

NON-ERGOT DOPAMIINIAGONISTIT MONOTERAPIANA PARKINSONIN TAUDIN VARHAISVAIHEEN LÄÄKEHOIDOSSA

Pekko Hujanen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Lokakuu 2011

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

HUJANEN PEKKO: NON-ERGOT DOPAMIINIAGONISTIT MONOTERAPIANA PARKINSONIN TAUDIN VARHAISVAIHEEN LÄÄKEHOIDOSSA

Kirjallinen työ, 26 s.

Ohjaajat: dosentti Hanna Kuusisto, professori Tapani Keränen

Lokakuu 2011

Avainsanat: pramipeksoli, ropiniroli, levodopa

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää non-ergot dopamiiniagonistien (DA) tehoa lievän Parkinsonin taudin varhaisvaiheen monoterapiahoidossa. MAO-B:n estäjä selegiliinillä on tutkimuksissa pystytty lykkäämään levodopan aloitusta 4–11 kuukaudella, dopamiiniagonisteista ei vastaavaa tietoa ole.

Aineiston 472 potilaan joukosta seulottiin potilaat, joille aloitettiin non-ergot dopamiiniagonisti monoterapiana ensimmäisenä Parkinsonin taudin lääkkeenä (n = 49). Potilastietojärjestelmästä poimittiin tiedot potilaasta (oireiden kesto, oireiden puoli ja laatu, työtilanne) sekä aloitetusta lääkkeestä (lääkeaine, saavutettu annos, lääkehoidon kesto, lääkehoidon lopputulema). Lääkehoidon päätetapahtumina olivat muun Parkinsonin taudin lääkkeen kombinointi hoitoon, DA:n vaihto toiseen DA:iin, DA:n lopetus tai seuranta-ajan loppuminen.

47 %:lle potilaista aloitettiin ropiniroli ja 53 %:lle pramipeksoli. Saavutetuissa maksimiannoksissa ennen päätetapahtumia ei ollut eroja, jos lääkeaineiden tehoja vertailtiin lineaarisesti. DA-monoterapia kesti keskimäärin 1 v 4,6 kk ennen levodopaan siirtymistä. Pramipeksolilla aloittaneilla oli 2,97-kertainen riski siirtyä levodopahoitoon kuin ropinirolin aloittaneilla (p = 0,09), mutta pramipeksoli aloitettiin suhteessa useammin potilaille, joiden primaarioireisto oli molemminpuolinen (huonompi ennuste).

Dopamiiniagonistien teho varhaisvaiheen Parkinsonin taudin monoterapiahoidossa lienee ainakin yhtä hyvä kuin MAO-B:n estäjien, mutta lisätutkimuksia tarvitaan.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	4
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	6
2.1 MÄÄRITELMÄ.....	6
2.2 ESIINTYVYYS.....	6
2.3 RISKITEKIJÄT.....	7
2.4 PATOFYSIOLOGIA.....	7
2.5 DIAGNOSTIIKKA.....	8
2.6 LÄÄKEHOITO.....	9
2.6.1 Dopamiiniagonistit.....	9
2.6.2 MAO-B:n estäjät.....	9
2.6.3 Levodopa ja liitännäislääkkeet.....	10
2.6.4 Muut Parkinsonin taudin lääkkeet.....	10
3 POTILASAINESTO JA MENETELMÄT.....	12
3.1 POTILASAINESTO.....	12
3.2 MENETELMÄT.....	12
4 TULOKSET.....	14
5 POHDINTA.....	22
LÄHTEET.....	25

