

Filip Scheperjans

Levodopan käyttö Parkinsonin taudin hoidossa

Parkinsonin tautiin ei ole taudin kulkua muokkaavaa hoitoa. Potilaan toimintakyvyn ja elämänlaadun parantaminen on ensisijainen peruste oireenmukaisen lääkehoidon aloittamiselle. Levodopa on Parkinsonin taudin lääkehoidon peruspilari, koska se on tehokkain lääke motorisiin oireisiin ja sen haittavaikeusprofiili on verraten edullinen. Taudin edetessä levodopan kliinisessä vasteessa tapahtuu kuitenkin ratkaisevia muutoksia ja sekä farmakokinetiikkaan että motorisiin komplikaatioihin liittyvät ongelmat voivat lisääntyä. Ymmärrys ruuansulatuskanavan merkityksestä ja myös ei-motorisista tilanvaihteluista levodopahoidossa on lisääntynyt merkittävästi. Viimeaikaiset tutkimustulokset osoittavat Parkinson-potilaan elämänlaadun ja toimintakyvyn paremmaksi, kun hoito aloitetaan levodopalla. Sen lisäksi levodopan aloituksen lykkääminen ei viivästyttä motoristen komplikaatioiden esiintymistä. Valtaosalla potilaista levodopahoidon välttelyyn ja lykkäämiseen ei ole perusteita.

Parkinsonin taudin motoriset ydinoireet, bradykinesia ja rigiditeetti sekä osa ei-motorisista oireista, kuten masennus, liittyvät keskiaivojen mustatumakkeen dopaminergisten hermosolujen rappeutumiseen ja tyvitumakkeiden vähentyneeseen dopaminergiseen hermotukseen (1,2). Lähes kaikkien Parkinsonin taudin motoristen oireiden lievittämiseen käytettävien lääkeaineiden vaikutus perustuu ensisijaisesti dopaminergisen vaikutuksen lisääntymiseen tyvitumakkeissa.

Levodopan farmakologia

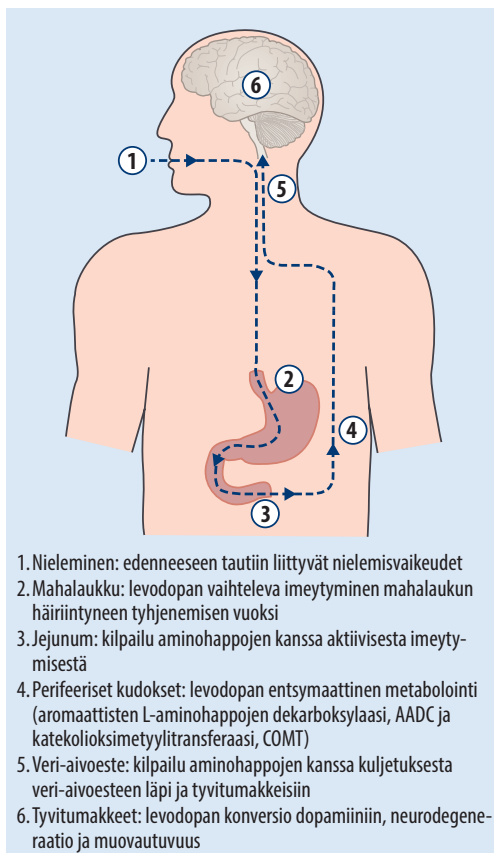
Levodopa (L-DOPA tai L-3,4-dihydroksifynyylialaniini) on dopamiinin luonnollinen esiaste, joka läpäisee veri-aivoesteen. Motoristen haittavaikutusten lisäksi levodopahoidon haasteet perustuvat erityisesti sen farmakokinetiikkaan. Se, kuinka paljon tablettimuotoisesta levodopasta päätyy tyvitumakkeisiin dopamiinina ja millä aikataululla, riippuu monesta tekijästä (**KUVA 1**). Tämän lisäksi levodopan pitoisuuden puoliintumisaika plasmassa on vain noin tunti, mikä johtaa laajasti vaihteleviin pitoisuuksiin. Tietyt suolistobakteerit voivat metaboloida levodopan, mikä voisi teoriassa hei-

kentää lääkkeen hyötyosuutta (3). Sen lisäksi levodopan farmakodynamiikkaan ja kliiniseen vasteeseen vaikuttavat neurodegeneraatio ja plastisuus.

Levodopahoidon kliininen vaste

Levodopa on pitänyt kärkisijaa tehokkaimpana Parkinsonin taudin motoristen oireiden hoidoksi suun kautta otettavana lääkkeenä ensimmäisestä kliinisestä julkaisusta vuodelta 1967 tähän päivään asti (**TAULUKOT 1 ja 2**) (4). Levodopasta saadaan minuuteista tunteihin kestävä ja pitoisuuksiin plasmassa korreloiva lyhytkestoinen vaste (noin 50–66 % tehosta) sekä toistuvina annoksina päivien tai jopa viikkojen kuluessa kehittyvä ja väistyvä pitkäkestoinen vaste (noin 33–50 % tehosta) (5). Levodopa voi lievittää myös tiettyjä ei-motorisia oireita, kuten muistiongelmia ja mielialaoireita.

