

Levodopainfuusion käyttö edenneen Parkinsonin taudin hoidossa Suomessa vuosina 2006–2010

JOHDANTO: Edenneen Parkinsonin taudin hoitoon on maassamme käytetty aivojen syvästimulaatiota jo 1990-luvulta lähtien. Levodopainfuusio tuli uutena hoitomuotona käyttöön Suomessa vuonna 2006.

MENETELMÄT: Suomalaisista yliopisto- ja keskussairaaloista pyydettiin sairauskertomustiedot vuosina 2006–2010 levodopainfuusiota saaneista potilaista. Lisäksi aivojen syvästimulaatiolla hoidetuista potilaista pyydettiin tiedot iästä, sukupuolesta, diagnoosivuodesta ja leikkausajankohdasta. Sairauskertomuksista arvioitiin hoidon aloittamisen syy ja hoidossa pysyminen, komplikaatiot, tekniset ongelmat sekä erikoissairaanhoidon palveluiden käyttö.

TULOKSET: Levodopainfuusiota kokeiltiin yhteensä 105 potilaalle, joista 84 jatkoi hoitoa hyvällä tai kohtalaisella vasteella. Samana ajanjaksona aivostimulaattori asennettiin yhteensä 86 potilaalle. Levodopainfuusioon liittyi merkittävästi infektiota ja teknisiä ongelmia, eikä hoito vähentänyt potilaiden erikoissairaanhoidon käyttöä.

PÄÄTELMÄT: Levodopainfuusio on nopeasti noussut aivojen syvästimulaation rinnalle yhtä suosituksi hoidoksi edenneessä Parkinsonin taudissa. Hoitomuotoon liittyy melko paljon teknisiä ongelmia ja infektiota.

toispuolinen hitaus, jäykkyys ja vapina. Diagnoosi perustuu edelleen pääosin oirekuvaan ja kliinisiin löydöksiin. Vaikka parin viime vuosikymmenen aikana taudin hoitoon on kehitetty lukuisia uusia lääkkeitä, on levodopa edelleen tehokkain motoristen oireiden lievittäjä. Levodopahoidolla on kuitenkin haittansa: hankalasti tablettilääkityksellä hallittavia motorisia komplikaatioita kehittyi 20–50 %:lle levodopalla hoidetuista potilaista viidessä vuodessa ja 50–90 %:lle kymmenessä vuodessa (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2010).

Aivojen syvien osien sähköstimulaatiota on käytetty Parkinsonin taudin hoidossa 1990-luvulta lähtien. Se on tehokas erityisesti motoristen tilanvaihteluiden, vaikeiden niin sanottujen off-vaiheiden ja lääkeresistentin vapinan hoidossa (Heikkinen ym. 2004). Kyseessä on kajoava hoito, johon liittyy riski muun muassa kallonsisäisestä verenvuodosta (alle 2 %) ja keskushermostoinfektiosta (noin 5–10 %). Yleisin stimulaattorihoidon haittavaikutus on dysartria, jota voidaan laitetta säätämällä lievittää. Osa potilaista kieltäytyy hoidosta mainittujen riskien vuoksi. Vaikea dementia, hoitamaton vaikea masennus tai psykoosi, runsaat vaskulaariset muutokset ja selvä aivoatrofia pään magneettikuvauksessa ovat hoidon vasta-aiheita.

Aivostimulaattori lievittää lähinnä niitä motorisia oireita, joihin levodopahoidosta on edes lyhytkestoinen apu. Kaikille potilaille tehdäänkin aluksi levodopatesti, jolla selvitetään potilaan sen hetkinen vaste lääkkeeseen. Poikkeuksena on lepovapina, jota sähköstimulaatio lievittää riippumatta siitä, onko levodopasta apua. Vaikka osalla aivostimulaattoripotilaista Parkinson-lääkitystä voidaan vähentää merkittävästi, käytännössä kaikki jatkavat

1707



kuitenkin suun kautta otettavaa lääkitystä. Aivostimulaattorin asentaminen maksaa kokonaisuudessaan noin 35 000 euroa. Paristo kestää noin viisi vuotta, ja sen vaihtaminen maksaa noin 15 000 euroa.

Geelimuotoisen levodopan ohutsuoli-infuusio (Duodopa) sai myyntiluvan Suomessa vuonna 2006. Sen avulla saavutetaan lääkkeen tasaisempi pitoisuus plasmassa ja vakaampi hoitovaste verrattuna tavanomaiseen tabletti-lääkitykseen (Pekkonen 2008). Levodopa-infuusio soveltuu erityisen hyvin potilaille, joilla on tavanomaisesta lääkityksestä huolimatta vaikeita päivittäisiä tilanvaihteluja tai off-vaiheita. Dementia ei ole ehdoton este, mutta potilaan (ja omaisen) on kuitenkin kyettävä sitoutumaan hoitoon. Pään kuvantamistutkimuksia ei levodopainfuusiota harkittaessa tarvita. Hoidon tehoa arvioidaan osasto-olosuhteissa noin viikon ajan, jolloin potilas saa levodopageeli-infuusion nasoduodenaalisen letkun kautta. Mikäli vaste on suotuista, asetetaan potilaalle pysyvä mahantähystyksen avulla tehty perkutaaninen gastrostomia (PEG)-letku. Samalla suun kautta otettava Parkinson-lääkitys yleensä lopetetaan.

