

EERO PEKKONEN

dosentti, neurologian
erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HYKS Neurokeskus, neurologian
klinikka

JOHANNA EEROLA-RAUTIO

LT, neurologian erikoislääkäri
HYKS Neurokeskus, neurologian
klinikka

RIKU KIVISAARI

dosentti, neurokirurgian
erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HYKS Neurokeskus, neurokirurgian
klinikka

KIRJALLISUUTTA

- 1 KELA. Tilasto lääkekorvausoikeuksista, 2017. www.kela.fi
- 2 Pekkonen E, Atula S, Autere J, Eerola-Rautio J ym. Parkinsonin tauti. Duodecim 2016;132:91–3.
- 3 Kaasinen V, Kärrppä M, Lyytinen J, Ahonen J-P, Pekkonen E. Kajoavat hoidot Parkinsonin taudissa – kenelle ja milloin? Suom Lääkäril 2015;70:1077–80.
- 4 Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL ym. Deep brain stimulation for Parkinson disease. An expert consensus and review of key issues. Arch Neurol 2011;68:165–71.
- 5 Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K ym. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med 2006;358:610–22.
- 6 Odin P, Chaudhuri KR, Slevin JT ym. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. Parkinsonism Rel Disord 2015;21:1133–44.

Kajoavan hoidon mahdollisuudet edenneessä Parkinsonin taudissa

- Parkinsonin taudin edenneessä vaiheessa optimaalinenkaan lääkehoito ei kontrolloi riittävästi motorisia tilanvaihteluja.
- Hoitoon ovat käytettävissä syväaivostimulaatio-, levodopainfuusio- ja apomorfiini-infuusiohoito.
- Ne eivät paranna eivätkä estä taudin etenemistä, vaan tavoitteena on elämänlaadun parantaminen.
- Oikea potilasvalinta ja asianmukainen seuranta varmistavat parhaan tuloksen.

Suomessa on noin 16 000 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta ja määrän ennustetaan kasvavan lähivuosina (1). Lääkehoidon kulmakivenä on levodopa, jolla on paras teko rigiditeettiin, bradykinesiaan ja vapinaan. Pitkäaikaiskäytössä levodopa aiheuttaa huomattavalle osalle potilaista motorisia tilanvaihteluja ja dyskinesioita (2,3).

Kajoaviin hoitoihin voidaan ryhtyä silloin, kun optimaalisella oraalisella lääkehoidolla ei saada tyydyttävää vaikutusta Parkinsonin taudin motorisiin oireisiin. Niitä aloitetaan vuosittain varovaisen arvion mukaan 100–130:lle edennyt Parkinsonin tautia sairastavalle potilaalle. Hoitojen oikea-aikaisuutta ja kriteerejä on käsitelty aiemmin tässä lehdessä (3).

Kajoavia hoitoja on käytössä kolme: syväaivostimulaatio (deep brain stimulation eli DBS) (kuva 1), suolistoon perkutaanisen endoskoopipisen gastrostooman kautta (PEG-J) annettava jatkuva levodopainfuusio (kuva 2) ja ihon alle annettava apomorfiini-infuusio (kuva 3). Infuusiohoidoissa lääkeaine annostellaan ulkoisen

lääkehoidosta huolimatta haittaavia motorisia tilanvaihteluja (wearing-off, off-vaiheet) tai varsinkin levodopan huippupitoisuuksiin liittyviä tahattomia liikkeitä (2). Yleensä tällöin potilaat ottavat levodopaa vähintään viisi kertaa päivässä ja muutkin tavanomaiset lääkevaihtoehdot on kokeiltu (3). Jokaisessa hoitomuodossa potilaalla on oltava yhä edes lyhytkestoinen vaste levodopaan; ainoa poikkeus on lääkeresistentti vapina. Epäselvissä tapauksissa potilaalle on syytä tehdä levodopatesti riippumatta siitä, mitä hoitomuotoa harkitaan (2,4). Kajoavia hoitoja voidaan harkita myös tilanteissa, joissa lääkitystä ei kyetä haittavaikutusten takia lisäämään asianmukaiselle tasolle.