1 JOHDANTO

Parkinsonin tauti on etenevä neurologinen sairaus ja parantavaa hoitoa tautiin ei toistaiseksi ole keksitty (9). Ensimmäiset dokumentoidut lääkekokeilut ovat 1800-luvulta, jolloin kokeiltiin Belladonna (suom. Myrkykoiso) -kasvista eristettyjä antikolinergisiä alkaloideja motoristen oireiden hoitoon. 1967 tehtiin ensimmäiset kliiniset kokeet levodopalla, joka mullisti Parkinsonin taudin lääkehoidon (10). Levodopa oli vuosikymmeniä Parkinsonin taudin hallitseva lääke, mutta hyvin pian huomattiin, että levodopa lievittää motorisia oireita rajallisen ajan ja toleranssi sitä vastaan kasvaa ajan kuluessa. Suurenevat annokset johtavat ennen pitkää hankaliin motorisiin komplikaatioihin: lääkkeen vasteen voimakkuus ja ennustettavuus heikkenee sekä riski tahattomiin liikkeisiin eli dyskinesioihin kasvaa (11). Tästä huolimatta levodopa yhdistettynä dopadekarboksylaasin estäjään on tehokkain Parkinson taudin oireita lievittävistä lääkehoidoista (12, 13, 14).

Parkinsonin taudin lääkehoidon tavoitteena on potilaan toimintakyvyn parantaminen/ylläpito sekä motoristen oireiden vähentäminen. Koska motoristen komplikaatioiden riski kasvaa suhteessa levodopan käyttövuosiin, nykyiset hoitokäytännöt ohjaavat hoitavia lääkäreitä lykkäämään levodopan aloittamista etenkin nuorilla potilailla niin pitkälle kuin mahdollista. Alle 75-vuotiaiden hyväkuntoisten oireita lievittävä hoito tulisi aloittaa MAO-B:n estäjällä tai dopamiiniagonistilla (12,15,16). Ensimmäiset dopamiiniagonistit olivat ergotjohdannaisia, mutta näiden huomattiin aiheuttavan pleuriittia sekä keuhko- ja retroperitoneaalifibroosia. Uusilla non-ergot dopamiiniagonisteilla (pramipeksoli, ropiniroli ja rotigotiini) ei ole havaittu kyseisiä haittoja.

Monoterapiavaihtoehtoja lievän Parkinsonin taudin hoitoon on useita: MAO-B:n estäjät selegiliini ja rasagiliini sekä edellä mainitut non-ergot dopamiiniagonistit. Tutkimuksissa on osoitettu, että selegiliinillä voidaan viivästyttää levodopan aloitusta 4–11 kuukaudella, rasagiliinistä vastaavaa tietoa ei ole (17, 18). Sen sijaan rasagiliinillä on huomattu olevan Parkinsonin tautia muokkaava ominaisuus, se saattaa vähentää motorisia oireita sekä levodopan aiheuttamia dyskinesioita (19, 20). Pramipeksolista ja ropinirolista ei ole tutkimustietoa siitä, kuinka monta kuukautta niiden käytöllä

voidaan lykätä levodopan aloitusta. Eräissä tutkimuksissa pramipeksolia monoterapiana saaneista 47 % pärjäsi pramipeksolilla kahden vuoden kohdalla ja 28 % neljän vuoden kohdalla (21,22). Vakuuttavaa näyttöä dopamiiniagonistien tehoeroista ei ole (23,24). Suoraa vertailevaa tutkimusta dopamiiniagonistien ja MAO-B:n estäjien välisistä tehoeroista on vähän. Yhdessä tutkimuksessa rasagiliini-monoterapiahoidolla saatiin 25 % pidempi aika siirtyä levodopaan kuin pramipeksolilla, lisäksi rasagiliini tuli halvemmaksi 5 vuoden seuranta-aikana Iso-Britanniassa (25).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on saada lisätietoa non-ergot dopamiiniagonistien tehosta monoterapiahoidossa, ja kuinka pitkään monoterapiaa voidaan jatkaa ennen levodopaan siirtymistä. Lisäksi tarkastellaan tekijöitä, jotka voisivat ennustaa sitä, kuinka potilas reagoi dopamiiniagonistihoitoon. Lisätieto alkuvaiheen lievän Parkinsonin taudin hoidosta helpottaisi hoitopäätöksiä tekeviä lääkäreitä valitsemaan potilailleen oikean valmisteen lukuisien valmisteiden joukosta.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Määritelmä