Levodopainfuusion haittapuolina ovat levodopageelin korkea hinta (noin 47 000 euroa vuodessa potilasta kohti), PEG-letkun tarve ja sisäletkun tukkeutumisongelmat. Potilas voi myös saada komplikaationa vatsakalvotulehduksen. Lisäksi osa potilaista vierastaa hoitoon liittyvää ulkoista pumppua (paino noin 0,5 kg pusseineen) ja päivittäistä säiliön vaihtoa. Aivojen syvästimulaatioissa kaikki komponentit ovat ihon alla ja parhaimmillaan potilas voi ”unohtaa” stimulaattorin useaksi vuodeksi.

Äskettäin on julkaistu ensimmäinen näitä kahta hoitomuotoa vertaileva tutkimus. Molemmat hoitomuodot lievittivät merkittävästi potilaiden motorisia oireita ja vähensivät päivittäisiä off-vaiheita. Sen sijaan ainoastaan aivojen sähköstimulaatio näytti vähentävän selvästi päivittäisten dyskinesioiden määrää. Levodopainfuusioryhmässä ilmeni aivostimulaattoriryhmää enemmän toimenpiteeseen liittyviä komplikaatioita, erityisesti PEG-letkun irtoamisia (Merola ym. 2011).

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, kuinka laajasti levodopainfuusio on käytössä Suomessa edenneen Parkinsonin taudin hoidossa ja onko sairaanhoitopiirien välillä eroja tämän hoitomuodon hyödyntämisessä. Tarkoituksena oli myös selvittää, millaisille potilaille levodopainfuusio on aloitettu, kuinka suurella osalla hoito on onnistunut, kuinka paljon hoidosta on aiheutunut komplikaatioita ja onko hoidolla ollut vaikutusta erikoissairaanhoidon neurologisten palveluiden käyttöön. Lisäksi kartoitettiin levodopainfuusion markkinoille tulon vaikutuksia aivostimulaattorin käyttöön sekä eroja hoitoihin valikoituvien potilaiden välillä.

Aineisto ja menetelmät

Kaikista maamme yliopisto- ja keskussairaaloiden neurologian klinikoista pyydettiin kesäkuussa 2010 tiedot Parkinsonin tautia sairastavista potilaista (TAULUKKO 1), joille on aloitettu levodopainfuusio, sekä heidän neurologiset potilasasiakirjansa kahdelta vuodelta ennen levodopainfuusion aloittamista ja kahdelta seuraavalta vuodelta. Yhdestä yliopistosairaalasta emme saaneet pyynnöistä huolimatta potilaiden sairauskertomustietoja. Asiakirjoista selvitettiin potilaiden taudin kesto ennen hoidon aloittamista, käytetyt lääkehoidot ennen levodopainfuusiota, syy levodopainfuusion aloittamiseen, komplikaatiot ja hoidossa pysyminen sekä syyt mahdolliseen hoidosta luopumiseen. Sairauskertomuksista etsittiin tiedot komplikaatioista ja vakavista haittavaikutuksista (infektiot, verenvuodot, laihtuminen, kasvaimet, kaatuilu, polyneuropatia). Infusioletkujen tukkeutumisesta ja vaihtamisesta laskettiin. Tyydyttävän hoitovasteen kriteerinä oli tilanvaihteluiden väheneminen tai motorisen suorituskyvyn paraneminen. Hyvän hoitovasteen kriteerinä oli selkeä toimintakyvyn paraneminen (esim. avuntarpeen väheneminen).

Sairauskertomuksista laskettiin erikoissairaanhoidon neurologisten palveluiden käyttö kaksi vuotta ennen levodopainfuusion aloitusta ja kaksi vuotta sen jälkeen. Osastohoitopäivät laskettiin epikriiseihin merkityistä tulo- ja lähtöpäivistä. Poliklinikkakäynneiksi laskettiin

ennakolta sovitut sairaalakäynnit. Päivystyspoliklinikakäynneiksi laskettiin ilman ajanvarausta tapahtuneet käynnit, jolloin potilas kotiutui alle 24 tunnissa. Levodopainfuusion aloituksen mahdollisesti aiheuttama lisääntynyt seurantakäyntien tarve huomioitiin laske-
malla sairauskertomustiedoista käyntitiedot vasta kuusi kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Potilaiden Parkinsonin taudin hoitoon käyttämät lääkkeet ennen levodopainfuusion aloittamista kirjattiin ja näistä laskettiin levodopaekvivalenssiannokset (LED) aiemmin kuvatulla laskukaavalla (Tomlinson ym. 2010). Levodopainfuusion annokset kirjattiin testijaksolta sekä 6 kk, 12 kk ja 24 kk hoidon aloittamisen jälkeen.