Parkinsonin taudin diagnoosin pitää olla kliinisesti mahdollisimman varma (3). Kajoavia hoitoja harkitaan yleensä yli viiden vuoden seurannan jälkeen. Tällä pyritään varmistamaan, ettei potilaalla ole Parkinson plus -oireyhtymää, jossa tauti etenee aggressiivisesti ja vaste levodopaan hiipuu usein nopeammin kuin Parkinsonin taudissa. Siinä kajoavilla hoidoilla saavutettava hyöty jää yleensä vaatimattomaksi. Seuranta-aika voi olla lyhyempi vaikeassa lääkeresistentissä lepo- tai intontiovapinassa, sillä syväaivostimulaatiolla saadaan niihin yleensä hyvä vaste.

Varhainen, pian motoristen tilanvaihtelujen ilmaantumisen jälkeen aloitettu syväaivostimulaatiohoito on osoitettu paremmaksi kuin optimaalinen lääkehoito (5). Samaa käytäntöä voidaan suositella infuusio-hoidoissakin, vaikka vastaavia tutkimustuloksia ei ole.

Potilaalle on hyvä kertoa, ettei mikään hoitomuoto paranna eikä estä taudin etenemistä. Kajoavien hoitojen tarkoituksena on elämänlaadun parantaminen. Lisäksi potilaan on

Kajoavien hoitojen tarkoituksena on elämänlaadun parantaminen.

pumpun avulla. Syväaivostimulaatioissa elektrodit, johdot ja generaattori ovat ihon alla, ja optimisäädöillä potilas ei tarvitse päivittäisiä toimenpiteitä, toisin kuin pumppuhoidoissa.

Yleiset valintakriteerit

Kajoavat hoidot voidaan ottaa käyttöön silloin, kun potilaalle on ilmaantunut optimaalisesta

- 7 Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P ym. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896–908.
- 8 Koivu M, Huotari A, Scheperjans F, Laakso A, Kivisaari R, Pekkonen E. Motor outcome and electrode location in deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain and Behavior* 2018;8(7):e01003. doi:10.1002/brb3.1003
- 9 Chen T, Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Ponce FA. Complication rates, lengths of stay, and readmission rates in "awake" and "asleep" deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2017;127:360–9.
- 10 Ho AL, Ali R, Connolly ID ym. Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical comparison and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:687–91.
- 11 Fernández-Pajarin G, Sesar A, Ares B ym. Delayed complications of deep brain stimulation: 16-year experience in 249 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159:1713–9.
- 12 Olanow CW, Kieburtz, Odin P ym. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141–9.
- 13 Pursiainen V, Pekkonen E. Levodopainfuusion käyttö edenneen Parkinsonin taudin hoidossa Suomessa vuosina 2006–2010. *Duodecim* 2012;128:1707–15.
- 14 Udd M, Lyytinen J, Eerola-Rautio J ym. Problems related to LCIG treatment in advanced Parkinson's disease. *Brain and Behavior* 2017;7(7):e00737. doi: 10.1002/brb3.737
- 15 Kimber T, Antonini A. Peripheral neuropathy and levodopa therapy in Parkinson disease: novel insights. *Eur J Neurol* 2016;23:435–6.
- 16 Merola A, Romagnolo A, Zipetti M, Bernardini A, Cocito D, Lopiano L. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment. *Eur J Neurol* 2016;23:501–9.
- 17 Uncini A, Eleopra R, Onofri M. Polyneuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease: features, pathogenesis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:490–5.
- 18 Kempster PA, Frankel JP, Stern GM, Lees AJ. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1004–7.

hyväksyttävä komplikaatoriskit. Hoitomuodon valinnassa pyritään huomioimaan potilaan tahto, mutta lopullisen päätöksen tekee kajoaviin hoitoihin perehtynyt neurologi. Vaikea dementia ja psykoosi ovat poissulkukriteerejä jokaisessa kajoavassa hoitomuodossa (6).

Syvääivostimulaatio ja ablaatiohoito

Syvääivostimulaatiota voidaan käyttää silloin, kun potilaalla on merkittäviä motorisia tilanvaihteluja tai dyskinesioita (2,5,7). Se lievittää oireita merkittävästi tehokkaammin kuin optimaalinen lääkehoito (5,7). Se on syrjäyttänyt lähes kokonaan ablatiivisen hoidon, jossa talamustumake tuhoetaan kuumentamalla.