Parkinsonin taudin edetessä levodopan kliinisessä vasteessa tapahtuu ratkaisevia muutoksia, joihin pitää kiinnittää huomiota seurannassa. Varhaisvaiheessa potilaat kokevat pitkäkestoisesta vasteesta ansiosta oireiden lievenemisen jatkuvana, vaikka pitoisuus plasmassa vaihtelee (**KUVA 2 A**). Taudin edetessä pitkäkestoinen



KUVA 1. Suun kautta otetun levodopan farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan vaikuttavat tekijät (10).

vaste lyhenee, todennäköisesti neurodegeneraation seurauksena, mikä ilmenee tilanvaihteluina eli kliinisten oireiden korostumisena aamulla (early morning off) tai seuraavan levodopa-annoksen ajankohtana (wearing-off) (**KUVA 2 B**). Oireiden lievitykseen tarvitaan myös suurempia pitoisuuksia plasmassa (6). Edenneessä vaiheessa pitkäkestoinen vaste voi kadota kokonaan ja kliinisten oireiden jyrkät tilanvaihtelut seuraavat melko tarkasti levodopan vaihtelevia pitoisuuksia plasmassa (**KUVA 2 C**).

Levodopan teho raajaoireisiin, erityisesti bradykinesiaan ja rigiditeettiin, ei pienene taudin edetessä, vaan pysyy ennallaan tai jopa paranee (6). Sen sijaan huonommin levodopalla lievittyvät keskiviivaoireet, kuten tasapainovaikeus, ryhtivirhe, kävelyvaikeus, hypomimia, dysartria ja dysfagia, voivat korostua merkittävästi taudin edetessä ja hallita toimintakykyä osalla potilaista (7).

Lääkevasteen puuttuminen, kun levodopan vuorokausiannos on vähintään 600 mg, on nykykriteereiden mukaan Parkinsonin taudin ehdoton poissulkukriteeri, jos potilaan oireet ovat vähintään kohtalaisia (8). Tähän ei laske mukaan puuttuvaa vastetta vapinaan, mikä joillekin potilaille voi olla helpoimmin seurattava oire. Lieväoireiset potilaat eivät joskus koe merkittävää levodopavastetta, joka kuitenkin tulee selvemmin esille taudin edetessä (7). Koska keskiviivaoireiden vaste levodopaan voi olla heikko, tulisi ensisijaisesti arvioida raajojen rigiditeetti ja bradykinesia. Muita mahdollisia riittämättömän vasteen syitä voivat olla lääkkeen nauttiminen ruuan kanssa, ruuansulatuskanavan häiriöt ja annoksen suurentamista estävät haittavaikutukset (9). Levodopa-annos tulisi suhteuttaa potilaan painoon, ja tämä tulisi ottaa huomioon vasteen arvioinnissa.

Haittavaikutukset

Levodopan haittavaikutusprofiili, dyskinesioita ja dopamiinisäätelyn häiriötä (DDS) lukuun ottamatta, on suotuisa verrattuna muihin Parkinson-lääkkeisiin (**TAULUKKO 1**) (10,11). Vaikka periaatteessa kaikki dopaminergiset haittavaikutukset voivat esiintyä levodopa-yksilääkehoidon yhteydessä, on niiden riski pienempi kuin dopamiiniagonisteja käytettäessä. Ruuansulatuskanavan haittojen esiintymistä voidaan vähentää ottamalla lääkettä alussa ruuan kanssa ja suurentamalla sen jälkeen annosta asteittain tyhjään vatsaan otettuna (12).

Hypotensio-ongelmat manifestoituvat yleensä vasta käytettäessä suurempia annoksia ja taudin edenneessä vaiheessa tai iäkkäillä potilailla. Ne voivat kuitenkin heikentää toimintakyvyn korjaantumista, jos potilas ei jaksa liikkua parhaan lääkevaikutuksen aikana. Jotkut potilaat sietävät subjektiivisesti paremmin levodopa-karbidopa- ja toiset levodopa-benseratsidihdistelmää, ja sieto-ongelmissa vaihtokokeilusta voi olla hyötyä. Jos potilaat kokevat haittavaikutuksena esimerkiksi vapinan pahenemista tai ahdistusta, on tosiasiaa kyseessä yleensä vähemmän lääkkeenoton jälkeen esiintyvä wearing-off-oire viivästyneen lääkevasteen vuoksi. Tämä voi johtua ylempään ruuansulatuskana-

TAULUKKO 1. Parkinsonin taudin varhaisvaiheen lääkevaihtoehdot.

Lääkeryhmä	Symptomaattinen teho	Haittavaikutusten riski	Yleisimmät haittavaikutukset
Levodopa	+++	+	Pahoinvointi Hypotensio tai ortostatismi Dopamiinisäätelyn häiriö ¹
Dopamiiniagonistit	++	++	Väsymys tai uneliaisuus Hypotensio tai ortostatismi Pahoinvointi Psykoosi Impulssikontrollin häiriöt Jalkojen turvotus
MAO-B:n estäjät	+	+	Hypotensio tai ortostatismi

¹dopamine dysregulation syndrome (DDS)

MAO-B = monoamiinioksidaasi B

TAULUKKO 2. Dopaminergisten Parkinson-lääkkeiden tehon vastaavuustaulukko (36,37).