Aivostimulaattorileikkauksia vuosina 2006–2010 tehneistä neurokirurgisista yksiköistä (OYS, HYKS) saatiin leikattuja potilaita koskevat tiedot iästä ja sukupuolesta, diagnoosivuodesta, leikkauspäivästä sekä lähetteen tehneestä keskussairaalaapiiristä (TAULUKKO 2).

Sairaanhoitopiirien asukasmäärät vuodelta 2010 saatiin Tilastokeskuksen rekisteristä. Parkinsonin taudin erityiskorvattavia lääkkeitä ostaneiden lukumäärä sairaanhoitopiireittäin saatiin Kansaneläkelaitoksen tilastoista (www.kela.fi/kelasto).

Tutkimukselle haettiin HUS:n eettisen toimikunnan lausunto sekä sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön lupa. Tutkimuksessa noudatettiin Helsingin julistuksen ja hyvän kliinisen tutkimuksen (Good Clinical Practice, GPC) periaatteita.

TAULUKKO 1. Sairaanhoitopiirien asukasmäärät, Parkinsonin taudin erityiskorvattavia lääkkeitä vuonna 2010 ostaneiden määrät, levodopainfuusiohoitoa vuosina 2006–2010 kokeilleiden ja pysyvään hoitoon päätyneiden potilaiden määrät sekä vuosina 2006–2010 leikattujen uusien aivostimulaattoripotilaiden määrät. Suluisissa olevat luvut viittaavat hoitoa saaneisiin potilaisiin 1000:ta lääkekorvausta saanutta potilasta kohti.

Sairaanhoitopiiri	Asukkaita	Parkinson-lääkkeitä ostaneet	Levodopainfuusio		Stimulaattori
			Testattu	Pysyvä hoito	
Helsingin ja Uudenmaan	1 528 279	2 929	13 (4,4)	10 (3,4)	20 (6,8)
Etelä-Karjalan	132 899	428	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (4,7)
Kymenlaakson	175 377	472	0	0	3 (6,4)
Pirkanmaan	485 911	1 063	8 (7,5)	8 (7,5)	11 (10,3)
Etelä-Pohjanmaan	198 469	654	2 (3,1)	0	4 (6,1)
Kanta-Hämeen	174 555	475	4 (8,4)	4 (8,4)	6 (12,6)
Päijät-Hämeen	212 807	578	11 (19,0)	8 (13,8)	3 (5,2)
Vaasan	166 250	397	2 (5,0)	2 (5,0)	1 (2,5)
Pohjois-Savon	247 943	888	7 (7,9)	7 (7,9)	5 (5,6)
Etelä-Savon	105 952	350	2 (5,7)	2 (5,7)	2 (5,7)
Itä-Savon	45 608	191	5 (26,2)	4 (20,9)	0
Keski-Suomen	273 637	721	21 (29,1)	17 (23,6)	1 (1,4)
Pohjois-Karjalan	169 778	703	2 (2,8)	1 (1,4)	0
Pohjois-Pohjanmaan	398 335	931	5 (5,4)	5 (5,4)	6 (6,4)
Kainuun	78 703	262	9 (34,4)	7 (26,7)	4 (15,3)
Keski-Pohjanmaan	75 052	207	3 (14,5)	3 (14,5)	2 (9,7)
Lapin	118 201	311	4 (12,9)	2 (6,4)	6 (19,3)
Länsi-Pohjan	65 287	181	1 (5,5)	1 (5,5)	3 (16,6)
Varsinais-Suomen	468 464	1 232	–	–	4 (3,2)
Satakunnan	225 762	509	5 (9,8)	2 (3,9)	8 (15,7)
Yhteensä	5 347 269	13 482	105 (7,8)	84 (6,2)	85 (6,3)

– = tietoa ei saatavilla.

TAULUKKO 2. Suomessa vuosina 2006–2010 asennetut aivostimulaattorit (DBS), levodopainfuusiota kokeilleiden potilaiden määrä ja pysyvään levodopainfuusioon päätyneet potilaat.

Vuosi	DBS	Levodopainfuusio	
		Kokeiltu	Pysyvä
2006	21	8	6
2007	13	28	23
2008	21	23	18
2009	17	36	28
2010*	13	10	9
Yhteensä	85	105	84

*Tiedot 6/2010 saakka

Tilastolliset menetelmät

Potilaille, jotka olivat tietojen tallennuksen aikaan olleet hoidossa alle kahden vuoden ajan, laskettiin arvioitu kahden vuoden palveluiden käyttö korjauskertoimella (päiviä hoidon aloituksesta viimeiseen sairauskertomusmerkintään jaettuna 730 päivällä). Yli 6 kk:n käyntitietoja varten käytettiin korjauskerrointa 4/3, jotta luvut olisivat vertailukelpoisia kahden vuoden käyntitietoihin nähden.