Parkinsonin taudissa stimuloitava tumake on tavallisimmin subtalaaminen tumake (STN). Lääkeresistenttiin vapinaan voidaan käyttää talamuksen stimulaatiota (nucleus ventralis intermedius, VIM), jolla saadaan parhaimmillaan merkittävä päivittäisiä toimintoja lievittävä apu. Monet keskukset eivät anna hoitoa yli 70-vuotiaille, mutta absoluuttisesta yläikärajasta ei ole konsensusta (4). Unilateraalista talamusablaatiota voidaan harkita vapinaan, jos stimulaatiohoito ei ole mahdollinen esimerkiksi korkean iän takia. Dementia, psykoosi ja vaikea

depressio ovat vasta-aiheita syväivostimulaatiolle (taulukko 1).

Syvääivostimulaatiohoito lievittää pääsääntöisesti sellaisia oireita, jotka reagoivat levodopaan edes lyhytkestoisesti (4); poikkeus tästä on lääkeresistentti vapina. Levodopatesti on tärkein tutkimus arvioitaessa hoidon sopimista potilaalle. Yleensä hoidon perusteeksi vaaditaan yli 30 %:n pudotus UPDRS-III-tutkimuksen pisteissä levodopatestissä, jossa arvioidaan potilaan motorisia oireita, kuten rigiditeettiä, vapinaa, sorminäppäryyttä, tasapainoa ja kävelyä lääkityksen on- ja off-vaiheen aikana. Jokaiselle potilaalle tehdään lisäksi neuropsykologinen tutkimus, pään magneettikuvaus ja tarvittaessa psykiatrin konsultaatio.

Potilaan on hyväksyttävä syväivostimulaatiohoitoon liittyvät komplikaatoriskit: aivoverenvuoto, infektio ja dysartria. Niiden tarkemmat kliinikkokohtaiset riskit kerrotaan potilaalle. Omassa 87 potilaan aineistossamme vuosilta 2007–14 todettiin yksi aivoverenvuoto, josta potilas toipui hyvin, yksi järjestelmän poisto infektion takia ja neljällä potilaalla kohtalainen dysartria (8). Lisäksi Suomessakin on tapahtunut yksittäisiä elektrodijohtojen katkeamisia. Kuten kaikkiin aivokudokseen kohdistuviin toimenpiteisiin,

KUVA 1.

Syvääivostimulaattori koostuu kahdesta elektrodista, virtajohdoista ja generaattorista, josta johdetaan virtaa aivoissa oleviin elektrodieihin. Kaikki komponentit ovat ihon alla. Potilas voi omalla säätölaitteella muuttaa rajoitetusti asetuksia vasteen mukaan.

(St. Jude Medical/Abbottin luvalla).



KUVA 2.

Levodopainfuusio. Ulkoisen pumpun avulla levodopageeliä infusoidaan endoskooppisen gastrostooman (PEG-J) kautta ohutsuoleen. Potilas voi säätää infuusionopeutta vasteen mukaan.

(Abbviin luvalla).



- 19 Sesar Á, Fernández-Pajarin 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;264:946–54.
- 20 Antonini A, Isaías IJ, Rodolff G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol* 2011;258:579–85.
- 21 Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ ym. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease—Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:1023–30.
- 22 Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001;58:1385–92.
- 23 Borgemeester RWK, van Laar T. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with cognitive dysfunction: A retrospective long-term follow-up study. *Park Rel Disord* 2017;45:33–8.
- 24 Steigerwald F, Müller L, Johannes S, Matthies C, Volkmann J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: a pilot study using a novel neurostimulation device. *Mov Disorder* 2016;31:1240–3.
- 25 Kaasinen V, Pekkonen E. Edenneen Parkinsonin taudin hoitoa pitää keskittää ja yhdenmukaistaa. Pääkirjoitus. *Duodecim* 2018;134:769–71.

TAULUKKO 1.

Parkinson-potilaiden kajoavien hoitojen yleisimmät kriteerit. Kaikissa hoidoissa vaaditaan kliininen Parkinsonin taudin diagnoosi.

+ = aihe, – = vasta-aihe, (+) = voi hyötyä, ei virallinen aihe.

	Syväaivostimulaatio	Levodopainfuusio	Apomorfiini-infuusio
Vaste levodopaan	+	+	+
Lääkeresistentti vapina	+	–	–
Wearing off- tai off-vaiheet	+	+	+
Dyskinesiat	+	+	(+)
Vaikea dementia	–	–	–
Lievä tai keskivaikkea dementia	–	+	–
Vaikea psykoosi	–	–	–
Depressio	–	+	+
Levodopaan reagoimaton tasapaino- tai kävelyvaikeus	–	+	+
Levodopaan reagoimaton dysartria tai dysfagia	–	+	+
Potilas haluaa olla riippumaton laitteesta	+	–	–
Vaikea ortostatismi	+	+	–
Merkittävä aivoatrofia tai kohdetumakkeen vaurio	–	+	+

syväaivostimulaatioleikkaukseenkin liittyy epileptisen kohtauksen riski, 1–2 %:n luokkaa (9).