Lääke	Dopaminergisen vaikutuksen muunto- kerroin suhteessa levodopaan	Enimmäisvuorokausiannos suhteutettuna teholtaan vastaavaan levodopa-annokseen
Levodopa		
Levodopa	1	1 500–2 000 mg ¹
Levodopa, depotvalmiste	0,75	1 500–2 000 mg ¹
Levodopa + COMT:n estäjät		
Levodopa + entakaponi ²	1,33	1 500–2 000 mg ¹
Levodopa + tolkaponi ²	1,5	1 500–2 000 mg ¹
Levodopa + opikaponi ²	1,5	1 500–2 000 mg ¹
Dopamiiniagonistit		
Pramipeksoli	143 (emäksenä) tai 100 (suolana) ³	450 mg
Ropiniroli	20	480 mg
Rotigotiini	30	480 mg
Apomorfini	10	1 000 mg
MAO-B:n estäjät		
Selegiliini	10	100 mg
Rasagiliini	100	100 mg
Safinamidi	1–2 ⁴	100 mg
Muut		
Amantadiini	1	400 mg

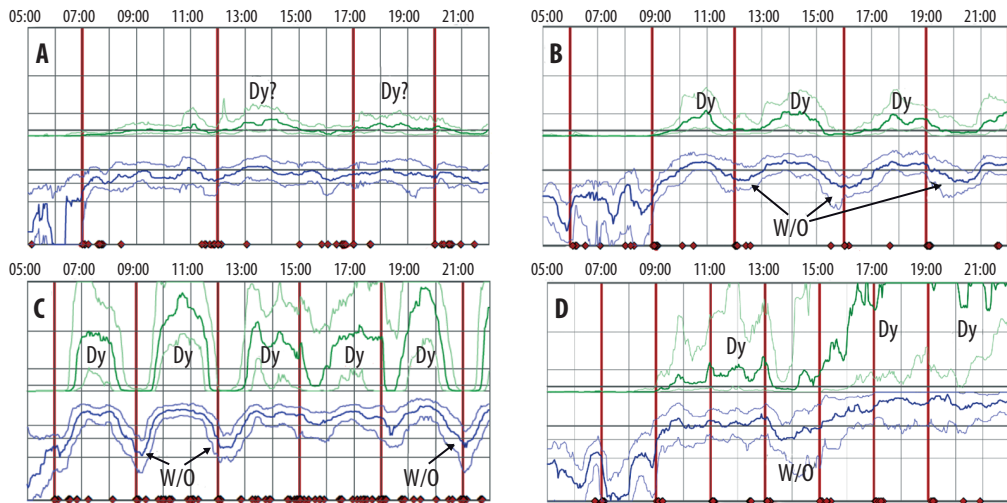
¹Levodopalle ei ole määritelty enimmäisannosta, ja annos riippuu muun muassa potilaan painosta.²COMT:n estäjien mg-määrää ei lasketa annokseen mukaan, vaan muuntokerroin käytetään vain levodopa-annokseen.³Suomessa pramipeksolin annos ilmaistaan emäksenä.⁴Safinamidin levodopaekvivalentti on aina 100 mg rippumatta siitä, onko vuorokausiannos 50 mg tai 100 mg.

COMT = katekolioksimeetyylitransferaasi, MAO-B = monoamiinioksidaasi B

van toimintahäiriöistä tai esimerkiksi siitä, että lääkettä ei oteta tyhjiin vatsaan (**KUVA 1**).

Merkittävälle osalle tehokkailla levodopa-annoksilla hoidetuista potilaista kehittyy keskimäärin 6–7 vuoden kuluttua motoristen oireiden alkamisesta uusia dyskinesioiksi kutsuttuja

tahattomia liikkeitä (13,14). Tablettilääkityksen aiheuttaman dopamiinireseptoreiden pulsoivan stimulaation ja plastisten muutosten dopaminergisissa ja nondopaminergisissa synapseissa arvellaan altistavan potilaan levodopan terapeuttisiin pitoisuuksiin liittyvälle koreaat-



KUVA 2. Esimerkkejä objektiivisen oireittauksen (PKG[®]) löydöksistä Parkinsonin taudin eri vaiheissa. Kuvaajat näyttävät dyskinesian (ylempi vihreä käyrä; mitä korkeampi käyrä, sitä vaikeampi dyskinesia) ja bradykinesian (alempi sininen käyrä; mitä syvemmällä käyrä käy, sitä vaikeampi bradykinesia) vaikeusasteen mediaanin ja vaihteluvälin ajan funktiona aamuvuoden ja iltakymmenen välillä viikon rekisteröinniltä. Punaiset pystyviivat edustavat suunniteltuja levodopan ottoaikoja. Alareunan punaiset ruudut edustavat potilaan tekemiä lääkkeenottokuitauksia. **A.** Varhaisvaiheen potilas, jonka oiretasapaino on hyvä ilman merkittäviä tilanvaihteluita, kun hän käyttää neljää

levodopa-annosta vuorokaudessa. **B.** Lieviä säännöllisiä tilanvaihteluita ja lieviä dyskinesioita. **C.** Taudin edenneessä vaiheessa esiintyy vaikeita ja jyrkkiä off-vaiheita sekä dyskinesioita. Dyskinesioiden osalta ajallinen yhteys levodopan lääkkeenottoon on osittain kadonnut (leveä vaihteluväli). Runsaat ylimääräiset lääkkeenottokuitaukset herättävät epäilyä impulssikontrollihäiriöstä tai dopamiinisäätelyn häiriöstä (DDS). **D.** Iltaapäivällä esiintyneitä äärimmäisen vaikeita dyskinesioita, joista potilas ei ollut tietoinen ja jotka eivät tulleet vastaanotolla esille.

Dy = dyskinesia, W/O = bradykinesian korostuminen (wearing-off).

tiselle peak-dose-dyskinesialle (**KUVA 2**) (14). Toinen yleinen dyskinesiamuoto on nilkan ja varpaiden dystoninen kouristus, joka on usein kivulias ja esiintyy levodopapitoisuuksien ollessa pieniä, esimerkiksi aamuyöstä (off-dystonia tai early-morning dystonia).