Tietojen analysointiin käytettiin SPSS for Windows 15.0 -tilasto-ohjelmaa. Sairaanhoidopiirien vertailuun hyödynnettiin ANOVA-testiä. Tietoja ennen hoidon aloitusta ja sen jälkeen verrattiin t-testillä.

Tulokset

Aivostimulaattori asennettiin vuosina 2006–2010 yhteensä 85 potilaalle (46 miestä ja 39 naista). Samana aikana levodopainfuusiota kokeiltiin yhteensä 105 potilaalle (62 miestä ja 43 naista), joille tavanomainen tablettimuotoinen Parkinson-lääkitys oli osoittautunut riittämättömäksi motoristen oireiden hallinnassa.

Sairaanhoidopiirien välillä oli varsin suuria eroja hoitomuotojen käytössä: osa keskussairaaloista suosi selkeästi jompaakumpaa hoitomuotoa (TAULUKKO 1). Sairaanhoidopiirien välillä oli merkittävä ero levodopainfuusiopo-

tilaiden keskimääräisessä iässä ($p = 0,044$), mutta taudin kestossa tai Parkinson-lääkitysten annoksissa ei ollut eroa. Potilaita ei ollut riittävästi post hoc -analyysihin.

Levodopainfuusion aloittamisen tai hoitokokeilun syyt olivat hankala jäykkyys tai off-vaiheet (89 potilasta) ja tahattomat liikkeet (14 potilasta). Kahdella potilaalla ei sairauskertomusmerkintöjen perusteella voitu määrittellä keskeisintä syytä hoidon aloittamiseen. Aivostimulaattorin asentamisesta pidättäytyttiin seuraavien seikkojen vuoksi: potilaan toive (24 potilasta), merkittävä muistihäiriö (11), vaikea psykiatrinen sairaus (4), huono levodopavaste (2), suuri leikkausriski (1) ja muu eritelty syy (2). Merkintää aivojen syvästimulaatiosta käydystä keskustelusta ei löytynyt 30 potilaan asiakirjoista. Yhteensä 14 potilaalle oli ennen levodopainfuusiokokeilua asennettu aivostimulaattori, heistä 11 jatkoi levodopainfuusiota pitkäaikaisesti. Ennen levodopainfuusion aloittamista oli 22 potilaalla todettu kognitiivisten toimintojen heikkene- mistä (MMSE-pisteet alle 25) ja 24 potilaalla oli sairauskertomuksessa maininta harhoista.

Sairauskertomustietojen mukaan yhteensä 84 potilasta (49 miestä ja 35 naista) jatkoi levodopainfuusiota tyydyttävällä tai hyvällä vasteella (TAULUKKO 2). Viidellä potilaalla (4 miestä ja 1 nainen) testijakso ei oleellisesti lievittänyt oireita tai ilmeni haittavaikutuksia, ja siten pysyvää PEG-letkua ei asetettu. Pysyvän PEG-letkun laittamisen jälkeen hoidon lopetti 16 potilasta (10 miestä ja 6 naista); hoito lopetettiin keskimäärin 202 vuorokauden jälkeen (vaihteluväli 16–631 vuorokautta). Hoidon lopettamisen syitä olivat haittavaikutukset (6 potilasta), riittämätön teho motorisiin oireisiin (6), hoidon aiheuttama rasitus (5), PEG-letkun ongelmat (3) ja lisääntynyt sekavuus (1). Hoidon lopettaneiden ja hoitoa jatkaneiden välillä ei löytynyt tilastollisesti merkitseviä eroja potilaiden iässä, taudin kestossa, Parkinson-lääkitysten annoksissa, dementiaassa, harhoissa, kaatuilussa, PEG- tai sisäletkun vaihtokerroissa tai tukkeutumisisissa eikä hoitoon liittyvissä infektioissa.

Keskimääräinen LED tablettilääkityksellä ennen levodopainfuusion aloittamista oli

1 240 mg (keskihajonta 462 mg). Aivostimulaattorihoidossa ennen levodopainfuusiota olleiden ja muiden levodopainfuusioon päätyneiden potilaiden välillä ei ollut eroja LED:ssä (1 287 mg vs 1 227 mg). Levodopainfuusion testivaiheessa LED oli keskimäärin 1 339 mg (keskihajonta 386 mg), 6 kk:n kuluttua 1 519 mg (451), 12 kk:n kuluttua 1 527 mg (478) ja 24 kk:n kuluttua 1 515 mg (504). Ympäri vuorokautista levodopainfuusiota käytti yhteensä 30 potilasta. Levodopainfuusion ohella iltaisin otettavaa pitkävaikutteista levodopaa käytti 37 potilasta. Lisäksi kuusi potilasta jatkoi levodopainfuusion rinnalla dopamiiniagonistia ja yksi MAO-B:n estäjää.