Elektrodin asentamiseen liittyvän aivoverenvuodon riski on 1–2 % elektrodia kohden. Useimmiten vuodot ovat hyvin pieniä eivätkä johda pysyviin neurologisiin puutosoireisiin (8,10,11). Syväaivostimulaatioleikkaus perustuu korkeatasoisiin magneettikuviin, joista voidaan tunnistaa kohdetumake ja määrittää turvallisin reitti. Mikäli kohdetumakkeessa todetaan leesio, stimulointi on vasta-aiheinen. Tällöin voidaan harkita korvaavaa tumaketta tai leikkauksesta joudutaan luopumaan.

Elektrodin asennusreittiin vaikuttavat yleisimmin aivokammioiden anatomia ja verisuonirakenteiden välttäminen. Asennus voidaan tehdä yleisanestesiassa tai paikallispuudutuksessa; käytännöt keskuksissa vaihtelevat, eikä anestesiamuodolla ole osoitettu olevan vaikutusta tuloksiin (10). HUS:n neurokirurgian klinikassa on vuoden 2017 aikana siirretty tekemään yhä enemmän leikkauksia yleisanestesiassa. Nykyaikaisella kuvantamisella päästään huomattavasti suurempaan tarkkuuteen kuin TT-aikakaudella, joten vasteen arviointi leikkauksen yhteydessä ei aina ole välttämätöntä. Vaikka elektrodit asennettaisiin paikallispuudutuksessa, elektrodijohtojen tunnelointi tehdään kuitenkin yleisanestesiassa.

Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon tavanomaiset kirurgiaan liittyvät asiat, kuten anestesiakelpoisuus, vuototaipumus ja mahdollinen antikoagulaatiohoito. Magneettikuviin todettu aivoatrofia saattaa heikentää elektrodin kohdennuksen tarkkuutta.

HYKS:ssa otettiin ensimmäisenä Suomessa käyttöön suunnattava elektrodi tammikuussa 2017. Lokakuuhun 2018 mennessä niitä on asennettu 40 potilaalle. Alustavien kokemustemme mukaan uusi elektrodi vähentää syväaivostimulaatiohoitoon liittyvää puheen kankeutumisen riskiä. Suunnattavassa stimulaatiossa terapeuttinen ikkuna voi olla laajempi kuin suuntaamattomassa. Siinä voidaan välttää esimerkiksi kortikospinaalisen ratayhteyden ei-toivottua stimulaatiota ja käyttää siten suurempia virtamääriä.

Levodopainfuusio

Levodopainfuusiossa (kuva 2) oraalinen lääkitys korvataan ulkoisen pumpun avulla duodenumiin annosteltavalla levodopageeli-infusiolla. Se tasoittaa plasman levodopapitoisuuksien vaihtelua. Infuusioidon on osoitettu vähentävän merkittävästi päivittäistä off-aikaa ja lisäävän on-aikaa verrattuna oraaliseen lääkitykseen (12). Hoidosta hyötyvät potilaat, joilla on motorisia tilanvaihteluja tai dyskinesioita ja yhä selvä

vaste levodopaan (6). Levodopavaste voidaan testata ennen hoidon aloitusta levodopatestillä tai nasoduodenaalitesti-infuusiolla, joka kestää yleensä 3–5 vuorokautta. Levodopatestin perusteella potilaalle voidaan aloittaa infuusiohoito suoraan ilman nasoduodenaalitesti-infuusiota.

Levodopainfuusiolle ei ole absoluuttista yläikärajaa, toisin kuin syväaivostimulaatiolle. Vasta-aiheita ovat vaikea dementia ja psykoosi, joiden takia potilas ei ymmärrä eikä voi toteuttaa hoitoa (6). Lievää tai keskivaikeaa dementiaa sairastaville hoito sopii, jos esimerkiksi puoliso osallistuu pumppuhoidon toteutukseen (taulukko 1).