Vähemmän tunnettu dyskinesiamuoto on difaasinen dyskinesia, joka liittyy suureneviin ja pieneneviin, terapeuttisen kynnyksarvon lähellä oleviin pitoisuuksiin plasmassa (**KUVA 3**). Tämä dyskinesiamuoto esiintyy useimmiten jaloissa sekä saattaa olla monimuotoinen ja ilmetä ballistisina tai dystonisina liikkeinä tai outona kävelynä (14). Dyskinesian standardoituun arvioimiseen soveltuu muun muassa hiljattain suomennettu ja validoitu UDysRS-arviointityökalu (15).

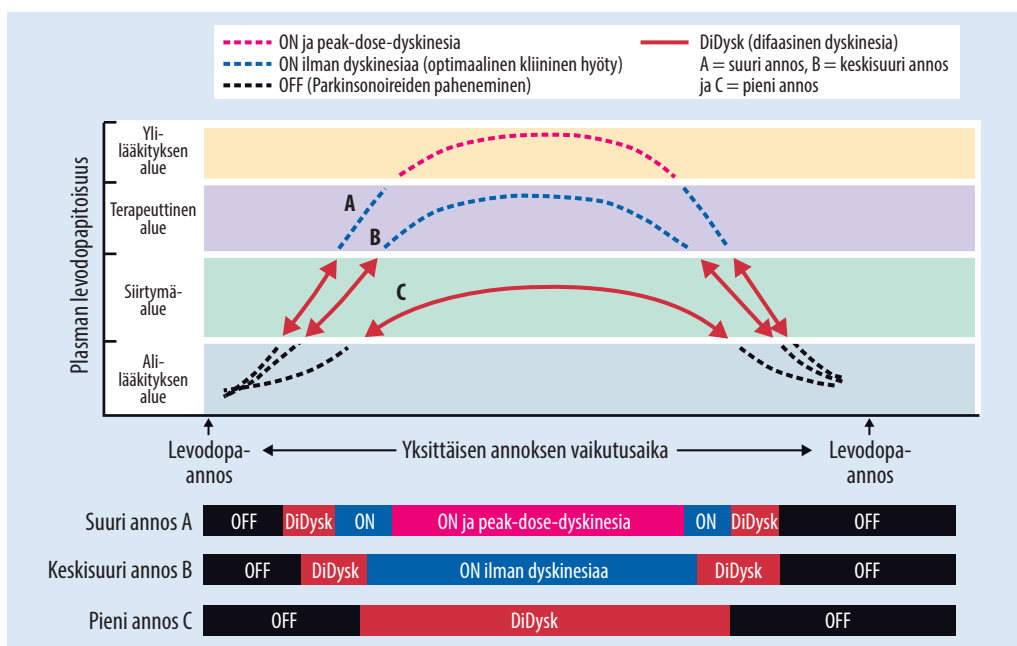
Peak-dose-dyskinesia mielletään usein ylläkirjitysoireeksi. Todellisuudessa levodopavaikutuksen terapeuttinen ja dyskineettinen kynnykset ovat hyvin lähellä toisiaan (14). Pitääkin siis

pohtia, onko potilas alilääkitty, jos hänellä esiintyy levodopahoitoon liittyviä tilanvaihteluita pelkkinä off-oireina ilman dyskinesiaa (14).

Tilanvaihtelut ja dyskinesiat kehittyvät yhtä herkästi ja hankalasti riippumatta siitä, onko levodopahoito aloitettu varhain tai myöhemmin (13,14,16,17). Sen sijaan niiden kehittymistä ennustavat taudin nuori alkamisikä, levodopan vuorokausiannos, laihuus, naissukupuoli, motoristen ja ei-motoristen oireiden vaikeus sekä taudin kesto ja eteneminen (16,18,19). Näistä tekijöistä tärkein lienee painoon suhteutettu levodopan vuorokausiannos. Motoristen komplikaatioiden riski lisääntyy merkittävästi, jos vuorokausiannos on 4 mg/kg tai suurempi (16).

Levodopahoito Parkinsonin taudin eri vaiheissa

Varhaisvaihe. Mistään läkehoidosta ei ole saatu vakuuttavaa näyttöä Parkinsonin taudin



KUVA 3. Eri dyskinesiamuotojen ajallinen esiintyminen kolmen erilaisen teoreettisen levodopa-annoksen yhteydessä (34). Pienintä annosta käytettäessä (C) difaasinen dyskinesia (DiDysk) esiintyy levodopa-annosten välillä, ja sitä voidaan virheellisesti tulkita peak-dose-dyskinesiaksi. Farmakoterapeuttiset strategiat vaihtelevat kussakin esimerkissä: levodopa-annosta tulee pienentää (tai amantadiinilääkitystä harkita) A:ssa, mutta suurentaa C:ssä. Levodopa-annosväliä voidaan lyhentää B:ssä.