Parkinsonin tauti on yksi liikehäiriösairauksiin kuuluva tauti. Se on etenevä ja krooninen neurologinen sairaus, toiseksi yleisin neurodegeneratiivinen sairaus Alzheimerin taudin jälkeen (1). Parkinsonismilla tarkoitetaan oireyhtymää, jota hallitsee lepovapina, hypokinesia, rigiditeetti ja asennon muutokset. Parkinsonismidiagnoosiin edellytetään kaksi näistä.

Parkinsonismi jaotellaan primaariin, sekundaariin ja muuhun degeneratiiviseen sairauteen liittyvään muotoon (ns. Parkinson plus). Primaarilla parkinsonismilla tarkoitetaan juuri Parkinsonin tautia. Parkinsonismin sekundaarisia syitä voivat olla lääkkeet (mm. neuroleptit), infektiot (enkefaliitin jälkitila, kuppa), metaboliset syyt (hypoksia), toksiiitit (mm. tuholaismyrkyt) tai rakenteelliset syyt (kasvain, hydrokefalia). Degeneratiivisia aivosairauksia, jotka aiheuttavat parkinsonismia, ovat mm. monisysteemiatrofia, progressiivinen supranukleaarinen pareesi, kortikobasaalinen degeneraatio, dementia sekä muita harvinaisia perinnöllisiä degeneratiivisia sairauksia (2).

Parkinsonin tauti voidaan jakaa vielä idiopaattiseen muotoon sekä familiaaliseen muotoon. Idiopaattisessa muodossa taudin etiologia on tuntematon. Positiivinen sukuanamneesi löytyy n. vajaalta viidennekseltä potilailta, jonka vuoksi geenivirheitä tutkitaan runsaasti. Familiaalinen muoto on erittäin harvinainen, tunnetut muutamat geenivirheet ovat hyvin harvinaisia. Suomessa ei ole vuoteen 2005 mennessä todettu yhtään tautia selittävää geenivirhettä (2).

2.2 Esiintyvyys

Parkinsonin tautia esiintyy maailmanlaajuisesti, esiintyvyys valkoihoisessa väestössä on 100–180/100 000, ilmaantuvuus 10–15/100 000/v ja ilmeisesti mustaihoisessa väestössä luvut ovat pienemmät (3). Lounais-Suomessa saatiin esiintyvyydeksi 166/100 000 vuonna 1992 (4).

Esiintyvyyden ja ilmaantuvuuden tutkiminen on hankalaa, koska lieväoireisia potilaita, joilla ei ole

diagnoosia, on todennäköisesti kohtalaisesti. Lisäksi diagnostiset kriteerit vaihtelevat eri maissa.

Tauti alkaa tavallisimmin 40–70-vuotialla, keskimäärin 62-vuotiaana. Yli 70-vuotiaista n. 1 % sairastaa Parkinsonin tautia. Viimeisimpien havaintojen mukaan miehillä on suurempi taudin ilmaantuvuus, syyksi on arveltu suurempaa todennäköisyyttä altistua myrkyllisille aineille sekä pään traumaolle. Myös estrogeenin neuroprotektiivisen ominaisuuden on arveltu olevan sukupuolieron takana (5).