Potilaalle ja omaisille on kerrottava komplikaatiomahdollisuuksista, joista yleisempiä ovat letkun tukkeutuminen, solmuuntuminen, liukuminen pois duodenumista ja PEG-J-gastrostooman tyven haavan erityys (13,14). Nämä ongelmat edellyttävät harvoin päivystyskäyntiä. Peritoniitti on vaikein komplikaatio, mutta onneksi kohtalaisen harvinainen (14). Kotiutus-tilanteessa potilasta ja omaista on ohjeistettava, kuinka menetellä ongelmatilanteissa. Tällä pyritään välttämään tarpeettomia käyntejä päivystyspoliklinikalla. Sisäletkun tukkeutuminen edellyttää sekin päivystyskäyntiä harvoin, sillä potilas voi ohjata levodopageeli-infuusion PEG-J-sivuhaaraan tai siirtyä oraaliseen lääkitykseen odottaessaan letkun vaihtoa. Mikäli potilas poistaa sisäletkun toistuvasti esimerkiksi sekavuuden tai muistamattomuuden takia, on syytä harkita hoidon lopettamista (14).

Parkinsonin tauti altistaa neuropatialle ja syyksi epäillään alfasynukleiinien kertymistä perifeerisiin hermorakenteisiin (15). Levodopainfuusioidon aikana on raportoitu ilmaantuvan neuropatioita (13,16). Niiden perimmäistä etiologiaa ei täysin tunneta, mutta syyksi epäillään mm. levodopan vaikutusta erilaisiin metaboliareitteihin ja niistä johtuvaa B₆- ja B₁₂-vitamiinipitoisuuksien vähenemistä plasmassa sekä metyyylimalonihapon (MMA) ja homokysteiniin (Hcy) pitoisuuksien suurenemista (15). Levodopahoidon kesto näyttää olevan yhteydessä polyneuropatian vaikeusasteeseen (15). Mikäli potilaalle kehittyy hoidon aikana akuutti neuropatia, levodopainfuusio on syytä lopettaa välittömästi (17).

HYKS:ssa määritämme kaikilta levodopainfuusiopotilailta plasman B₆-, B₁₂-vitamiini-, folaatti- ja homokysteiniinipitoisuudet rutiininomaisesti hoitoa aloitettaessa ja kuuden kuu-

KUVA 3.

Apomorfiini-infuusio. Lääkeaine infusoidaan ihon alle ulkoisen pumpun avulla. Pistospaikka on vaihdettava päivittäin. Pumppu voidaan tarvittaessa ohjelmoida niin, että potilas voi itse muuttaa infuusionopeutta.

(Parkinson-liiton luvalla).



kauden kuluttua aloituksesta. Tarvittaessa potilaalle aloitetaan B-vitamiinikorvaushoito. Tois-taiseksi emme ole todenneet vakavia neuropatioita omilla potilaillamme. Vuosina 2006–10 Suomessa todettiin 6 potilaalla 105:stä joko aksonaalinen ja sekamuotoinen polyneuropatia levodopainfuusioidon aloittamisen jälkeen (13).

Levodopainfuusioidon liittyy osalla potilaista merkittävää painon laskua (12,13), jonka syy on epäselvä. Omassa aineistossamme yli 5 %:n painonpudotus todettiin 30 %:lla potilaista (13). Mikäli painonpudotus pitää tauottaa ja potilaalle aloitetaan uudelleen oraalinen lääkitys (16). Varsinkin hoidon alkuvaiheessa painoa on seurattava säännöllisesti.

Apomorfiini-injektio ja -infuusio

Apomorfiini on D₁- ja D₂-reseptoreihin sitoutuva lipofilinen dopamiiniagonisti, jonka teho Parkinsonin taudin motorisiin oireisiin on dokumentoitu jo vuonna 1951. Nimestään huolimatta sillä ei ole opiaattivaikutusta. Apomorfiinin motorisia oireita lievittävä teho on

SIDONNAISUDET

Eero Pekkonen: Työsuhde (Potilasvaikuttuskeskus), asiantuntijalausunto (Abbvie, NordiciInfuCare, Zambon), luentopalkkiot (Abbot, Abbvie, Medtronic), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Abbot, Boston Scientific, Medtronic).

Johanna Eerola-Rautio: Luentopalkkiot (Abbvie, NordiciInfuCare, Suomen Neurologinen yhdistys, Helsingin yliopisto), kongressikulut (NordiciInfuCare).