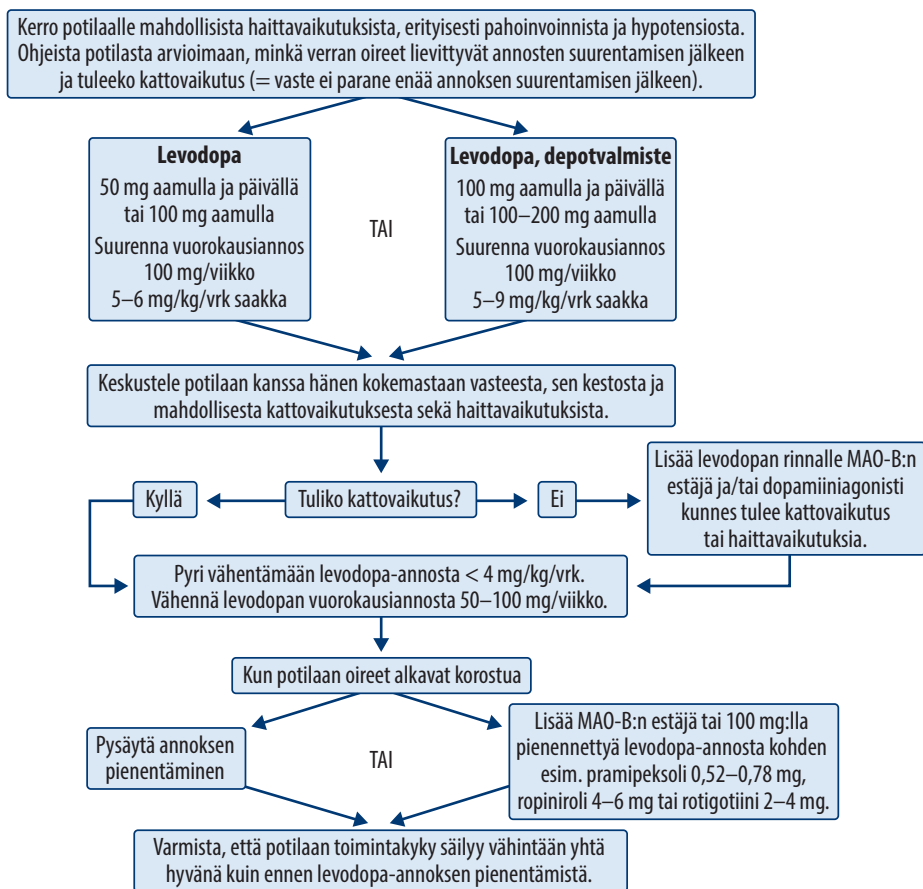
etenemistä hidastavasta tai nopeuttavasta vaikutuksesta. Lääkityksen aloittamisperuste on ensisijaisesti potilaan toimintakyvyn ja elämänlaadun parantaminen ilman merkittäviä haittoja. Motoriset oireet ovat usein kehittyneet hitaasti jo vuosia ennen diagnoosia. Moni potilas on tottunut tietämättään merkittäviinkin oireisiin eikä välttämättä tunnista niitä Parkinsonin taudin aiheuttamiksi. Siksi voi olla ongelmallista jättää lääkeyhdistelmän aloitustarve potilaan arvioitavaksi.

LEAP-tutkimuksessa, jossa verrattiin levodopan varhaista ja myöhempää aloitusta, ei havaittu eroa tilanvaihteluiden ja dyskinesian esiintyvyydessä (17). Vaikka potilaiden toimintakyky ei ollut alkutilanteessa heikentynyt, elämänlaatu oli varhaisen levodopahoidon ryhmässä parempi 22 viikon seurannassa. Iso PD MED -tutkimus osoitti, että potilaat, joiden hoito aloitettiin levodopalla, saavuttivat lievästi mutta johdonmukaisesti paremman elämänlaadun ja toimintakyvyn verrattuna potilaisiin, joiden hoito aloitettiin monoamiinioksidaasi B:n (MAO-B) estäjillä tai dopamiiniagonisteilla

(20). Tämä etu säilyi seitsemän vuoden seurannassa dyskinesian suuremmasta esiintyvyydestä huolimatta.

Olen itse kokenut hyödylliseksi tarjota potilaalle diagnosointivaiheessa levodopakokeilua, jossa potilas itse säättää levodopa-annostaan esimerkiksi 50 mg kahdesti vuorokaudessa viikoittain noin 5–6 mg/kg vuorokausiannokseen saakka (KUVA 4). Näin potilas pääsee kokemaan asianmukaisen lääkevaikutuksen (21). Se saattaa olla varsin merkittävä ja kokonaisvaltainen, ja hän voi verrata siihen myöhempien lääkeyhdistelmien tehoa. Siinä vaiheessa voidaan asteittain vähentää levodopa-annosta pienemmäksi kuin 4 mg/kg/vrk ja säilyttää oireiden hallinta lisäämällä lääkeyhdistelmään tarvittaessa vastaavasti esimerkiksi dopamiiniagonisti tai MAO-B:n estäjä. Tällöin apuna kannattaa käyttää annos-ekvivalenttitaulukkoa (TAULUKKO 2).

Varhaisvaiheessa saattaa olla mahdollista korvata levodopa kokonaan muilla lääkkeillä. Varhaisvaiheessa myös levodopan depotvalmisteiden käyttöä voidaan kokeilla päiväsaikaan, kun otetaan huomioon pienempi hyötyosuus



KUVA 4. Kirjoittajan ehdotus lääkkeen aloitukseksi Parkinsonin taudin varhaisvaiheessa.

ja halutaan vähentää haittavaikutuksia ja lääkkeenottokertoja sekä saavuttaa tasaisempia pitoisuuksia plasmassa (**KUVA 4**).