Erikoissairaanhoidon neurologisten palveluiden (poliklinikkakäynnit, osastohoitopäivät, päivystyspoliklinikkakäynnit) käyttö levodopainfuusion aloittamisen jälkeen ei ollut merkittävästi erilaista kuin ennen hoidon aloittamista. TAULUKOSSA 3 on esitetty yli vuoden hoidossa olleiden potilaiden tulokset. Yli kaksi vuotta hoidossa olleiden (27 potilasta) osalta ei myöskään ilmennyt merkittäviä eroja verrattaessa tilannetta ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen.

Levodopainfuusion häiritsevät vaikutukset. Komplikaatiot olivat varsin tavallisia levodopainfuusiota saaneilla potilailla, yleisimmin ne liittyivät PEG:hen. PEG-letkun tyven paikallisinfektioita ilmeni 21 potilaalla. Vatsakalvotulehduksen tasoinen infektio ilmaantui 12 potilaalle, joista yksi tarvitsi tehohoitoa.

Merkittävä laihduminen (yli 10 kg) todettiin levodopainfuusion aloittamisen jälkeen viidellä potilaalla, joista neljällä painonlasku pysähtyi, vaikka levodopainfuusiota jatkettiin. Kaksi potilasta laihtui hoidon aloittamisen jälkeen

yli 20 kg. Yhden potilaan laihduminen jatkui levodopainfuusion lopettamisesta huolimatta ja potilas menehtyi. Lääketieteellisessä ruumiinavauksessa ei löytynyt syytä laihdumiselle.

Levodopainfuusion aloittamisen jälkeen menehtyi yhteensä 11 potilasta. Potilaista yksi kuoli Parkinsonin tautiin, yksi syöpätautiin, yksi sepelvaltimotautiin, yksi aivoinfarktiin, yksi kaatumisen seurauksena, kaksi infektioon ja kolme muuta äkilliseen sairauskohtaukseen. Yhden potilaan kuolinsyystä ei ollut tietoa.

Sisäletkun tukkeutuminen tai liukuminen pois paikaltaan oli yleinen ongelma. Seuranta-aikana sisäletku tai koko PEG-letku vaihdettiin kerran 18 potilaalta, kahdesti kahdeksalta potilaalta, kolmesti kolmelta potilaalta, viidesti yhdeltä potilaalta ja kuudesti yhdeltä potilaalta.

Aksonaalinen polyneuropatia diagnosoitiin viidellä potilaalla ja sekamuotoinen polyneuropatia yhdellä potilaalla levodopainfuusion aloittamisen jälkeen. Sairauskertomusmerkintöjen perusteella kaikilta potilailta suljettiin pois verikokein ainakin sokeriaineenvaihdunnan häiriöt, kilpirauhasen toimintahäiriö ja B12-vitamiinin puutos. Verikokeissa ei todettu myöskään merkkejä runsaasta alkoholinkäytöstä.

Sukupuolten väliset erot. Levodopainfuusiota saaneet naiset ja miehet olivat keskimäärin samanikäisiä (66,1 vs 64,8 v), eikä taudin kestossa ollut tilastollisesti merkittävää eroa sukupuolten välillä (16,5 vs 14,2 v). Ennen levodopainfuusiota potilaiden käyttämien Parkinson-lääkkeiden LED oli miehillä merkittävästi naisia suurempi (1 353 mg vs 1 081 mg, $p = 0,007$). Sukupuolten kesken ei todettu eroja taudin kestossa, levodopainfuusion

TAULUKKO 3. Potilaiden neurologisten sairaalapalveluiden käyttö ennen levodopainfuusion aloittamista ja sen jälkeen. Mukana ovat analyysin aikaan yli vuoden hoidossa olleet potilaat (n = 56). Arvot ilmoitettu keskiarvoina (keskihajonta).

	Kaksi vuotta ennen hoidon aloitusta	Kaksi vuotta hoidon aloittamisen jälkeen	Yli 6 kk hoidon aloittamisesta
Osastohoitopäivät	15,3 (27,0)	13,2 (17,1)	13,4 (18,5)
Poliklinikkakäynnit	4,2 (2,3)	4,3 (2,9)	3,7 (2,3)
Päivystyskäynnit	0,5 (1,5)	0,5 (1,0)	0,4 (1,0)

TAULUKKO 4. Levodopainfuusioon ja aivojen syvästimulaatioon päätyneiden demografiset tiedot. Arvot ilmoitettu keskiarvoina (keskihajonta).

	Levodopainfuusio	Aivostimulaattori	P-arvo
Ikä diagnoosin aikaan	50,6 (8,5)	48,5 (7,1)	Ei merkitsevä
Ikä hoitoa aloitettaessa	65,4 (7,1)	60,5 (7,7)	< 0,001
Taudin kesto (vuotta)	15,1 (5,4)	12,0 (4,1)	0,002

komplikaatioissa, PEG-letkun vaihdoissa tai tukkeutumissa, osastohoitopäivissä eikä poliklinikka- tai päivystyspoliklinikakäynneissä.

Myöskään aivojen sähköstimulaatioon päätyneiden potilaiden osalta naisten ja miesten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa iässä (62,1 vs 59,1 v). Naiset olivat kuitenkin sairastaneet Parkinsonin tautia hieman miehiä pidempään (13,2 vs 10,9 v, $p = 0,03$).

