurologian poliklinikalla tai osastolla hoidetuista potilaista, joille on asetettu Parkinsonin taudin diagnoosi. Tapausten haussa käytettiin Parkinsonin taudin (Morbus Parkinson) diagnoosia G20. Tutkimukseen hyväksyttiin mukaan potilaat, joille oli aloitettu ensimmäisenä lääkehoitona monoterapiana joko dopamiiniagonisti (bromokriptiini, kabergoliini, pergolidi, pramipeksoli tai ropiniroli) tai MAO-B:n estäjä (selegiliini tai rasagiliini). Tiedot haettiin sairaalan potilasrekisteristä, mihin lupa saatiin TAYS:n johtajaylilääkäriltä. Potilaiden seuranta-ajan loppumiseksi merkittiin 31.12.2006.

3.2 Menetelmät

Potilastietorekisteristä kerättiin seuraavat tiedot: tutkittavien syntymäaika, sukupuoli, oireiden alkamispäivämäärä, diagnosointipäivämäärä, johtava oire, aloitettu lääke sekä sen aloitus- ja lopetuspäivämäärä, muut Parkinson-lääkkeet, levodopan aloituspäivämäärä, dopamiiniagonistin mahdollinen kombinoitipäivämäärä MAO-B:n estäjään, MAO-B:n estäjän mahdollinen kombinoitipäivämäärä dopamiiniagonistiin sekä monoterapiahoidon loppumisen syy.

Potilastietorekisteristä saadut tiedot kerättiin Microsoft Excel -taulukkoon, josta ne siirrettiin myöhemmin SPSS-tiedonkäsittelyohjelmaan, jolla tulokset lopulta analysoitiin biostatistikko Tiina Luukkalan avustuksella. Potilaiden yksityisyyden suojaamiseksi tunnisteena toimi juokseva numero, ja näin ollen henkilötiedot säilyivät salassa. Dopamiiniagonisti- tai MAO-B:n estäjähoidon jatkumisen todennäköisyyttä arvioitiin Kaplan-Meier-estimaatiomenetelmän avulla. Eri tekijöiden vaikutuksia hoidon jatkumiseen arvioitiin Cox:n regressiomallilla.

3.3 Tulokset

Aineistossa tarkasteltiin potilaiden ensimmäistä Parkinsonin taudin lääkitystä siihen asti, kun se vaihdettiin tai yhdistettiin levodopaan, lopetettiin tai seuranta-aika päättyi 31.12.2006. Tutkimuksen kriteerit täyttyivät 185 potilaalla, joista naisia oli 81 (44 %) ja miehiä 104 (56 %). Ensioireekseen heistä ilmoitti vapinan 121 (66 %), jäykkyyden tai hitauden 52 (29 %) ja molemmat 12 (6 %) potilasta. Lääkehoidon monoterapiana oli aloittanut MAO-B:n estäjällä 121 (65 %) ja dopamiiniagonistilla 64 (35 %) potilasta, joista yhteensä 109 potilasta (58,9 %) aloitti levodopan käytön seuranta-aikana. Naisista (n = 81) MAO-B:n estäjää käytti 50 tutkittavaa (62 % naisista) ja dopamiiniagonistia 31 tutkittavaa (38 %). Miehistä (n = 104) MAO-B:n estäjää käytti 71 tutkittavaa (68 % miehistä) ja dopamiiniagonistia 33 tutkittavaa (32 %).