Lääkeannoksen säätämisen aikana kannattaa seurata tilannetta vastaanotolla kuukausittain tai ainakin puhelimitse ja pidentää väliä, kun sopiva lääkehoito on löytynyt. Nuorena sairastuneiden ja hyvin lieväoireisten potilaiden hoito voi olla perusteltua aloittaa muulla lääkkeellä, mutta levodopaa ei tule lykätä turhaan, jos potilaalla on haittaavia oireita. Jos pääoireena on invalidisoiva vapina, kannattaa lääkevaste selvittää ripeästi reiluillakin lääkeannoksilla ja harkita ajoissa syväaivostimulaatiota tai talamotomia.

Säännöllisten tilanvaihteluiden ja dyskinesioiden vaihe. Jos potilas oireilee vähintään kohtalaisesti, hänen tautinsa on kestänyt vähintään kuusi vuotta ja hänellä on levodopalaaki-

tys, mutta tilanvaihteluita ei ole kehittynyt, tulisi pohtia alilääkityksen mahdollisuutta (13). Potilaita tulee informoida ajoissa, missä muodossa tilanvaihtelut saattavat ilmetä. Tilanvaihtelut ovat yleensä alussa selkeässä ajallisessa yhteydessä lääkkeenottoon (**KUVA 2 B**).

Potilailta pitää kysyä, kokevatko he motoristen oireiden korostumista ennen aamuannosta tai seuraavien lääkeannosten aikoihin. Ei-motorisilla tilanvaihteluilla tarkoitetaan tiettyjen oireiden, kuten ahdistuksen, levottomuuden ja kivun, mutta myös vatsan pullotuksen ja hengenahdistuksen (pallean dystonia tai kouristus?), korostumista levodopavaikutuksen hiipuesssa (22). Jos potilas raportoi tällaisia oireita, pitää selvittää, korostuvatko samaan aikaan myös Parkinsonin taudin liikehäiriöoireet ja helpottaako levodopa oireita. Useimmiten nämä ovat off-oireita, ja olen nähnyt useiden

potilaiden ajautuvan raskaisiin psykiatrisiin hoitoihin, koska oireiden yhteyttä levodopaan ei tunnistettu. Ei-motoriset oireet saattavat pahentua jo ennen motorisia oireita, ja jotkut potilaat ottavat niihin herkästi ylimääräisiä lääkeannoksia ja ajautuvat ylläkäytystilaan (DDS).

Off-oireiden lievittämiseksi voidaan kokeilla ensisijaisesti MAO-B:n estäjiä tai dopamiinagonisteja, jotka ovat pitkävaikutteisia ja näyttävät parantavan elämänlaatua enemmän kuin katekolioksimeytylitransferaasin (COMT) estäjät (23). Amantadiini saattaa lievittää tilanvaihteluita ilman dyskinesian lisääntymistä (24). Jos lisätään levodopa-annosten lukumäärää tai lyhennetään annosvälejä, ei automaattisesti tarvitse pienentää kerta-annoksia. Sama koskee entakaponin aloitusta. Opikaponin osalta rajallinen kokemus viittaa siihen, että ilman samanaikaista annosvähennystä dyskinesiariski suurenee. Kannattaa välttää levodopa-annoksia, jotka ovat lähellä terapeutista kynnsarvoa, koska niihin voi liittyä paradoksaalista parkinsonismin korostumista ja difaasista dyskinesiaa (KUVA 3) (6,14).

Jos potilaalla ei esiinny lainkaan peak-dose-dyskinesiaa, voidaan ensin lisätä lääkitystä, kunnes joko haittavaikutukset tai dyskinesiat tulevat esteeksi. Lievä peak-dose-dyskinesia ei vaadi lääkevähennystä, jos potilas ei koe sitä haittaavaksi eikä havaita viitettä DDS:stä. Off-oireet ovat potilaille yleensä huomattavasti haittaavampia. Amantadiinilla voidaan yrittää lievittää peak-dose-dyskinesioita ilman off-oireiden lisääntymistä.

Pitkäkestoisen vasteen heikentyessä potilaat ovat alttiimpia levodopan farmakokineettisiin ongelmiin, joten näihin tulee kiinnittää huomiota. Vastetta voidaan yrittää nopeuttaa pureskelemalla tai murskaamalla tabletteja tai käyttämällä liukenevaa levodopaa säännöllisesti tai tarvittaessa. Depotvalmisteet ovat herkempiä farmakokineettisille vaihteluille mutta toimivat usein hyvin yö- ja aamuoireisiin.

Käyttämällä objektiivisia oiremittausmenetelmiä saadaan tarkempaa tietoa lääkkeenoton ja oireiden vaihtelun yhteydestä ja voidaan määritellä oireiden tavoitearvot, joihin verraten voidaan todeta keskimääräistä yli- tai alilääkitystä (KUVA 2) (25). Tietyt menetelmät antavat

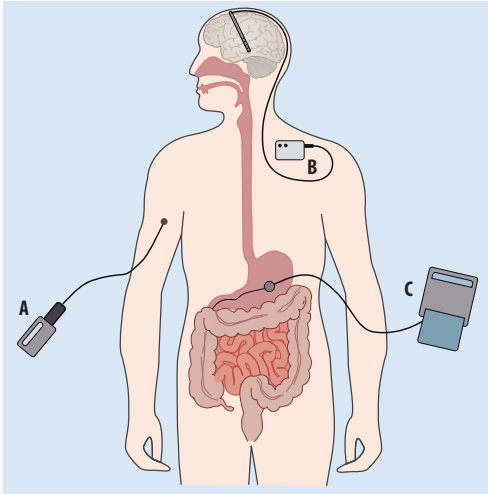
Ydinasiat

- ▶ Levodopa on tehokkain ja hyvin siedetty lääke Parkinsonin taudin motorisiin oireisiin.
- ▶ Taudin edetessä kliininen vaste levodopaan muuttuu, mikä voi johtaa tilanvaihteluihin ja dyskinesioihin.
- ▶ Levodopahoidon lykkääminen ei viivästytä motoristen komplikaatioiden esiintymistä.
- ▶ Motorisista komplikaatioista huolimatta levodopa parantaa potilaiden elämänlaatua enemmän kuin muut Parkinson-lääkkeet.
- ▶ Levodopahoitoa tulisi tarjota lähes kaikille Parkinson-potilaille, joilla on haittaavia motorisia oireita.

