

PARKINSONIN TAUTI

Neurologi Maija Koivu
HUS/Neurokeskus, Neurologian
klinikka
Liikehäiriöyksikkö

LUENNON SISÄLTÖ

- Parkinsonin tauti ja suolisto
- Parkinsonin taudin lääkehoito
- Parkinsonin taudin laiteavusteiset hoidot
- Arjen ongelmatilanteita (edenneessä) Parkinsonin taudissa

PARKINSONIN TAUTI, PD

- Klassisesti pidetty liikehäiriösairautena, jossa dopaminerginen striatonigraalinen ratajärjestelmä rappeutuu
 - Muutoksia on osoitettu olevan myös serotonergisessä ja kolinergisessä järjestelmässä
- Sairaus voidaan jakaa eri vaiheisiin (Käypä hoito 2019)
 - Varhaisvaihe: motorisia oireita ilman tilanvaihteluita
 - Keskivaihe: tilanvaihteluita ja/tai dyskinesiaa ja levodopavalmiste käytössä
 - Edennyt vaihe: hankalat tilanvaihtelut huolimatta optimaalisesta lääkehoidosta → laiteavusteiden hoitojen arvio

- **Motoriset oireet**

- Lepovapina
- Liikkeiden hitaus

- **Non-motoriset oireet**

- Masennus, ahdistuneisuus
- Kognitiiviset muutokset
- Virtsarakon toimintahäiriöt
- Hajuaistin häiriöt

- Jäykkyys

- Tasapainovaikeudet

- Kivut

- Lisääntynyt syljen erityys

- Unihäiriöt

PARKINSONIN TAUTI JA SUOLISTO

- Braakin hypoteesi 2003: tuntematon patogeeni päätyy elimistöön nenäontelon tai suoliston kautta, josta pääsee enteraaliseen hermoston neuroneihin, jota kautta vagushermaa pitkin keskushermostoon (Braak ym 2003, Rietdijk ym 2017)
- Enteraalisessa hermostossa osoitettu alfasynukleiinikertymää jo ennen motorisia oireita (Gelpi ym 2014, Beach 2010, Heintz-Buschart 2018)

- Suolistomikrobiotassa on osoitettu eroja terveillä verrokeilla ja PD-potilailla
 - PD-potilailla lisääntyneesti Akkermansia, Lactobacillus ja Bifidobacteriumia ja vähemmän Prevotellaa, Faecalibacteriumia ja Blautia (Scherperjans ym 2015)
- Antibiootin käyttö lisää riskiä sairauden kehittymiseen (Mertsalmi 2019)
 - Tetrasykliinien ja makrolidien käytöllä 10 – 15 v ennen diagnoosia assosiaatio lisääntyneeseen PD-taudin kehittymisen riskiin
 - Sulfonamidien ja trimetopriimin käytöllä alle 5 v ennen diagnoosia myös todettiin yhteys kasvaneeseen riskiin → mahd. todettu yhteys linkittyi siihen, että prodromaalivaiheessa virtsatieinfektioita voi olla jo lisääntyneesti

PARKINSONIN TAUDIN HOITO

- Lääkehoito on oireita lievittävää, tautia parantavaa hoitoa ei vielä tiedossa
- **International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review**
 - Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease 2018
 - Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease- an evidence-based medicine review 2019
- Käytännössä lääkehoitosuositukset pysyivät pitkälti samoina

- Varhaisvaiheessa: dopamiiniagonistit, MAO-B-estäjät, levodopa
- Keskipvaiheessa:
 - Tilanvaihteluiden hoitoon em. lääkkeet sekä entakaponi, opikaponi, safinamidi (ei käytössä), tsonisamidi (ei käytössä Suomessa PD:ssä)
 - Dyskinesian hoitoon amantadiini, klotsapiini (ei käytetä Suomessa tällä indikaatiolla)
- Edenneessä vaiheessa: em. lääkkeet ja laiteavusteiset hoidot

LAITEAVUSTEISET HOIDOT

- Harkitaan kun optimaalisesta lääkehoidosta huolimatta motorisia oireita ei saada hallintaan
 - Levodopaa 5 kertaa päivässä
 - Parkinsonin taudin diagnoosista ≥ 5 v
 - Oltava levodopavastetta (poikkeuksena hoitoresistentti vapina)
 - Ei dementiatasoista kognitiivista alenemaa
- Suomessa kolme eri laiteavusteista hoitoa käytettävissä
 - Kaikki yhtä tehokkaita
 - Mikään ei paranna tautia

SYVÄAIVOSTIMULAATIO (DBS)