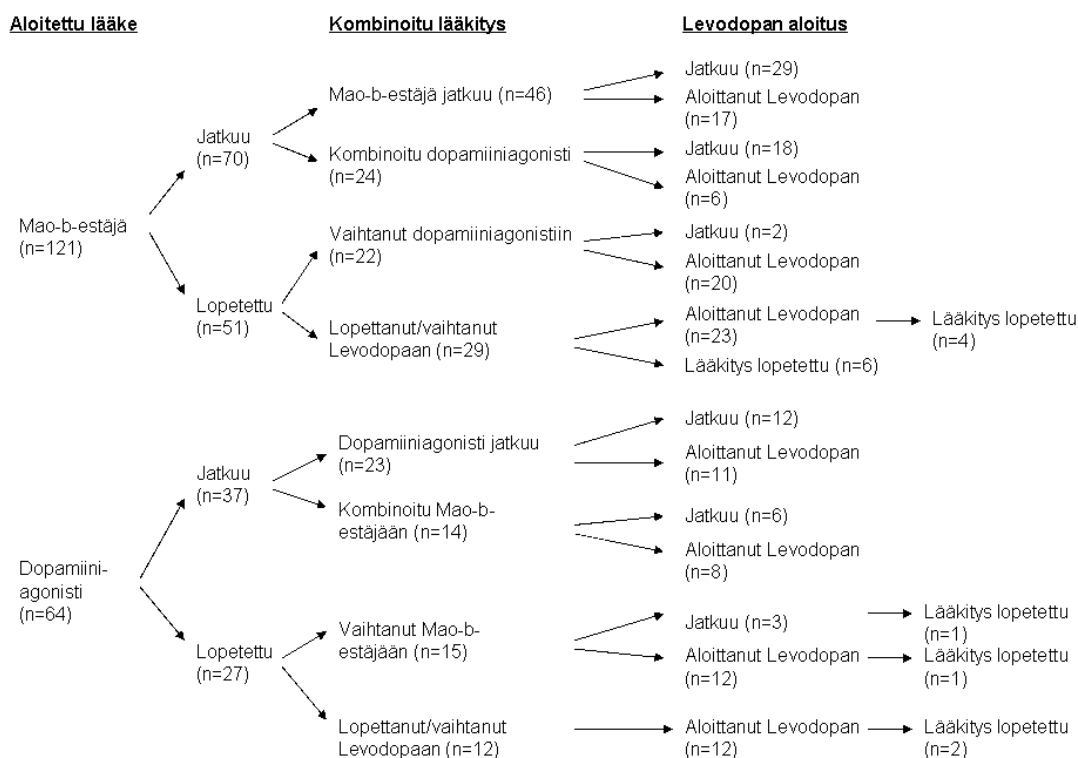
MAO-B:n estäjien lääkkeenkäytön mediaani (md) oli 4,65 vuotta (1 699 päivää) (vaihteluväli 2 – 5 254 pv) ja dopamiiniagonistilla 2,93 vuotta (1 070 päivää) (vaihteluväli 3 – 6 282 pv) (p = 0,239). Sukupuolten välillä ei lääkkeiden käyttöajoissa löytynyt tilastollisesti merkitsevää eroa (p=0,159).

Potilaat, joilla taudinkuva oli alkanut vapinalla, käyttivät aloituslääkettään keskimäärin vähemmän aikaa (md 3,5 vuotta) kuin jäykkyyden- tai hitaus-tyyppisen taudinkuvan omanneet potilaat (md 5,1 vuotta). Toisaalta vapina-tyyppisessä taudinkuvassa lääkityksen aloittamisen ja levodopahoidon aloittamisen välinen ajan md oli 1,63 vuotta (595 päivää) ja jäykkyyden- tai hitaus-tyyppisessä taudissa 1,01 vuotta (367 päivää). Ero ei ole tilastollisesti merkitsevä mutta suuntaa antava (p = 0,059).

Seuranta-ajan kuluessa MAO-B:n estäjällä aloittaneista (n = 121) 24 potilaalle (19,8 %) kombinoitiin monoterapiahoidon rinnalle dopamiiniagonisti, 22 potilaalla (18,2 %) lääkehoito vaihdettiin dopamiiniagonistihoitoon, 29 potilaalla (24,0 %) lääkitys on lopetettu ja 46 potilasta (38,0 %) jatkaa lääkitystä. Dopamiiniagonistilla aloittaneista (n = 64) 14 potilaalle (21,9 %) kombinoitiin monoterapiahoidon rinnalle MAO-B:n estäjä, 15 potilaalla (23,4 %) hoito vaihdettiin MAO-B:n estäjähoitoon, 12 potilaalla (18,8 %) lääkitys lopetettiin ja 23 potilasta (35,9 %) jatkaa lääkitystä.

