



Parkinsonpotilaan moderni lääkehoito

Geriatripäivät 2011

Oulu

MK 280111



Tämä esitys

1. Parkinsonin tauti
 - Mihin lääkehoito auttaa?
2. Lääkehoidon periaatteet ja käypä hoito
3. Parkinsonin taudin lääkkeet
4. Neurokirurgia
5. Hermokasvutekijät ja kantasoluhoito
6. Kliiniset lääketutkimukset



Parkinsonismi

- **Idiopaattinen Parkinsonin tauti**
- Perinnöllinen Parkinsonin tauti
- Sekundaarinen parkinsonismi
 - Lääkkeet (neuroleptit, valproaatti, metoklopramidi)
 - Toksiset aineet (häkä, MPTP)
 - Rakenteelliset syyt (hydrokefalia, aivotuumori)
 - Vaskulaarinen
 - Posttraumaattinen
 - Metabolinen (hypoksia, hypoparatyreoosi)
 - Infektio (neurosyfilis, aivotulehduksen jälkeinen)
- Parkinsonismi-oireyhtymät
 - PSP (progressiivinen supranukleaarinen pareesi)
 - Monisysteemiatrofiat
 - Kortikobasaalinen degeneraatio
 - Lewyn kappaletauti

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank

Parkinsonin taudin kriteerit

1 Hypokinesia +	2 Muut syyt poissuljettu	3 Diagnoosin tueksi
Ainakin yksi seuraavista		Ainakin kolme seuraavista
Lepovapina		Alku toispuoleinen
Rigidityteetti		Oireisto asymmetristä
Tasapainoepävarmuus (ei muuta syytä)		Lepovapina
		Etenevä oireisto
		Levodopa auttaa
		Levodopan aiheuttama dyskinesia



Parkinsonin motorisia oireita

- Puheen hiljentyminen ja monotonisuus
- Silmien räpyttelyn vähentyminen
- Kasvojen totisuus
- Lepovapina
- Käsialan muuttuminen (pienentynyt, tullut epäselväksi)
- Hienomotoriikan kömpelöityminen (esim. napitus, ruokailuvälineiden käyttö)
- Myötäliikkeiden väheneminen
- Askeltamisen ja pukeutumisen hidastuminen
- Ryhdin muuttuminen
- Vaikeus kääntää kylkeä sängyssä
- Olkapään jäähmeys ja kipu



Ei-motoriset oireet

- Ummetus
- Hajuaistin heikkeneminen
- Unihäiriöt
- Masennus
- Ahdistuneisuus
- Väsymys



Kankea kävely

- Lyhyet askeleet: marche à petits pas
- Festinaatio (lat. festinare = kiirehtiä)
 - Painopiste liian edessä (etukumara ryhti)
 - Askelpyrahdyks kaatumisen estämiseksi
- Akinesiavaiheita
- Työntökokeessa retropulsiiviset tukiaskeleet
 - Puutteellinen asentoheijaste
- Välillä yllättävästi sujuvia matkoja (lyhyitä)
- Kävelyn jäätymistä (freezing)



Freezing

- FOG (freezing of gait)
 - Pieniä askeleita
 - Paikallaan steppailua
 - Akinesia (jalkojen lattiaan liimautuminen)
- Lyhyt ja ajoittainen
 - Muutama sekunti (< 30 s)
- Myös puheessa
 - Palliolia, ensimmäinen tavu
- Lihakset toiminnassa isometrisesti
 - Yhtä aikaa sekä agonistit että antagonistit
- Provosoituu
 - Kääntymisissä
 - "Pitää päästä eteenpäin" - tilanteissa
- Kaatumisvaara!



Motoriset fluktuaatiot

- Lääkityksestä riippumatta
 - Parempi tilanne
 - Kinesia paradoxica
 - Unen lievittävä vaikutus
 - Huonompi tilanne
 - FOG (freezing of gait)
 - Vapinan korostus stressissä
- Levodopahoitoon liittyen
 - Yöllinen ja aamuinen akinesia
 - Wearing off (lääkitysvaikutuksen lopussa)
 - Lääkevaikutuksen puuttuminen (dose failure)
 - Satunnaiset on-off tilanteet
 - Super off



Parkinsonin hoito

- • Oireenmukainen (symptomaattinen)
- Taudin etenemistä hidastava tai pysäyttävä
- Korjaava (restoratiivinen)
- Ehkäisevä (preventiivinen)



Parkinsonin taudin hoito

Peruseriaatteita

- Parantavaa hoitoa ei tunneta
- Toistaiseksi ei ole osoitettu minkään lääkehoidon estävän varmasti taudin etenemistä
- Käytössä on tehokkaita Parkinsonin taudin oireita lievittäviä lääkkeitä
 - Teho sekundaariseen parkinsonismiin on selvästi huonompi
- Parkinsonin tautia sairastavilla on usein myös muita sairauksia ja lääkityksiä (lääkkeiden yhteisvaikutusriski)



Milloin hoito aloitetaan?