myös tietoa päiväväsämyksestä, mikä voi liittyä tautiin, lääkityksiin tai hypotensioon, sekä tietyissä tilanteissa impulssikontrollin häiriöistä ja DDS:stä. Tutkimuksissa on osoitettu, että yli 70 %:lla Parkinsonin tautia sairastavista potilaista hoitotasapaino ei ole optimaalinen ja että hoidon optimointi objektiivista oiremittausta käyttämällä parantaa motorisia ja ei-motorisia oireita sekä elämänlaatua (26,27).

Edennyt vaihe. Levodopan pitkäkestoisen vasteen puskuroivan vaikutuksen heikentymisen yhdistyneenä sekä taudin että lääkityksen aiheuttamiin ylemmän ruoansulatuskanavan toimintahäiriöihin on yleisin syy lääkkeenoton ja tilanvaihteluiden välisen ajallisen yhteyden katoamiselle (KUVAT 1 ja 2). Satunnaisiin off-tiloihin voidaan käyttää liukenevaa levodopaa ja yhdistää se tarvittaessa apomorfiiniruiskeisiin. Usein tilanne kuitenkin etenee tilanteeseen, jossa on hyvin vaikeaa saavuttaa hyvää oiretasapainoa näillä keinoilla.

Laiteavusteisten hoitojen peruseriaate on, että ne lievittävät tilanvaihteluita vähentämällä Parkinson-oireiden lääkevasteen riippuvuutta ylemmän ruoansulatuskanavan toiminnasta. Levodopa voidaan antaa infuusiona suoraan ohutsuoleen gastrostooman kautta ja apomorfiini infuusiona ihonalaisesti tai oireita voidaan



KUVA 5. Parkinsonin taudin laiteavusteiset hoitomuodot (35). **A.** Ihonalainen apomorfiini-infuusio tai -ruiske. **B.** Syväaivostimulaatio tai stereotaktinen ablaatio. **C.** Levodopa-karbidopa- tai levodopa-karbidopa-entakaponi-infuusio ohutsuoleen gastrostooman kautta viedyn letkun kautta.

pyrkii lievittämään lääkityksestä riippumattomasti syväaivostimulaatiolla tai stereotaktisella ablaatiolla (**KUVA 5**). Jos potilas ottaa vähintään viisi kertaa vuorokaudessa riittäviä annoksia levodopaa ja hänellä on edelleen vähintään kaksi tuntia off-oireita tai tunti haittaavaa dyskinesiaa vuorokaudessa, tulisi harkita laiteavusteisia hoitoja (28).

Hyvä vaste levodopahoitoon on yleensä edellytys siirtyä kajoaviin hoitoihin. Levodopatestiä tehtäessä kannattaa muistaa viivästyneen lääkevasteen mahdollisuus. Joidenkin potilaiden off-oireet taas saattavat alkaa aamulla vasta muutaman tunnin valvomisen jälkeen. Tämän sleep-benefit-ilmiön mekanismeja ei tunneta tarkasti, mutta se voi vaikuttaa levodopatestin tulokseen.

Parkinsonin taudin edenneessä vaiheessa ajaututaan usein tilanteeseen, jossa joudutaan haittavaikutusten vuoksi luopumaan vähitellen muista Parkinson-lääkkeistä kuin levodopasta.

Levodopa-annokset voivat olla suuria, ja haittavaikutusriski lisääntyy. Suuriin levodopa-annoksiin ja erityisesti levodopa-infuusiohoitoon voi liittyä polyneuropatiaa, jossa voidaan havaita suurentuneita homokysteiinipitoisuuksia ja pienentyneitä folaatti- sekä B₆- ja B₁₂-vitamiinien pitoisuuksia (29). Kannattaakin herkästi seurata levodopahoidossa olevien potilaiden vitamiinipitoisuuksia ja aloittaa tarvittaessa kolmois-B-vitamiinikorvaushoito.

Lopuksi

Tautia hidastavan hoidon puuttuessa Parkinsonin tautia sairastavan potilaan elämänlaadun kohentaminen on keskeinen tavoite. Potilaalle on tärkeää kokea heti varhaisvaiheessa, että hänen oireitaan voidaan olennaisesti lievittää lääkityksellä. Levodopa antaa tämän kokemuksen luotettavimmin, turvallisimmin ja nopeimmin. Suomessa levodopan käyttö Parkinsonin taudin varhaisvaiheessa on ollut verraten varovaista, ja myös Käypä hoito -suositus kehottaa levodopan välttelyyn alle 60–65-vuotiaiden potilaiden hoidossa (30–33). Nykytiedon valossa levodopan tulisi olla ensisijainen lääke valtaosalle Parkinsonin tautia sairastavista, joilla on haittaavia motorisia oireita. ■