Levodopainfuusion ja aivojen syvästimulaation vertailu. Levodopainfuusiota saaneet potilaat olivat merkittävästi iäkkäämpiä kuin aivostimulaattorihoitoon päätyneet (TAULUKKO 4). He olivat myös sairastaneet Parkinsonin tautia pidempään. Levodopainfuusioon päätyneet potilaat, joilla oli aivostimulaattori, olivat muita levodopainfuusioon päätyneitä nuorempia (60,2 vs 66,1 v, $p = 0,01$), mutta taudin kestossa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Pohdinta

Tämä tutkimus on ensimmäinen laaja selvitys levodopainfuusion käytöstä Suomessa. Uusi hoitomuoto on otettu käyttöön nopeasti ja varsin laajasti ympäri maata: kaikissa yliopisto- ja keskussairaaloissa aloitetaan levodopainfuusiohoitoja. Stimulaattorihoito sen sijaan on keskitetty maassamme nykyisin kolmeen keskuskeskukseen. Joinakin vuosina tutkimusjakson aikana aloitettujen levodopainfuusioiden määrä ylitti selvästi asennettujen aivostimulaattoreiden määrän. Eri sairaanhoitopiirien välillä esiintyi selvää vaihtelua levodopainfuusioon ja aivojen syvästimulaatioon päätyneiden potilaiden suhteessa. Ilmiön taustalla ovat todennäköisesti paikalliset hoitoketjut ja -käytännöt.

Levodopainfuusiota saavien potilaiden määrä on lisääntynyt vuosina 2006–2010 yhtä suureksi kuin aivojen syvästimulaatiota

saavien potilaiden. Tämä on hieman yllättävää, sillä levodopainfuusio on ollut käytössä vasta vuodesta 2006 mutta aivostimulaattoreita on asennettu maassamme jo 1990-luvulta lähtien. Levodopainfuusiohoidon nopea yleistyminen liittyy ainakin osaltaan uuden hoitomuodon käyttöönottoon: kliinikot ovat todennäköisesti hakeneet kokemusta levodopainfuusiosta. Ruotsissa levodopainfuusio tuli käyttöön kokeellisena hoitona vuonna 1991 ja sai myyntiluvan 2004. Vuosina 1991–2008 Ruotsissa aloitettiin levodopainfuusiohoito yhteensä 150 potilaalle, heistä 80:lle vuosina 2003–2007 (Nyholm ym. 2012). Levodopainfuusio vaikuttaisi siis olevan Suomessa vähintään yhtä yleinen hoito kuin Ruotsissa. Kyseisen ruotsalaistutkimuksen potilaista 23 % keskeytti hoidon jossain vaiheessa; osuus on samaa luokkaa kuin tässä tutkimuksessa.

Aivojen sähköstimulaatiota ja levodopainfuusiota sai 2006–2010 vuosittain noin 40 potilasta (vaihteluväli 28–53). On arvioitu, että Suomessa aivostimulaattorihoito pitäisi aloittaa huonon lääkevästeen takia noin 200 Parkinson-potilaalle joka vuosi. Koska sekä aivojen syvästimulaation että levodopainfuusion käyttöaiheet ovat varsin pitkälle samat, näyttää siltä, että maassamme hyödynnetään näitä kahta hoitomuotoa edenneessä Parkinsonin taudissa liian vähän.

Levodopainfuusion aloittaminen ei vaikuttanut potilaiden sairaanhoitopalveluiden käyttöön. Osalla potilaista hoito oli mahdollisesti aloitettu liian myöhäisessä vaiheessa, jolloin avun tarve jatkuu hoidosta huolimatta. Vastavaan ranskalaiseen aineistoon (91 potilasta) verrattuna oman aineistomme potilaat olivat kuitenkin nuorempia (50,7 vs 72,8 v) ja hyväkuntoisempia (dementiaa 24 % vs 50 %). Potilaiden taudin kesto oli molemmissa aineis-

toissa keskimäärin noin 15 vuotta (Devos ym. 2009).

Huomattavan monelle aineistomme potilaista oli asennettu aivostimulaattori ennen levodopainfuusion aloittamista. Sairauskertomuksista ei näiden potilaiden osalta löytynyt merkintöjä aivostimulaattorin säätämisestä yli 6 kk leikkauksen jälkeen. Aivojen sähköstimulaation tiedetään vähentävän potilaiden päivittäistä levodopan tarvetta (Deuschl ym. 2006). Tässä tutkimuksessa aivojen syvästimulaatiota saaneiden ja muiden potilaiden välillä ei ollut eroja lääkityksissä ennen levodopainfuusiota. Tämä saattaa viitata siihen, etteivät stimulaattorin säädöt ole olleet potilailla optimaaliset. Aivostimulaattorin ohjelmoinnilla olisi joidenkin potilaiden motorinen oireisto ehkä saatu pysymään hallinnassa ilman levodopainfuusiota.