- A. Kun taudin oireet haittaavat
- B. Kun diagnoosi on tehty

Hoitolinjat

- Nuorempien (yleensä alle 70-vuotiaiden) ja muutoin hyväkuntoisten potilaiden oireita lievittävä hoito tulee aloittaa **dopamiiniagonistilla** (pramipeksoli, ropiniroli, rotigotini) tai MAO-B estäjällä
- MAO-B estäjät** (selegiliini, rasagiliini)
 - varhaisvaiheessa oireiden ollessa lieviä
 - lisälääkkeenä
- Aloitus suoraan **levodopalla**, jos
 - iäkäs
 - monisairas
 - esiintyy kognitiivisia oireita tai merkittäviä kävely- ja tasapainovaikeuksia (jäähettymisiä)
- Amantadiinia** harkittavaksi lisälääkkeenä
- Antikolinergit** ei nykyään käytetä (nuorehkoilla vapinaan)
- Välletään yliääkistämistä

Käypä hoito



MAO-B:n estäjä
Dopamiiniagonisti

Lääkitysohjeita

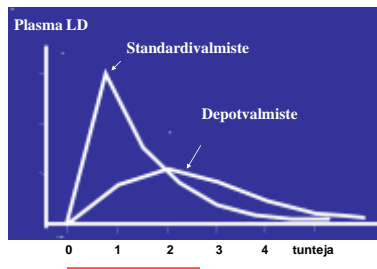
- Optimaalisella alkuvaiheen 1-2 lääkkeellä pärjätään muutamia vuosia
- Tauti on etenevä ja hoitovasteen heikkenemisen merkkeinä esiintyy:
 - yksittäinen lääkeannos ei enää ole tarpeeksi tehokas
 - lääkevaikutus lyhenee tai viivästyy
 - oireita on yöaikaan
 - unen oireita lievittävää vaikutusta ei enää ole
 - fyysinen tai psyykinen rasitus korostavat oireita
- Hoidon tehostamiseksi lääkeannosta lisätään ja käytetään dopaminergisten lääkkeiden yhdistelmiä
- Alkuvaiheen lääkevalinnoista riippumatta käytännössä kaikki potilaat tarvitsevat aikanaan levodopaa

Käypä hoito-suositus

Levodopa lääkkeenä

- Tehokkain lääke, mutta
 - Ei hidasta taudin etenemistä
 - Huono tehoa invalidisoiiviin oireisiin (kaatumiset, dementia)
- Kilpailee imeytymisestä aminohappojen kanssa (proteiiniin)
- Lääkkeen otto
 - Totutusvaiheessa hoidon alussa aterian yhteydessä
 - Pitkäaikaishoidossa "tyhjään mahaan"
 - Parempi luotettavuus ja teho
- Lisätehoa COMT-estäjällä (Stalevo tai levodopa + Comtess)
- Vältä yhtäaikaiskäyttöä
 - Rautavalmisteet, antasidit, fenetyiini

Vaikutusaika



LD = levodopapitoisuus

Levodopa

- +
- Tehokkain lääke
 - Yleensä hyvä sieto
 - Lääkevaikutus säilyi
 - Parantaa elämänlaatua
 - Sopii ikääntyville
 - Harvoin sekavuutta

-
- Motoriset vaihtelut
 - Dyskinesia
 - Teho heikko ei-motorisiin oireisiin
 - Omat haittansa
 - pahoinvointi, neuropsyk. oireet, väsymys, autonomiset oireet



Duodopa

- Levodopa geelinä pumppuannosteluna gastrotoomasta pohjukaissuoleen
- Edennyt tauti, kun tilanvaihteluita ei saada muutoin korjattua
- Ensin väliaikainen hoitokeilu nm-letkulla (muut lääkkeet tilapäisesti tauolla)
- Annostelu
 - aamu-, ylläpito- ja lisäannos
- Laitekomplicaatiot mahdollisia



Dopamiiniagonistit

- Tavallisin aloituslääke (kerran vrk:ssa)
 - Sifrol depottabl
 - Requip depottabl
 - Neupro laastari
- Lievittävät varhaisvaiheen potilaiden oireita
- Teho heikompi kuin levodopalla
- Lykätään levodopan aiheuttamien motoristen komplikaatioiden syntyä
- Dopamiiniagonistien välisistä mahdollisista tehoeroista ei ole riittävästi näyttöä



Dopamiiniagonistit

Edut

- Eivät juurikaan aiheuta dyskinesiaa
- Antidepressiivinen vaikutus
- Levodopaa huomattavasti pitempi vaikutusaika
 - kaikkien annostelu kerran vuorokaudessa
- Avuksi yöllisissä ongelmissa kuten levottomat jalat-oireyhtymässä



Dopamiiniagonistit

Haitat

- Hidas annoksen nosto (4-6 viikkoa)
- Yksilöllinen sietokyky ja teho vaihtelee
 - ikääntyneillä teho ja sieto huonompi
- Enemmän haittavaikutuksia kuin levodopalla
 - Väsymys ja jalkojen turvottelu (yleisimmät)
 - Pelihimo, hyperseksuaalisuus, punding
- Vaihto toiseen agonistiin voi auttaa