Riku Kivisaari: Ei sidonnaisuuksia.

agonisteista voimakkain, jokseenkin levodopan veroinen (18). Koska voimakas ensikierron metabolia estää antamasta apomorfiinia suun kautta, lääke annetaan ihon alle, joko injektioina kynän kautta tai infuusiona.

Apomorfiini-infuusiota (kuva 3) voidaan käyttää edenneessä Parkinsonin taudissa, kun potilaalla esiintyy päivittäisiä tilanvaihteluja, erityisesti useita off-vaiheita, huolimatta optimaalisesta lääkehoidosta. Apomorfiini-infuusion on osoitettu vähentävän päivittäistä off-aikaa 2–4 tuntia (19). Se vähentänee dyskinesioitakin levodopa-annoksen pienetessä, mutta vähemmän kuin syväaivostimulaatio (20).

Apomorfiini-infuusio sopii erityisesti nuorehkoille potilaille, joilla ei ole merkittäviä kognitiivisia ongelmia. Varsinaista yläkäräjaa hoidolle ei ole (taulukko 1). Erityisesti infuusiota kannattaa tarjota potilaille, joille apomorfiinikynän on todettu sopivan ja jotka tarvitsevat enemmän kuin viisi injektioita päivässä (21). Infuusion voidaan kuitenkin edetä suoraan, ilman apomorfiinikynävaihetta. Apomorfiini-infuusio voi olla sopiva vaihtoehto, jos potilaalla on vasta-aiheita syväaivostimulaatiolle aivojen magneettikuvissa, dysartria tai tasapainovaikeus, lievä depressio tai hän pelkää aivoleikkauksen riskejä.

Apomorfiinin haittavaikutuksina voi ilmaantua nodulusmuodostusta ihoon, pahoinvointia,

Syväaivostimulaatio on käytetyin kajoava hoitomuoto Suomessa.

väsymystä, ortostaattista hypotensiota, harhoja, impulsiivis-kompulsiivisia ongelmia ja hemolyttistä anemiaa tai eosinofiliaa. Hoito aloitetaan usein domperidonilääkityksen suojassa pahoinvoinnin ja ortostatismien välttämiseksi. Domperidonilääkitys pyritään purkamaan muutamassa viikossa. QT-aika voi pidentyä, ja siksi EKG on hyvä tarkistaa hoidon aikana. Ihonodulusten muodostumista vähentää pistoskohdan vaihto ja aseptinen pistostekniikka. Noduluksia voidaan hoitaa hieromalla tai ultraäänihoidolla. Hemolyttisen anemian riskin vuoksi hoidon aikana suositellaan kontrolloimaan verenkuva ja Coombsin koe.

Potilas voi käyttää injektioita, jos hänellä on vaikeita off-vaiheita. Apomorfiini-injektion

vaikutus alkaa nopeasti, jopa 4–15 minuutin kuluessa, ja off-vaiheista 95 % lievittyy sillä (22). Apomorfiinikynä onkin off-vaiheiden nopeaan katkaisuun nopeampi vaihtoehto kuin liukeneva levodopa. Sitä käytetään esimerkiksi varhaisaamun akinesian tai dystonian hoitoon ennen tablettien imeytymistä, lääkevasteen hiipumisen (wearing off) tai lääkevasteen viivästyneen vuoksi ja gastropareesiin liittyvissä tilanteissa.

Vasta-aiheita apomorfiinille ovat sydämen, maksan tai munuaisten vaikea vajaatoiminta tai merkittävä riski kääntyvien kärkien takykardiaan. Dopamiiniagonistien aiemmin aiheuttama huomattavaa impulsiivis-kompulsiivinen oireisto katsotaan suhteelliseksi vasta-aiheeksi. Jos potilaalla on ollut taipumusta nopeavaikutteisen levodopan liika-annosteluun, tämä riski on olemassa myös apomorfiinikynää käytettäessä.

Dementoituneille potilaille apomorfiini on vasta-aiheinen. Lievä kognitiivisen tason heikkenemä ei välttämättä ole vasta-aihe, jos potilaan lähiomainen huolehtii hoidon toteuttamisesta ja huomaa nopeasti neuropsykiatriset haitat. Apomorfiini-infuusiota on käytetty onnistuneesti myös dementoituneille potilaille rivastigmiini- ja klotsapiini-suojassa, joskin kyseisessä tutkimuksessa dementian määritelmänä oli MMSE-pistearvo alle 26 (23).