Haittatapahtumia ilmeni runsaasti, erityisesti PEG-letkun osalta. Vatsakalvotulehduksen taseisia infektioita oli 12 potilaalla, kun vastaavankokoisessa ranskalaisessa aineistossa niitä esiintyi vain neljällä (Devos ym. 2009). Sisäletkun tukkeutuminen ja liukuminen pois paikaltaan olivat erittäin tavallisia tapahtumia molemmissa aineistoissa. Levodopainfuusiossa käytettävän PEG-letkun mallia on muutettu muun muassa näiden syiden vuoksi, ja uudentyyppisen letkun pitäisi pysyä paremmin paikallaan ohutsuolessa.

Painonlasku on tavallista Parkinsonin taudissa, ja se liittyy erityisesti rasvakudoksen vähenemiseen. Syy tähän on kuitenkin edelleen epäselvä. Parkinson-potilaiden paino laskee, vaikka energiansaanti on jopa suurempi kuin terveiden verrokkien (Chen ym. 2003). Jäykkyys ja vapina saattavat lisätä energiankulutusta, kuten myös levodopahoitoon liittyvät tahattomat liikkeet. Lisäksi suoliston motiliteetin hidastuminen saattaa heikentää ravinnon imeytymistä (Pfeiffer 2003). Parkinson-lääkkeet aiheuttavat osalle potilaista pahoinvointia ja ruokahaluttomuutta, mutta muutoin niiden vaikutuksesta painoon on saatu ristiriitaisia tuloksia (Kashihara 2006). Levodopa- tai benseratsidilääkitys muuttaa lihaskudoksen ja rasvakudoksen hiilihydraattiaineenvaihduntaa mutta ei lisää lipolyysiä (Adams ym. 2008).

YDINASIAT

- ▶ Sekä levodopainfuusio että aivojen syvästimulaatio ovat tehokkaita hoitomuotoja edenneen Parkinsonin taudin hoidossa.
- ▶ Levodopainfuusio on muutamassa vuodessa nousut yhtä suosituksi hoitomuodoksi kuin aivojen sähköstimulaatio.
- ▶ Hoitomuotojen käytössä on selkeitä eroja eri sairaanhoitopiirin välillä.
- ▶ Sisä- tai PEG-letkuun liittyvät infektiot sekä sisäletkun tukkeutuminen ja liukuminen pois paikaltaan ovat varsin yleisiä komplikaatioita levodopainfuusiota saavilla potilailla.

Merkittävä painonlasku levodopainfuusion aloittamisen jälkeen saattaisi johtua yllääikityksen aiheuttamista runsaista tahattomista liikkeistä, mutta asiakirjamerkintöjen perusteella tästä ei vaikuttanut olevan kyse. Levodopa kilpailee aminohappojen kanssa imeytymisestä suolistossa (Contin ja Martinelli 2010), ja on mahdollista, että jatkuva levodopainfuusio vähentää proteiinien imeytymistä ravinnosta. Tämä voi osaltaan selittää painonlaskua.

Levodopahoito lisää veren metyyylimalonihappo- ja homokysteiniipitoisuutta, minkä on esitetty altistavan Parkinson-potilaita aksonaalille polyneuropatialle, vaikka seerumin B12-vitamiinipitoisuus olisikin vielä viitealueella (Toth ym. 2008). Kansainvälisissä julkaisuissa on kuvattu kaksi levodopainfuusioon liittyvää subakuuttia aksonaalista polyneuropatiatapausta, joissa taustalla löytyi B6- ja B12-vitamiinien puutos (Urban ym. 2010). Molemmissa artikkeleissa potilaiden taudinkuvan kerrotaan vakiintuneen vitamiinikorvauksen avulla. Tässä aineistossa viidellä potilaalla todettiin levodopainfuusion aloittamisen jälkeen aksonaalinen polyneuropatia ilman muuta selkeää aiheuttavaa tekijää. Polyneuropatiariskin vuoksi levodopainfuusiota käyttäville potilaille suositellaankin säännöllistä B12-vitamiinile folaattiarvojen seuranta sekä tarvittaessa

B12-vitamiinilisää (Santos-García ym. 2012).

Levodopainfuusion alkuvaiheessa LED suurentui selvästi verrattuna tablettilääkitykseen. Annokset pysyivät kuitenkin tasaisina kahden vuoden seurannan aikana, joten taudin eteneminen ei ole todennäköisesti syynä tähän. LED:n suurentuminen johtunee ainakin osittain yönaikaisesta levodopainfuusiosta, jota käytti noin kolmasosa potilaista. Ranskalaisessa aineistossa todettiin myös keskimäärin 199 mg:n lisäys LED:ssä levodopainfuusion aloittamisen jälkeen verrattuna tablettilääkitykseen (Devos ym. 2009).