2.3 Riskitekijät

Tutkimuksissa on havaittu erilaisia riskitekijöitä Parkinsonin taudille. Lisääntyvä ikä on selkein riskitekijä, kuten edellä on mainittu. Toiseksi suurin riskitekijä on perinnöllisyys, vaikka yksittäiset Parkinsonin tautia aiheuttavat geenivirheet ovat hyvin harvinaisia. Geenivirheitä on löydetty ainakin 7 erilaista (vuonna 2009) (6). Miessukupuoli nostaa sairastumisriskiä 1,5-kertaiseksi, lisäksi pään vammat, torjunta-aineille altistuminen ja maalaiselämä nostavat sairastumisriskiä. Osat riskitekijöistä voivat liittyä sekoittavasti yhteen, jolloin yksittäisen riskitekijän vaikutusta on hankala tutkia.

Ns. negatiivisia riskitekijöitä eli Parkinsonin taudilta suojaavia tekijöitä on tutkittu runsaasti. Tutkimusten mukaan tupakointi, kahvinjuonti sekä hormonikorvaushoito naisilla, etenkin yhdessä kahvinjuonnin kanssa, suojaavat taudin puhkeamiselta. Vielä ei ole varmaa, onko suojaava vaikutus puhtaasti esimerkiksi tupakoinnin aiheuttamaa, vai johtuvatko erot tupakoivien vs. tupakoimattomien elämäntavoista tai persoonallisuuseroista (7). Parkinsonin taudin puhjettua tupakoinnilla ei kuitenkaan ole vaikutusta taudin ennusteeseen (8).

2.4 Patofysiologia

Ihmisen liikkeiden ja liikesarjojen esikäsittelystä vastaavat tyvitumakkeet, joita ovat aivokuorukka (putamen) ja häntätumake (nucleus caudatus). Aivokuorukka ja häntätumake muodostavat yhdessä aivojuovion (corpus striatum). Näiden lisäksi tyvitumakkeisiin kuuluvat linssitumakkeen pallo (globus pallidus), subtalaaminen tumake sekä mustatumake (substantia nigra).

Aivojuovion hermosolut saavat runsaasti informaatiota laajalti aivokuorelta ja tämä johtaa aivojuovion lisääntyneeseen aktivaatioon. Aivojuovion efferentit (vievät) hermosyyt ovat inhibitorisia ja niiden tehtävä on vähentää linssitumakkeen pallon aktiivisuutta. Linssitumakkeen pallo on tyvitumakkeiden ”ulostulokanava”, sen tehtävä on estää näkökukkulan (talamus) aktiivisuutta jatkuvasti. Kun aivojuovio aktivoituu, niin se estää linssitumakkeen palloa, jolloin näkökukkulan estäminen vähenee ja näkökukkula aktivoituu. Viesti näkökukkulasta kulkeutuu otsalohkelle, jossa sijaitsee motorinen aivokuori joka viestittää tiedon aina alempien motoneuronien kautta lihaksiin ja liike alkaa. Näin ollen tyvitumakkeiden tehtävänä on suodattaa ei-halutut liikkeet pois päästäen läpi kuitenkin päämäärään johtavat tarkoituksenmukaiset liikkeet (26).

Aivojuoviota säätelevät myös mustatumakkeen hermosyyt, joiden välittäjäaineena toimii dopamiini. Mustatumakkeen informaatio tuo aivojuovioon myös tehtävän suorittamiseen liittyvän motivaatioaspektin: eläinkokeissa on osoitettu, että mikäli tehtävän suorittamiseen liittyy palkinto, niin mustatumakkeen aktivaatio lisääntyy. Parkinsonin taudissa nämä mustatumakkeen hermoradat aivojuovioon surkastuvat. Kun aivojuovion dopamiinitaso laskee 60–80 % normaalista, alkavat ensimmäiset oireet näkyä (2). Aivojuovion dopamiinireseptorit kuitenkin säilyvät taudin loppuvaihetta lukuun ottamatta ja tämä mahdollistaa oireiden helpottamisen esimerkiksi dopamiinilla ja dopamiinireseptorien agonisteilla.