FILIP SCHEPERJANS, Dr. med., neurologian erikoislääkäri, dosentti

HYKS, Neurokeskus, neurologian linja
Helsingin yliopisto, Clinicum
Aava Lääkärikeskus, NeuroBiome Oy
NeuroInnovation Oy

SIDONNAISUUDET

Filip Scheperjans: Apuraha (Renishaw, Orion), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AbbVie, Orion, GE Healthcare, Merck, Teva, Bristol Myers Squibb, Sanofi, Biogen, Axial Biotherapeutics, MRM Health), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Nordic Infucare), luottamustoimet (Suomen neurologisen yhdistyksen liikehäiriöjako, pj), muut sidonnaisuudet (osakkeenomistukset: NeuroBiome Oy, NeuroInnovation Oy; osakeoptiot: Axial Biotherapeutics; yritysysteistyö: Global Kinetics Corporation)

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu J. Lindsberg

KIRJALLISUUTTA

- Liu FT, Ge JJ, Wu JJ, ym. Clinical, dopaminergic, and metabolic correlations in Parkinson disease: a dual-tracer PET study. *Clin Nucl Med* 2018;43:562–71.
- Saari L, Heiskanen L, Gardberg M, ym. Depression and nigral neuron density in Lewy body spectrum diseases. *Ann Neurol* 2021;89:1046–50.
- van Kessel SP, Auvinen P, Scheperjans F, ym. Gut bacterial tyrosine decarboxylase associates with clinical variables in a longitudinal cohort study of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2021;7:115.
- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967;276:374–9.
- Anderson E, Nutt J. The long-duration response to levodopa: phenomenology, potential mechanisms and clinical implications. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:587–92.
- Contin M, Martinielli P. Pharmacokinetics of levodopa. *J Neurol* 2010;257(Suppl 2):S253–61.
- McColl CD, Reardon KA, Shiff M, ym. Motor response to levodopa and the evolution of motor fluctuations in the first decade of treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1227–34.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, ym. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591–601.
- Mertsalmi T, Arkkila P, Hissa M, ym. Parkinsonin tautia sairastavien ruuansulatuskanavan oireet. *Duodecim* 2017;133:1913–21.
- Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, ym. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging* 2010;5:229–38.
- de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, ym. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol* 2020;19:452–61.
- Lenka A, Di Maria G, Lamotte G, ym. Practical pearls to improve the efficacy and tolerability of levodopa in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2022;22:489–98.
- Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, ym. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain* 2014;137(Pt 10):2731–42.
- Espay AJ, Morgante F, Merola A, ym. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: current and evolving concepts. *Ann Neurol* 2018;84:797–811.
- Kaasinen V, Scheperjans F, Kärppä M, ym. Validation of the Finnish Version of the Unified Dyskinesia Rating Scale. *Eur Neurol* 2021;84:444–9.
- Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, ym. Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1064–71.
- Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, ym. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2019;380:315–24.
- Cilia R, Cereda E, Akpalu A, ym. Natural history of motor symptoms in Parkinson's disease and the long-duration response to levodopa. *Brain* 2020;143:2490–501.
- Kelly MJ, Lawton MA, Baig F, ym. Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: a prospective cohort study. *Mov Disord* 2019;34:1174–83.
- PD Med Collaborative Group, Gray R, Ives N, ym. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014;384:1196–205.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, ym. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498–508.
- Classen J, Koschel J, Oehlwein C, ym. Non-motor fluctuations: phenotypes, pathophysiology, management, and open issues. *J Neural Transm* 2017;124:1029–36.
- Gray R, Patel S, Ives N, ym. Long-term effectiveness of adjuvant treatment with catechol-O-methyltransferase or monoamine oxidase B inhibitors compared with dopamine agonists among patients with Parkinson disease uncontrolled by levodopa therapy: the PD MED Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2022;79:131–40.
- Waters C. Other pharmacological treatments for motor complications and dyskinesias. *Mov Disord*. 2005;20 Suppl 11:S38–44.
- Odin P, Chaudhuri KR, Volkman J, ym. Viewpoint and practical recommendations from a movement disorder specialist panel on objective measurement in the clinical management of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2018;4:14.
- Farzanehfar P, Woodrow H, Braybrook M, ym. Objective measurement in routine care of people with Parkinson's disease improves outcomes. *NPJ Parkinsons Dis* 2018;4:10.
- Woodrow H, Horne MK, Fernando CV, ym. A blinded, controlled trial of objective measurement in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2020;6:35.
- Kaasinen V, Kärppä M, Lyytinen J, ym. KaJoavat hoidot Parkinsonin taudissa. *Suom Lääkäril* 2015;70:1077–80.
- Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, ym. Levodopa-induced neuropathy: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6:96–103.
- Kärppä M, Kaasinen V. Vapaammat kädet Parkinsonin taudin levodopahoitoon. *Suom Lääkäril* 2017;72:2137–8.
- Parkinsonin tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2022 [julkaistu 28.3.2022].
- Parkinson's disease in adults. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline [NG71] 19.7.2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/chapter/recommendations>
- Pringsheim T, Day GS, Smith DB, ym. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice guideline summary: a report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2021;97:942–57.
- Verhagen Metman L, Espay AJ. Teaching video neuro images: the underrecognized diphasic dyskinesia of Parkinson disease. *Neurology* 2017;89:e83–4.
- Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, ym. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015;14:625–39.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, ym. Systematic review of levodopa dose equivalence reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649–53.
- Schade S, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Levodopa equivalent dose conversion factors: an updated proposal including opicapone and safinamide. *Mov Disord Clin Pract* 2020;7:343–5.