MAO-B:n estäjällä aloittaneista levodopahoidon aloitti 66 potilasta (54,5 %), dopamiiniagonistilla aloittaneista 43 potilasta (67,2 %) seuranta-aikana.

Dopamiiniagonistilla aloittaneet pyrkivät aloittamaan levodopan MAO-B:n estäjällä aloittaneita todennäköisemmin ($p = 0.096$).



Kuva 1. Lääkkeiden käyttö.

MAO-B:n estäjällä aloittaneista monoterapiahoito loppui lääkehoidon lopettamiseen 10 potilaalla (8,3 %), kombinoitiin tai vaihdettiin dopamiiniagonistiin 37 potilaalla (30,6 %), aloitettiin levodopa 45 potilaalla (37,2 %) ja monoterapia jatkuu seuranta-ajan ulkopuolelle 29 potilaalla (24,0 %). Dopamiiniagonistilla aloittaneista monoterapiahoito loppui lääkehoidon lopettamiseen 4 potilaalla (6,3 %), kombinoitiin tai vaihdettiin MAO-B:n estäjään 16 potilaalla (25,0 %), aloitettiin levodopa 33 potilaalla (51,6 %) ja monoterapia jatkuu seuranta-ajan ulkopuolelle 11 potilaalla (17,2 %).

Oireiden alkamisen ja diagnoosin tekemisen välisen ajan md oli 1,48 vuotta. Oireiden alkamisen ja lääkityksen aloittamisen md oli 1,17 vuotta. Dopamiiniagonistilla aloittaneet (md = 1,38 vuotta) olivat oireilleet hieman MAO-B:n estäjällä aloittaneita (md = 1,08 vuotta) kauemmin ($p = 0,091$). Oireiden alkamisen ja levodopan aloittamisen tai seuranta-ajan loppumisen välinen ajan md koko kohortissa oli 3,04

vuotta, MAO-B:n estäjää käyttäneillä md oli 3,14 vuotta ja dopamiiniagonistia käyttäneillä md oli 2,92 vuotta ($p = 0,076$) (taulukko 2).

Aloituslääkkeen monoterapiahoitoajan md koko tutkittavassa ryhmässä oli 0,55 vuotta (199 päivää). MAO-B:n estäjällä aloittaneilla monoterapiahoidon md oli 0,75 vuotta (273 päivää) ja dopamiiniagonistilla aloittaneilla 0,42 vuotta (152 päivää).

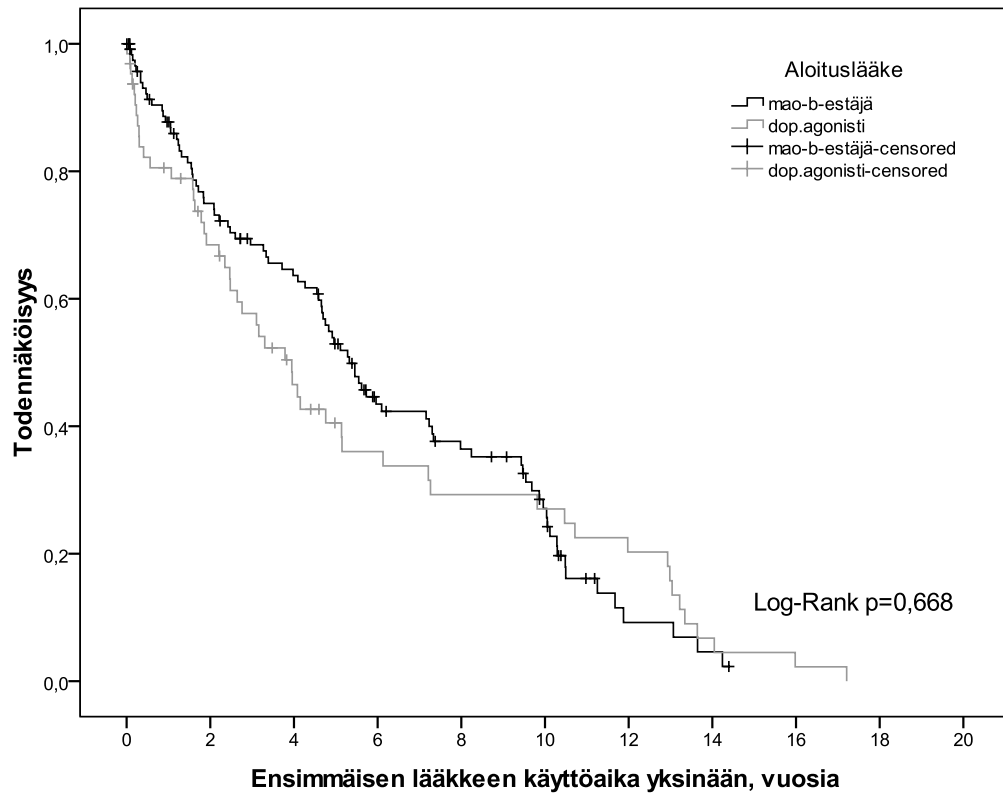
Käyttöaikojen ero on tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,007$).