MAO-B estäjät

- Estävät aivoissa dopamiinia tuhoavaa MAO-B entsyymiä → levodopan teho lisääntyy
- **Selegiliini** (Eldepryl, Selegilin Mylan)
 - Aamuisin 10 mg (<70 kg 5 mg)
- **Rasagiliini** (Azilect)
 - Aamuisin 1 mg
 - Adagio-tutkimus: rasagiliini vaikuttaa taudinkulkuun? (neuroprotektiivinen?)
 - Kela korvaa, kun selegiliiniä kokeiltu (B-lausunto)
- Soveltuvat varhaisvaiheen/lieväoireiselle potilaalle
- Tavallisimmat haitat
 - Ortostaattinen verenpaineen lasku ja unihäiriöt



Amantadiini

- Lievätehoinen, voi kokeilla lisälääkkeeksi
- Atarin 100 mg 1+1 tai 1-2 aamuisin
- Teho saattaa hiipua ensimmäisten kuukausien aikana
- Haittoina voi olla
 - Suun kuivumista ja unihäiriötä
 - Livedo reticularis (ihon sinipunainen verkkokuvioitus)
 - Visuaalista hallusinaatiota ja sekavuutta



Dyskinesia

Koreaa tai dystoniaa

- Peak dose (pitoisuushuipussa)
 - Raajat ja vartalo: enimmäkseen koreaa
 - Pää ja kaula: enimmäkseen dystoniaa
- Difaasinen dyskinesia
 - Lääkevaikutuksen alussa ja lopussa
 - Ballistisia stereotyyppisiä liikkeitä
 - Hikoilu, takykardia, hermostuneisuus
- Off-vaiheen dystonia
 - Kivulias toisen jalan, pahenee kävellessä
 - Toisinaan aamulla



Dyskinesia

Mitä tehdä?

1. Levodopan säätäminen
 - Vähentäminen tai annosmuutos
2. Harkitaan muuta lisäystä
 - Amantadiini
 - Dopamiiniagonisti
 - Rasagiliini
 - Selegiliini
3. Duodopa?



Neuropsykiatriset oireet

- Masennus
- Aistiharhat
- Ahdistuneisuus
- Apatia
- Levottomuus, aggressiivisuus
- Harhaluulot
- Poikkeava motorinen käyttäytyminen
- Ärtisyys, mielialan vaihtelu
- Estottomuus
- Kohonnut mieliala



Parkinson ja muut lääkkeet

Lääkeryhmä	Voi käyttää	Varauksella	Ei saa käyttää
Kipulääkkeet	Tulehduskipulääkkeet, triptaanit	Indometasiini	
Neuroleptit		Atyypiset	Klassiset
Masennuslääkkeet	(Es)sitalopraami	Muut	MAO-A estäjät, Peritriptyl
Nukahtamislääkkeet	Tavanomaiset		Dormicum, Halcion
Pahoinvointilääkkeet		Primperan	Stemetil
Anksiolyytit		Tavanomaiset	



Päivystystapauksia

- Akuutti iatrogeeninen parkinsonismi
- Parkinsonin taudin oireiden lisääntyminen



Neurokirurgia

- Kun lääkehoito ei enää riitä
 - Levodopalle oltava kuitenkin vastetta
 - Alle 70-vuotiaat
 - Neurologi lähettää
- Stimulaattorihoito
 - STN (subtalaaminen tumake) molemminpuolisesti
 - Ei juurikaan enää talamotomioita
 - Pitkäkestoinen sähköärsytys muuttaa poikkeavuutta normaalimpaan suuntaan
 - Aivoelektrodiin kiinnitetään pieni pulssigeneraattori
 - Arvoja säädetään sopiviksi kontrollikäynnillä
 - Tarvittaessa voidaan laite poistaa



Kantasoluhoito

- Oletus: kantasolut erilaistuvat aivoissa dopamiinia tuottaviksi neuroneiksi
- Hoitokeiluja kahden vuosikymmenen ajan
 - Fetaalisia mesenkymaalaisia siirtoja, keskeytetty hättävien vaikutusten takia
- Uudet tutkimukset potilaan omasta luuytimestä kerättyistä kantasoluista
 - Laboratorioprosessoinnin jälkeen solut siirretään stereotaktisesti potilaan aivoihin
 - Lupaavia eläinmodellejä saatu



Hermokasvutekijät

- Saattavat parantaa neuronaalista toimintaa ja suojata neurodegeneraatiolta
- Suora injektio aivoihin (putamen)
- Tutkituin GDNF (glial-cell-derived neurotrophic factor) on neurturin
- Hermosolusiirteillä ei toistaiseksi ole saatu lupaavia tuloksia.



Parkinson-tutkimukset

Poimintoja käynnissä olevista hoitotutkimuksista

- Hermokasvutekijän injektio substantia nigraan
- Transkraniaalinen frontaalinen magneettistimulaatio
- Nikotiinilaastari motorisiin oireisiin
- Autologiset kantasolusiirrot omasta luuytimestä aivoihin
- Apomorfiini-nenäsuihke
- Suklaa
- Vihreä tee
- D-vitamiini
- Uusi MAO-B estäjä
- Adenosiiniantagonisti (kahvin kaltainen vaikutus)