- Kohdetumakkeena yleensä subtalaaminen tumake
- DBS-hoito lisää ON-aikaa, vähentää dyskinesioita ja mahdollistaa PD-lääkityskevennyksen (Deuschl ym 2006, Buhmann 2017)
- Implantaatioon liittyy 1 % ICH-riski ja 5 % infektioriski (Buhmann 2017)
- Stimulaatioon liittyy 5 % dysartriariski (Koivu ym 2018) ja kaatumistaipumuksen riski

PARKINSONIN TAUTIA SAIRASTAVA DBS- POTILASTA YLEISLÄÄKÄRIN VASTAANOTOLLA

- Laitteiston ongelmat hoitaa yleensä neurokirurgi (akun vaihdot, ihoinfektiot)
- Laitteiston säädön hoitaa yleensä neurologi (stimulaation aiheuttamat haitat)
- MRI-kuvantamisen voi tehdä tietyin ehdoin
- UÄ-hoitoa tai syvälämpöhoitoa ei suositella
- Flimmerin käänntö suositellaan tekemään lääkkeellisesti
- Monopolaarista polttoa leikkauksissa vältettävä, bipolaaria voi käyttää

JATKUVA INTRADUODENAALINEN LEVODOPAINFUUSIO (DUODOPA)

- Osoitettu lisäävän ON-aikaa ja parantavan elämänlaatua (Antonini ym 2007, Olanow 2014)
- Hoidossa po-levodopa korvataan suolensisäisellä geelimuotoisella levodopalla, jota kehonulkopuolinen pumppu syöttää PEG-J-letkun kautta
- Hoitoon liittyvät komplikaatiot
 - Asennukseen liittyy 1 – 4 % peritoniittiriski
 - Tahaton painonlasku 30 %
 - Tahaton letkun irtoaminen 38 %, letkun tukos 29 %

(Devos ym 2009, Udd ym 2017)

DUODOPA-POTILAS YLEISLÄÄKÄRIN VASTAANOTOLLA

- Yleensä Duodopa-hoidon annosmuutokset hoitaa neurologian klinikka
- Avanneongelmat: yhteys endoskopiayksikköön
- Letkuston tukkeutuminen: huuhtelu vissyllä yleensä auttaa
- Letkuston poistuminen: siirtyminen po-lääkitykseen ja yhteys neurologian klinikkaan
- Hoitava yksikkö huolehtii ns. turvakokeista
 - PVK, ALAT, B12-TC2, E-/S-Fol, homokysteiini, B6-vitamiini
- Rautalääkitys voi heikentää Duodopan tehoa, mutta Duodopa ei estä tarv. rautalääkityksen käyttöä

APOMORFIINI-INFUUSIO (DACEPTON)

- Dopamiiniagonisti, ei morfiinipohjainen
- Infusoidaan ihonalaisesti yleensä 16 tunnin ajan
- Lisää ON-aikaa ja mahdollistaa 1/3 levodopälääkityksen kevennyksen
- Komplikaatiot
 - Ihonalaiset nodulukset 70 %
 - Ortostatismi 5 %
 - Pahoinvointi 10 % (Antonini ym 2009)

APO MORFIINI-INFUUSIOPOTILAS YLEISLÄÄKÄRIN VASTAANOTOLLA

- Hoito ei vaadi erityistä lab.koeseurantaa
- Nodulusten hoito uä-hoidolla (neurologian klinikka ohjelmoi)
- Apomorfiinin interaktiot
 - 5HT₃-antagonistien (esim. ondansetronin) kanssa riski hypotensiolle kasvaa
 - QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa, etenkin jos pahoinvointiin käytetty domperidoni on käytössä, riski arytmioille kasvaa

ONGELMATILANTEITA PARKINSONIN TAUTIA SAIRASTAVILLA POTILAILLA

- Nielemisongelmat
- Harhat
- Uniongelmat
- Kipu
- Tasapaino-ongelmat
- Virtsaamisongelmat

NIELEMISONGELMAT

- Nielemisvaikeuksia, etenkin OFF-vaiheessa ja edenneessä sairaudessa myös ON-vaiheessa
- Pehmeä ruoka ja soseutetut nesteet
- Puheterapeutin arvio ja opastus (Lee Silverman –ääniterapia)
- Sinemet-tabletit voi liuottaa tai murskata
- Lihaksia rentouttavaa lääkitystä voi käyttää jäykkyyteen (lievä – kohtalainen vaste)
- Madopar quick mahdollinen (lyhytaikainen teho)

- Usein visuaalisia harhoja
- Harhoja provosoi dopaminerginen lääkitys, etenkin dopamiiniagonistit
 - Myös muistialenema provosoi harhoja
- Tarv. harhojen estoon ketiapiini 12.5 – 25 mg
 - voidaan tarvita ad 100 – 150 mg/vrk (seurattava paheneeko PD-oireet)
- Myös AKE-lääkityksellä voidaan helpottaa harhoja (seurattava paheneeko PD-oireet rivastigmiinilla)
- Kolmantena vaihtoehtona klotsapiini 12.5 mg x 1 tarv. ad 50 – 100 mg (verikoeseuranta!)