Aloituslääkkeen käyttöajan mediaani aloituslääkkeen aloituksesta levodopan aloittamiseen oli MAO-B:n estäjällä aloittaneilla 1,83 vuotta ja dopamiiniagonistilla aloittaneilla 0,80 vuotta. Aloituslääkkeeseen oli saatettu kombinoida toisen ryhmän lääke mukaan (taulukko 2).

Potilaiden iän keskiarvo lääkehoitoa aloitettaessa oli 63,1 vuotta (SD 11,4). Naisten keskiarvo oli 65,4 (SD 10,1) ja miesten 62,4 (SD 11,0) vuotta ($p = 0,059$). MAO-B:n estäjällä (ka 62,9 vuotta) sekä dopamiiniagonistilla (ka 63,5 vuotta) aloittaneiden iän keskiarvo oli lähes sama. Potilaiden monoterapiahoitoajan ja iän välinen Spearmanin korrelaatiokerroin sai arvon -0,247, joka on tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,001$).

Cox:n regressiolla selitettiin eri tekijöiden vaikutuksia hoidon jatkumiselle.

Dopamiiniagonistia ensilääkkeenään käyttäneillä oli selvästi suurempi (OR = 1,804 (95%:n CI 1,214-2,680)) todennäköisyys siirtyä levodopaan verrattuna MAO-B:n estäjän käyttäjiin ($p = 0,003$). Potilailta, joilla taudinkuva oli jäykkyys- tai hitaus-tyyppinen, todennäköisyys siirtyä levodopahoitoon oli lähes kaksinkertainen (OR = 1,935 (95%:n CI 1,244-3,010)) kuin vapina-tyyppisessä taudinkuvassa ($p=0,003$). Kaplan-Meierin estimaatiomenetelmällä selitetään ensisijaislääkkeen jatkumisen todennäköisyyttä ennen levodopaan siirtymistä. Aineistossa MAO-B:n käyttäjistä 55 (45,5 %) ja dopamiiniagonistin käyttäjistä 21 (32,8 %) ei ollut aloittanut levodopaa seuranta-ajan loppuun mennessä. Vertailtaessa dopamiiniagonistien ja MAO-B:n estäjien monoterapiahoitoaikoja, ei tilastollisesti merkittävää eroa syntynyt ($p = 0,668$) (kuva 2).



Kuva 2. Kaplan-Meierin välttökäyrä (survival curve) monoterapiahoidoista.