Vaikka levodopainfuusio ei ratkaise kaikkia edenneen Parkinsonin taudin hoitoon liittyviä ongelmia, se on noussut nopeasti aivojen syvästimulaation rinnalle yhtä suosituksi hoitomuodoksi. Levodopainfuusioon ja erityisesti PEG-letkuun liittyy kuitenkin ongelmia. Potilasvalinnassa on syytä huomioida potilaan (tai omaisen) kyky oppia pumpun käyttö ja PEG-letkuun liittyvät hoitotoimenpiteet. Lievä dementia ei ole este levodopainfuusion

aloittamiseen, mutta oman klinisen kokemuksemme mukaan hoitoa ei kannata aloittaa keskivaikeaa tai vaikeaa dementiaa sairastavalle. Testijakson on syytä olla riittävän pitkä, jotta hoidon tehosta ja toimivuudesta saadaan riittävän hyvä käsitys ennen pysyvän PEG-letkun asettamista.

Aivostimulaattori näyttää sopivan useimmille nuorille ja dementoitumattomille potilaille edenneen Parkinsonin taudin hoitoon, koska potilaat omaksuvat säätölaitteen käytön yleensä hyvin. Siten potilaat voivat säätää stimulaattoria tarvittaessa jopa päivittäin odotettavissa olevan fyysisen rasituksen ja sosiaalisen tilanteen mukaan. Hoitomuotoa valittaessa on myös potilaan oma mielipide otettava huomioon. Aivostimulaattoripotilaiden leikkauksen jälkeiseen hoitoon ja varsinkin stimulaattorin säätöön tulisi kiinnittää aiempaa enemmän huomiota. Ainakin jokaisessa yliopistosairaalassa ja mahdollisesti myös suurimmissa keskussairaaloissa tulisi olla aivostimulaattorin säätämiseen perehtynyt neurologi. ■

* * *

Kiitämme kanssamme yhteistyötä tehneitä yliopisto- ja keskussairaaloiden neurologeja sekä erityisesti professori Esa Heikkistä ja sairaanhoitaja Taina Lahtea aivostimulaattoripotilaiden tietojen toimittamisesta.

VILLE PURSIAINEN, LT, neurologian erikoislääkäri
Kansaneläkelaitos, terveysosasto

EERO PEKKONEN, neurologian dosentti, osastonylilääkäri
HYKS, neurologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Ville Pursiainen: Apuraha (Solvay Pharma), asiantuntijapalkkio (Abbott, Boehringer-Ingelheim), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Orion Pharma, GlaxoSmitKlein, Boehringer-Ingelheim, Solvay Pharma)

Eero Pekkonen: Asiantuntijapalkkio (Abbott), luentopalkkio (Abbott, Medtronic, Orion, Boehringer-Ingelheim), muu palkkio (Boehringer-Ingelheim, Potilasvakuutuskeskus)

Summary

Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease in Finland 2006–2010

BACKGROUND. Deep brain stimulation (DBS) has been used for treatment of advanced Parkinson's disease (PD) since 1990's. Duodenal levodopa infusion (DLI) has been available since 2006.

MATERIALS AND METHODS. Patient records of DLI patients and clinical data of DBS patients from 2006–2010 were requested from all university and central hospitals in Finland.

RESULTS. DLI was tested on 105 patients. 84 had a favourable response and were on long-term treatment. 85 patients underwent DBS operation. Technical problems and complications were common in DLI treated patients.

CONCLUSIONS. DLI has become as popular as DBS in the treatment of advanced PD, but has a quite high complication rate.

KIRJALLISUUTTA

- Adams F, Boschmann M, Lobsien E, ym. Influences of levodopa on adipose tissue and skeletal muscle metabolism in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:863–70.
- Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53:676–9.
- Contin M, Martinelli P. Pharmacokinetics of levodopa. *J Neurol* 2010;257 Suppl 2:S253–61.
- 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.
- Devos D, French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:993–1000.
- Heikkinen E, Erola T, Tuominen J, Juolasmaa A, Haapaniemi T, Myllylä V. Parkinsonin taudin sähköstimulaatio. *Duodecim* 2004;120:789–96.
- Kansaneläkelaitos. Kelan tilastollinen vuosikirja 2010. Sastamala: Vammalan kirjapaino 2011.
- Kashihara K. Weight loss in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253 Suppl 7:VII/38–VII/41.
- Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiani L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:664–70.
- Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012, julkaistu verkossa 23.2.2012.
- Parkinsonin tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2006 [päivitetty 10.9.2010]. www.kaypa-hoito.fi
- Pekkonen E. Levodopainfuusio ja apomorfiini Parkinsonin taudin hoidossa. *Duodecim* 2008;124:402–9.
- Pfeiffer RE. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2003;2:107–16.
- Santos-García D, Fuente-Fernández R, Valdeoriola F, ym. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol* 2012, julkaistu verkossa 24.1.2012.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, ym. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649–53.
- Toth C, Sutton Brown M, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;13:1850–9.
- Urban PP, Wellach I, Faiss S, ym. Subacute axonal neuropathy in Parkinson's disease with cobalamin and vitamin B6 deficiency under Duodopa therapy. *Mov Disord* 2010;11:1748–52.