Jos potilaalla on kliinisesti merkityksellinen oireinen ortostaattinen hypotensio, apomorfiini ei todennäköisesti sovi. Psykoottiselle potilaalle apomorfiinihoitoa ei voi aloittaa, mutta toisen dopamiiniagonistin aikana tulleet harhaoireet eivät välttämättä estä kokeilemasta hoitoa.

Kajoavien hoitojen lopettaminen

Valtakunnallista suositusta hoitojen lopettamisesta ei ole. HUS:n liikehäiriöyksikössä käsittelemme jokaisen lopetuksen tapauskohtaisesti. Jos potilas on siirtynyt esimerkiksi hoitokotiin taudin etenemisen tai muistiongelman takia ja hoitavan lääkärin mielestä kajoavasta hoidosta ei ole enää hyötyä, hoito lopetetaan. Mikäli potilaalla on syväaivostimulaattori, generaattoria ei enää vaihdeta, vaan sen annetaan ehtyä. Tarvittaessa stimulaattori voidaan laittaa lyhyeksi aikaa pois päältä vasteen arvioimiseksi.

Epäselvissä tapauksissa levodopatesti voidaan uusia, jolloin saadaan objektiivinen käsitys potilaan senhetkisestä levodopavasteesta. Mikäli levodopa ei enää saa aikaan merkittävää vastetta, kajoavat hoidot voidaan yleensä lopettaa.

English summary
www.laakarilehti.fi
in english
Patient selection and
treatment of advanced
Parkinson's disease

Lopuksi

Parkinsonin taudin syväaivostimulaatiohoito on ollut käytössä Suomessa vuodesta 1995 lähtien ja moderni hoito, jossa potilaalle tehdään leikkaukselta edeltävä perusteellinen arviointi ja asianmukainen leikkauksenjälkeinen stimulaattorin säätö, vuodesta 2006 lähtien. Nykyisin syväaivostimulaatio aloitetaan 60–80 potilaalle vuodessa ja se on käytetyin kajoava hoitomuoto maassamme.

Vuonna 2017 otettiin käyttöön uusi suunnattava elektrodi, jolla todennäköisesti kyetään vähentämään hoitoon liittyviä sivuvaikutuksia, erityisesti dysartriaa, ja samalla kasvattamaan hoidon terapeuttista ikkunaa (24). Suomessa on käytössä kolmen eri valmistajan laitteistot, ja niiden erilainen ohjelmointi vaatii perehtyneisyyttä. Laitteistot eivät ole keskenään yhteensopivia, ja tämä vaikeuttaa seuranta potilaan

vaihtaessa paikkakuntaa (25). Kahdella valmistajalla on tarjolla suunnattava elektrodi, ja kolmas saanee omansa markkinoille lähivuosina.

Levodopainfuusiohoito sai sairausvakuutus-korvattavuuden Suomessa vuonna 2006 ja uusia hoitoja aloitetaan nykyään noin 40 vuodessa (25). Apomorfiini-infuusio hoito sai korvattavuuden huhtikuussa 2017 ja vajaan vuoden kuluessa hoitoja aloitettiin 11. Mikä sen asema edenneen Parkinsonin taudin hoidossa on jatkossa, on tässä vaiheessa vaikea arvioida.

Kaikkien hoitomuotojen on osoitettu vähentävän merkittävästi enemmän off-vaiheita ja lisäävän on-aikaa verrattuna optimaaliseen lääkehoitoon. Suomessa on nyt käytössä kolme kajoavaa hoitoa, joista liikehäiriöiden hoitoon perehtynyt neurologi voi valita potilaalle sopivimman. Hoidon valinta, hoitovastuu ja seuranta on syytä pitää erikoissairaanhoidon tehtävinä. ●

**EERO PEKKONEN, JOHANNA
EEROLA-RAUTIO, RIKU KIVISAARI**

EERO PEKKONEN
M.D., Ph.D., Specialist in
Neurology, HUS Helsinki University
Hospital

Patient selection and treatment of advanced Parkinson's disease

The number of patients with Parkinson's disease will increase in the future in Western countries. When a patient develops daily motor fluctuation/dyskinesia despite optimal medication, there are three treatment options available: deep brain stimulation (DBS), continuous levodopa infusion, and apomorphine infusion. Generally, patients must still have a response to levodopa. The only exception is drug-resistant tremor that can be treated with DBS. The treatments will not cure. The goal is to improve quality of life.