Aloitusaika

	Kaikki (n=185)		MAO-B:n estäjä (n=121)				Dopamiinia gonisti (n=64)			
	Md	Kvartiliväli	Vaihteluväli	Md	Kvartiliväli	Vaihteluväli	Md	Kvartiliväli	Vaihteluväli	p
Naisia		81 (44%)		50		31				
Miehiä		104 (56%)		71		33				
Aika vuosina	Md	Kvartiliväli	Vaihteluväli	Md	Kvartiliväli	Vaihteluväli	Md	Kvartiliväli	Vaihteluväli	p
Oireiden alkamisesta diagnoosin saamiseen	1,48	(1,00-2,49)	(-2,78-15,57))	1,41	(0,98-2,41)	(-2,78-9,02)	1,67	(1,02-2,60)	(0,28-15,57)	0,242
Oireiden alkamisesta lääkityksen aloittamiseen	1,17	(0,84-2,04)	(0,05-10,06)	1,08	(0,70-2,02)	(0,05-9,20)	1,38	(0,90-2,26)	(0,18-10,06)	0,091
Oireiden alkamisesta dopamiinia gonistin tai MAO-B:n estäjän kombineerintai vaihdokseen	2,50 (n=74)	(1,37-4,24)	(0,62-7,48)	2,46 (n=45)	(1,30-4,57)	(0,62-7,18)	2,55 (n=29)	(1,48-4,09)	(0,98-7,48)	0,859
Oireiden alkamisesta levodopan aloittamiseen tai tutkimuksen loppuun, 31.12.2006, asti	3,04	(1,92-6,07)	(0,50-17,59)	3,14	(2,00-6,59)	(0,65-17,59)	2,92	(1,79-4,75)	(0,50-13,09)	0,076
MAO-B:n estäjä ja/tai dopamiinia gonistin käyttö aika aloittamisesta lopetukseen tai tutkimuksen loppuun, 31.12.2006, asti	3,95	(1,25-7,32)	(0-17)	4,65	(1,29-8,11)	(0-14)	2,93	(0,93-5,88)	(0-17)	0,239
MAO-B:n estäjä ja/tai dopamiinia gonistin käyttö aika ennen Levodopan siirtymistä tai 31.12.2006 asti	1,57	(0,43-3,96)	(0,03-14,39)	1,83	(0,57-4,89)	(0,05-14,39)	0,80	(0,26-2,32)	(0,03-10,12)	0,001

Taulukko 2.

4 POHDINTA

Tietämys Parkinsonin taudista on lisääntynyt huomasti viime vuosikymmenien aikana, ja lääkehoidot ovat muuttuneet entistä tehokkaammiksi parantaen Parkinson-potilaiden elämänlaatua ja elinajan odotetta. Lääkehoito on kuitenkin nykyään vain oireita lievittävää, eikä taudin etenemistä merkittävästi hidastavaa tai pysäyttävää lääkettä ole vielä löydetty. Neuroprotektio on kiivaan lääketutkimuksen kohteena. Osalla Parkinson-lääkkeistä on osoitettu olevan lievää neuroprotektiivista vaikutusta (3, 4, 5) mutta tehokkaammille lääkkeille on tarvetta. Vaikka tehokas neuroprotektiivinen lääke löydettäisiinkin, ongelmana on oikean kohderyhmän löytäminen tarpeeksi aikaisessa vaiheessa, jotta lääkkeen potentiaalinen hyöty saataisiin käyttöön.

Parkinsonin taudin diagnoosi perustuu pitkälti potilaan oirekuvaan. Koska oireet alkavat vasta, kun 60 - 80 % dopamiinihermosoluista on tuhoutunut, on diagnoosi auttamatta myöhässä tehokasta neuroprotektiota varten. Aikaista diagnosointia varten tulisi kehittää myös uusi diagnostinen menetelmä ja seulontamenettely riskiryhmille, jotta neuronikatoa sairastavat ihmiset saataisiin tarpeeksi aikaisin hoitoon. Tulevaisuuden hoitomuotoja saattavat olla myös esimerkiksi geeniterapia-, kasvutekijä- tai kantasoluhoidot, joista myös on tehty tutkimuksia. Myös kirurgisilla toimenpiteillä (talamotomia, pallidotomia, aivojen syvien osien sähköstimulaatio ja kudossiirrot) on saatu oireita lievittävää vastetta nuorilla potilailla, joiden tauti on jo pitkälle edennyt. Kirurgisia hoitomuotoja käytetään yhdessä lääkehoidon kanssa.