- Unettomuus
 - Melatoniini 3 – 5 mg mahd. tehokas, MDS:n selkeää suositusta ei ole
 - MAO-B-estäjä ja dopamiiniagonistit aamuun (ellei hoideta pienellä annoksella RLS-oiretta)
- Päiväsymys
 - Uniapnean poissulku
 - Liittyykö levodopan ottoon (huippupitoisuuden aiheuttama väsymys?) tai dopamiiniagonistiin (lisääntynyt nukahtelutaipumus?)
- Painajaiset
 - Ilta-levodopa-annoksen kevennys usein auttaa
- REM-unen käytöshäiriö
 - Melatoniini, tarv. klonatsepaami 0.5 mg 1/2-1 tabl

KIPU

- Prevalenssi 40 – 85 % (Chaundhuri ym 2017)
- Kipu voi olla muskuloskeletaalista, OFF-vaiheen kipua tietyssä raajassa/tietyllä alueella, yleistä OFF-vaiheen kipua, pistelyä, polttavaa raajakipua, dyskinesiaan liittyvää kipua, epämäär. alavatsakipua..
- Kivun hoito kivun tyypin mukaan (anamneesin tärkeys korostuu)
 - Sentraalinen kipu: kipuaistimusta muokkaavat lääkkeet
 - Muskuloskeletaalinen: NSAID:t (naprokseeni voi pahentaa PD-oireita), parasetamoli
 - Motoriseen tilanvaihteluun liittyvä: levodopa-annostuksen säätäminen
- Kivun hoidon ei-lääkkeelliset hoitokeinot
 - Venyttely, fysioterapeuttiset keinot, ryhdin korjaus

TASAPAINO-ONGELMAT

- Tasapaino-ongelmiin hyvänä hoitona omatoiminen kuntoilu, tasapainoharjoitukset ja tarv. ryhmämuotoinen fysioterapia
 - Eurooppalainen Parkinson-fysioterapian suositus 2016 (www.suomenfysioterapeutit.fi)
 - Hyviä kuntoilumuotoja ovat tanssi, tai chi, pilates, jooga, uinti
- OFF-vaiheen jäykkyyttä ja kävelyn epävarmuutta voidaan hoitaa lääketehostuksella yksilökohtaisesti
 - Yleensä kuitenkin tasapainovaikeudet eivät parane levodopalla

VIRTSAAMISVAIKEUDET

- Tihentynyt virtsaamistarve (öisin)
 - Miehillä eturauhassyiden poissulku
 - PD-potilaat herkkiä antikolinergisille vaikutuksille, joten mirabegroni siedetyin hillitsemään tih. virtsaamistarvetta
 - Joillakin levodopan huippupitoisuuden aikana tunne lis. virtsaamistarpeesta
- Ongelmana rakon tyhjeneminen
 - Tamsulosiini (sic!)
 - Tarv. kertakatetrointi
 - Tarv. urologin konsultaatio

- Antonini ym. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Dis* 2007 Jun 15;22(8):1145-9 2007
- Antonini ym. Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec;15 Suppl 4:S97-100
- Beach ym. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropat* 2010 Jun; 119(6):689-702
- Braak ym. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.*2003 Mar-Apr;24(2):197-212003.
- Buhmann ym. Adverse events in deep brain stimulation: a retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *Plos One* 2017;12:e0178984
- Chaudhuri KR. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation. *Mov Dis* 2015;30:1623-1631
- Deuschl ym 2006. A randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *NEJM* 2006;355:896-908
- Gelpi E ym. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Dis* 2014 Jul;29(8):1010-8
- Heintz-Buschart ym. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trend Microbiol.* 2018 Jul;26(7):563-574
- Koivu ym. Motor outcome and electrode location in deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain and behavior.* 2018;8:e01003
- Mertsalmi ym. Antibiotic exposure and risk of Parkinson's disease in Finland: a nationwide case-control study. *Mov Dis* 2019 (epub ahead of print)
- Olanow ym. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141-9
- Parkinsonin tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019
- Rietdijk CD ym. Exploring Braak's hypothesis of Parkinson's disease. *Front neurol* 2017; 8:37
- Scheperjans ym. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Dis* 2015 Mar;30(3):350-8
- Udd ym. Problems related to levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. 2017;5:e00737

Kiitos mielenkiinnostanne!

Suosittelavaa luettavaa:

**Pitkään sairastaneen parkinsonpotilaan opas
(Parkinsonliiton julkaisu)**

**Anne-Maria Kuopio: Terveyskeskuslääkärin Parkinson-
opas**

**Seppo Kaakkola: Parkinson-potilaan sopimattomat
lääkkeet (Parkinsonliiton julkaisu)**