2.5 Diagnostiikka

Parkinsonin taudin diagnoosi on kliininen ja sen tekemiseen edellytetään kaksi päälöydystä seuraavista: lepovapina, liikkeiden vähyys ja hitaus, lihasjäykkyys (rigiditeetti) sekä asennon ja tasapainon säätelyhäiriö. Yhtä tärkeää on sulkea pois muut parkinsonismia aiheuttavat tilat, jotka ovat mainittu kappaleessa 2.1. Useimmiten ongelmia tulee essentiellin vapinan ja Parkinsonin taudin erotusdiagnoosissa.

Oireet alkavat usein toispuoleisesti ja yhdestä raajasta, mutta tauti voi myös puhjeta primaaristi molemmanpuoleisena, tämä ennakoi huonompaa ennustetta. Liikkeiden vähyys ja hitaus tulevat usein esiin esimerkiksi myötäliikkeiden vähenemisenä kävellessä tai vaikeutena aloittaa liikasarja (kävelyn aloittaminen, tuolilta nousu). Potilaan asento muuttuu taudin edetessä etukumaraksi ja kasvot eleettömiksi (hypomimia). Muita löydöksiä voivat olla autonomisen hermoston häiriöt (ortostatismi, ummetus), kognitiiviset häiriöt (dementia 10–30 %:illa potilaista) sekä masennus.

United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank on laatinut diagnostiset kriteerit, joiden käyttöä suositellaan. Näissä kriteereissä on edellä mainittujen seikkojen lisäksi otettu huomioon levodopan vaikutus potilaan oireisiin. Kuvantamistutkimuksilla pääasiassa poissuljetaan muut tautitilat (pään magneettikuva). Kliinisessä käytössä on myös SPECT-kuvaus, joka selvittää aivojen dopamiinijärjestelmän toimintaa (1).

2.6 Lääkehoito

Kuten aiemmin mainittu, Parkinsonin tautiin ei ole parantavaa hoitoa. Lääkehoidon tavoitteena on vähentää potilaan oireita ja etenkin parantaa toimintakykyä niin motorisesti kuin kognitiivisestikin. Parkinsonin taudin varhaisvaiheessa tavoitteena on myös viivästyttää levodopaan liittyviä motorisia komplikaatioita. Lääkehoito lievöoireisillä alle 75-vuotiailla aloitetaan joko MAO-B:n estäjällä tai dopamiiniagonistilla. Myös seuranta voi olla yksi vaihtoehto, jos oireet eivät ole haitallisia (oireet ei-hallitsevalla puolella, potilas ei ole työelämässä, harrastukset). Oireiden ja haitan lisääntyessä hoitoon kombinoidaan levodopa liitettynä dekarboksylaasiestäjään. COMT:n estäjiä voidaan käyttää kun tarvitaan lisätehoa sekä tasoitusta motorisiin tilanvaihteluihin (27).

2.6.1 Dopamiiniagonistit

Dopamiiniagonistien vaikutusmekanismina on aktivoida aivojuovion dopamiinireseptoreita. Nykyään kliinisessä käytössä on pitkälti non-ergot-johdannaiset pramipeksoli, ropiniroli ja rotigotiini. Ergot-johdannaiset ovat jääneet vähemmälle käytölle niiden aiheuttamien sydän- ja keuhkohaittojen vuoksi. Tutkimuksissa ei ole osoitettu selviä tehoeroja non-ergot valmisteiden välillä (23, 24). Tyypillisinä haittavaikutuksina ovat muun muassa pahoinvointi, ortostaattinen hypotensio, unettomuus, alaraajaturvotukset sekä impulssikontrollin häiriöt (hyperseksuaalisuus, uhkapelaaminen). Annosta tulee säätää hitaasti kohti maksimiannosta edellä mainittujen haittojen vähentämiseksi. Rotigotiinia on markkinoilla vain depot-laastarina, joten sen haittavaikutuksena voi ilmaantua paikallisreaktioita laastarin liima-aineille.