Tulosten mukaan potilaat pärjäsivät pelkästään MAO-B:n estäjähoidolla monoterapiahoidona keskimäärin noin 9 kuukautta, mikä on ajallisesti samaa luokkaa kuin aiemmissa tutkimuksissa havaitut tulokset (4 - 11 kk) (22, 23). Myös dopamiiniagonisteilla pystytään todistetusti lykkäämään levodopan aloitusajankohtaa (34, 35, 36, 37). Tässä tutkimuksessa potilaat pärjäsivät dopamiiniagonistilla monoterapiahoidona keskimäärin noin 5 kuukautta. Dopamiiniagonistien kohdalla vertailu muihin vastaaviin tutkimuksiin on hankalampaa, koska tässä tutkimuksessa dopamiiniagonisteja ei tarkasteltu erikseen lääkeainekohtaisesti, kuten monissa muissa tutkimuksissa, vaan yhtenä ryhmänä. Tulokset kuitenkin tukevat toisiaan ja osoittavat dopamiiniagonistien hyödyllisyyden ja tarpeellisuuden Parkinsonin taudin alkuvaiheen hoitomuotona.

Lähes kaikki MAO-B:n estäjää käyttäneet tutkittavat käyttivät selegiliiniä. Se on hyvin siedetty lääke, ja haittavaikutukset muiden Parkinson-lääkkeiden kanssa ovat vähäisiä, mikä mahdollistaa sen pitkäaikaisen käytön.

Parkinsonin taudin, jossa vapina on pääoire, on todettu etenevän keskimäärin hitaammin kuin jäykkyys- tai hitaus-tyyppisen taudin (6). Tulokset tukevat tätä havaintoa, sillä tulosten mukaan vapina-potilaat (md 1,63 vuotta) pärjäävät lääkehoidon alettua selvästi pidempään ilman levodopaa verrattuna jäykkyys- tai hitaus-potilaisiin (md 1,01 vuotta).

Miehillä on todettu olevan suurempi riski sairastua Parkinsonin tautiin kuin naisilla (7). Myös omassa aineistossani oli miehiä enemmän (56 %). Aineistossani miesten havaittiin aloittavan lääkehoidon naisia nuoremmalla iällä, mikä viittaa myös aikaisempaan taudin puhkeamiseen miehillä.

Tutkimuksen tuloksista on tarkoitus julkaista kansainvälinen artikkeli, jossa tutkimuksen rahoittajat mainitaan. Kiitokset tutkimusta rahoittaneille Suomen Parkinson-Säätiölle, Pirkanmaan sairaanhoitopiirille sekä Tampereen yliopiston lääketieteen laitokselle.

Lopuksi haluan kiittää syventävien opintojeni ohjaajaa, professori Tapani Kerästä, hyvästä ja asiantuntevasta ohjauksesta. Kiitos myös tilastollisista analyyseistä vastanneelle biostatistikko Tiina Luukkalalle sekä työni toiselle tarkastajalle LT Hanna Kuusistolle.