2.6.2. MAO-B:n estäjät

MAO-B:n estäjistä markkinoilla ovat rasagiliini ja selegiliini. Näiden vaikutusmekanismina on estää MAO-B-entsyymiä, joka lisää dopamiinin hajoamista keskushermostossa. Rasagiliini ja

selegiliini estävät MAO-B:tä pysyvästi ja selektiivisesti, jolloin dopamiinin vaikutus kestää pidempään. MAO-B:n estäjät ovat yleensä hyvin siedettyjä, haittavaikutuksina voi olla huimaus, pahoinvointia ja unettomuutta mikäli annosteltaessa iltaisin. MAO-B:n estäjien teho oireisiin on vähäinen, mutta MAO-B:n estäjillä voidaan viivästyttää sekä levodopan aloittamista, että tilanvaihteluiden ja jähmettymisen ilmaantumista (17, 18, 28).

2.6.3. Levodopa ja liitännäislääkkeet

Levodopalla on hyvä teho hypokinesiaan ja rigiditeettiin ja sen oireita lievittävä teho on suurempi kuin dopamiiniagonisteilla, antikolinergeilla tai amantadiinilla (15). Levodopan vaikutus alkaa hitaasti ja yleensä n. 3–6 kk kuluttua aloituksesta saadaan esiin maksimivaste. Levodopasta yli 95 % hajoaa perifeerisissä kudoksissa dopamiiniksi, joka ei läpäise veri-aivoestettä. Tämän vuoksi perifeerisiä haittoja vähentämään levodopaan on nykyään yhdistetty dekarboksylaasin estäjä benseratsidi tai karbidopa, jolloin oireita lievittävä tehokas levodopa-annos putoaa 75 % (29).

Levodopan tyypilliset haittavaikutukset ovat ruuansulatuskanavan oireita, kuten pahoinvointi ja ruokahaluttomuus ja haitat ovat yleensä annosriippuvaisia. Lisäksi levodopa voi aiheuttaa huimausta, joka osin johtuu keskushermostovaikutuksesta, ja osin dopamiinin aiheuttamasta verisuonten laajenemisesta. Myös psyykkisiä haittoja voi esiintyä dopamiinivaikutuksen vuoksi, muun muassa sekavuutta, unettomuutta, harhoja ja tahattomia liikkeitä. Pitkäaikaisessa hoidossa (yli 3 vuotta) voi esiintyä motorisia haittoja, hankalimpina annoksesta riippumaton ”on-off”-ilmiö, jossa tila saattaa huonontua tai parantua äkillisesti riippumatta lääkeainepitoisuudesta veressä. Myös levodopan vaikutusaika saattaa lyhentyä kun jäljellä olevien dopamiiniratojen solujen dopamiinin varastointikyky heikkenee hiljalleen tehden sopivasta annostelusta hankalaa. Näitä motorisia komplikaatiota voidaan lieventää COMT:n estäjillä entekaponilla ja tolkaponilla. COMT hajottaa levodopaa 3-O-metyylidopaksi periferiassa ja 3-metoksityramiiniksi keskushermostossa.

2.6.4. Muut Parkinsonin taudin lääkkeet

Amantadiini on viruslääke, jolla on heikko teho Parkinsonin taudin oireisiin. Amantadiinin käytön tuoma etu on yleensä lyhytaikainen ja tämän vuoksi lääkkeen käyttö on vähentynyt huomattavasti. Myös antikolinergeilla esim. biperideeni on heikko teho oireisiin. Teho vapinaan on parempi ja lääkettä käytetäänkin melko laajalti nuorilla potilailla psyykelääkkeiden aiheuttamaan lääkeparkinsonismiin. Haittavaikutukset ovat antikolinergisia: suun kuivuminen, virtsaampi,

hypotensio sekä keskushermostoperäiset haitat sekavuus, muistihäiriöt sekä harhat. Antikolinergit ovat niin ikään vähäisessä käytössä Parkinsonin taudissa.