LÄHTEET

1. Marttila R. Millä lääkkeellä aloitan Parkinsonin taudin hoidon? *Duodecim* 2004;120:587-90
2. Kaakkola S, Marttila R. Liikehäiriöt. Kirjassa Soinila S, Kaste M, Somer H, toim. *Neurologia*. Kustannus Oy Duodecim, 2006, s. 216-24
3. Parkinson Study Group. A Controlled, Randomized, Delayed-Start Study of Rasagiline in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2004;61(4):561-66
4. Sawada H, Ibi M, Kihara T, Urushitani M, Akaike A, Kimura J, Shimohama S. Dopamine D2-type agonists protect mesencephalic neurons from glutamate neurotoxicity: Mechanisms of neuroprotective treatment against oxidative stress. *Ann Neurol* 1998;44(1):110-9
5. Rosin C, Colombo S, Calver AA, Bates TE, Skaper SD. Dopamine D2 and D3 receptor agonists limit oligodendrocyte injury caused by glutamate oxidative stress and oxygen/glucose deprivation. *Glia* 2005;52(4):336-43
6. Marttila R. Parkinsonin taudin mahdolliset syyt. Teoksessa: Rinne UK, Marttila R, Pasila A, toim. *Parkinsonin tauti, oireet, erityisongelmat, hoito, kuntoutus*. Suomen Parkinson-liitto ry. Turku 2000, s. 9-16
7. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(4):637-9
8. DeLong MR, Juncos JL. Parkinson's disease and other extrapyramidal movement disorders. Kirjassa Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17thEd, 2008;ch 366.
9. Alves G, Kurz M, Lie SA, Larsen JP. Cigarette smoking in Parkinson's disease: Influence on disease progression. *Mov Disord* 2004;19(9):1087-92
10. Parkinsonin tauti. Käypä hoito –suositus. *Duodecim* 2006;122(21):2655-6
11. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonism. Kirjassa Rowland LP. *Merritt's Neurology* 11thEd, 2005;ch 115
12. Soinila S, Launes J. Neurologinen tutkimus. Kirjassa Soinila S, Kaste M, Somer H, toim. *Neurologia*. Kustannus Oy Duodecim, 2006, s. 75
13. Lyytinen J, Kaakkola S. Parkinsonin tauti - paljon muutakin kuin motoriikkaa. *Duodecim* 2008;124(24):2807-14
14. Vataja R. Neuropsykiatriset häiriöt. Kirjassa Soinila S, Kaste M, Somer H, toim. *Neurologia*. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim, 2006, s. 616
15. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: A 12-year population study. *Neurol* 2008;70(13):1017-22
16. Isometsä E. Masennushäiriöt. Kirjassa Lönnqvist J, Heikkinen M, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T, toim. *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim, 2008, s. 172-3
17. Vataja R. Parkinsonin taudin neuropsykiatriset oireet. *Lääkäril* 2008;63(9):835-40
18. Beyer MK, Herlofson K, Arslan D, Larsen JP. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001;103(1):7-11
19. Parkinson Study Group (2002) A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO study. *Arch Neurol* 2002;59(12):1937-43

20. Kaakkola S. Pitäisikö Parkinsonin taudin lääkehoito aloittaa aikaisemmin? *Duodecim* 2008;124(9):961-2
21. Scheinin M, Heinonen E. Parkinsonin taudin lääkehoito. Kirjassa Pelkonen O, Ruskoaho H, toim. *Farmakologia ja toksikologia*. Kustannus Oy Duodecim, 2003, s. 620-24
22. MAO-B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:38-44
23. Ives NJ, Stowe RL, Marro J ym. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *Br Med J* 2004;329:593
24. Pålhagen S, Heinonen E, Hägglund J, Kaugesaar T, Mäki-Ikola O, Palm R. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurol* 2006;66(8):1200-6
25. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD006564
26. Keränen T, Tuhkasaari M, Kuusisto H. Long-term retention rate of entacapone in the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008 Apr;15(4):e30
27. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56 s. 1-88
28. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005;20(5):523-39
29. Okuma Y, Yanagisawa N. The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(Suppl 2):426-30
30. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004898
31. Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K. Comprehensive review of rasagiline, a second-generation monoamine oxidase inhibitor, for the treatment of Parkinson's Disease. *Clin Ther* 2007;29(9):1825-49
32. Fernandez HH, Chen JJ. Monoamine Oxidase Inhibitors: Current and Emerging Agents for Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(3):150-68
33. Clarke CE, Guttman M. Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet* 2002;360(9347):1767-9
34. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. The 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1484-91
35. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284(15):1931-8
36. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61(7):1044-53
37. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 2006;21(3):343-53
38. Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality: A prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurol* 2008;70:1423-30
39. Lindsberg P, Tienari P, Leinonen J. *Neurologia*. *Duodecim* 2007;123(9):1031