3 POTILASAINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Potilasaineisto

Aineisto sisälsi yhteensä 1 087 potilasta, joista 49 potilaalta löytyivät tarvittavat tiedot sekä tutkimuksen täyttävät kriteerit. Aineiston kaikista 49 potilaasta tarkistettiin, että potilaan Parkinsonin taudin diagnoosi ei muuttunut seuranta-aikana. Aineisto koostui TAYS:n neurologian poliklinikalla hoidetuista potilaista ajanjaksolla 1.1.2000 – 31.12.2010. Tapausten haussa käytettiin Parkinsonin taudin diagnoosia G20. Ne hakuosumat, joilla oli Parkinsonin taudin diagnoosi G20 ennen vuotta 2000, suljettiin pois. Rajauksen jälkeen aineistoksi jäi 472 potilasta. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaat, joille oli tehty Parkinsonin taudin diagnoosi em. ajanjaksona ja aloitettu ensimmäisenä lääkityksenä non-ergot dopamiiniagonisti (ropiniroli, pramipeksoli tai rotigotiini) monoterapiana. Tiedot haettiin TAYS:n potilasrekisteristä. Suurin osa tiedosta kerättiin sähköisesti, osa potilasasiakirjoista löytyi vain paperisena. Potilaiden seuranta-aika asetettiin loppumaan päivämäärällä 30.8.2011.

3.2 Menetelmät

Potilastietojärjestelmästä kerättiin seuraavat tiedot: tutkittavien syntymäaika, sukupuoli, työtilanne (työssä, vanhuseläkkeellä, sairaseläkkeellä), oireiden kesto ennen lääkehoidon aloittamista (kk), aika diagnoosista hoidon aloitukseen (kk), johtava oire ennen lääkehoidon aloittamista (vapina, hitaus/kömpelyys), oireiston jakauma ennen lääkehoitoa (toispuoleinen, molemmanpuoleinen), oireiston painottuminen (dominantille, ei-dominantille puolelle), lääkehoidon aloituspäivämäärä, aloitettu dopamiiniagonisti (pramipeksoli, ropiniroli, rotigotiini), suurin saavutettu lääkeannos/vrk (pramipeksoli, ropiniroli), viimeinen seurantapäivämäärä, lääkehoidon lopputulema (alkuperäinen lääke jatkuu monoterapiana viimeiseen seurantapäivään, lääke vaihdettu toiseen agonistiin monoterapiana, lääke yhdistetty muuhun Parkinson lääkkeeseen, dopamiiniagonistihoido lopetettu), jos agonisti yhdistetty tai vaihdettu muuhun lääkkeeseen, mikä ko. lääke oli, ensimmäisen agonistin lopettamisen tai vaihdon syy (haittavaikutus, tehon muute, muu syy).

Dopamiiniagonistien annosmääriä ei voi verrata toisiinsa suoraan, joten muodostettiin uusi määre: dopamiiniagonistiekvivalentti (Dekv), jonka kertoimina toimii pramipeksolille $x=1$ ja ropinirolille $y=7,6557$. Kertoimet ovat johdettu vertailemalla pramipeksolin ja ropinirolin valmistajan suosittamia aloitusannoksia sekä maksimiannoksia keskenään. Pramipeksolin kerroin on saatu kaavasta:

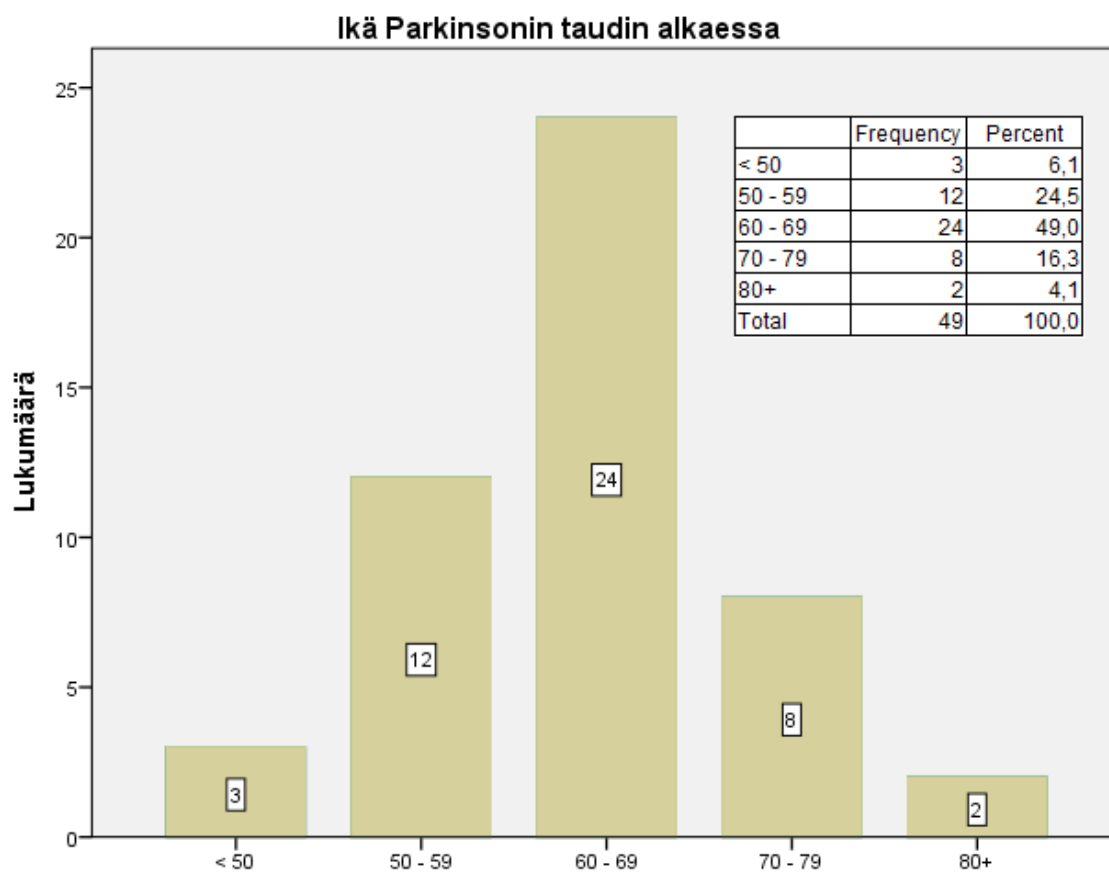
$(\text{ropinirolin aloitusannos} / \text{pramipeksolin aloitusannos} + \text{ropinirolin maksimiannos} / \text{pramipeksolin maksimiannos}) / 2$.

Eli numeerisesti $(2\text{mg}/0,26\text{mg} + 24\text{mg}/3,15\text{mg}) / 2 \approx 7,6557$. Toisin sanoen 1 Dekv vastaa 1mg:a pramipeksolia ja 7,6557mg:a ropinirolia.

Tiedot kerättiin Microsoft Excel -taulukkoon, josta ne siirrettiin SPSS-tiedonkäsittelyohjelmaan. Tiedot analysoitiin käyttäen SPSS-ohjelman erilaisia analyysimenetelmiä, kuten Chi-Square, Mann-Whitneyn ja Fisherin testit, Cox'n regressioanalyysi ja Kaplan-Meierin estimaatiomenetelmä.

4 TULOKSET

Aineistossa tarkasteltiin potilaiden ensimmäistä Parkinsonin taudin lääkitystä (ropinioli, pramipeksoli tai rotigotiini). Seurannan päätepisteinä oli 1. MAO-B tai levodopan kombinointi dopamiiniagonistiin, 2. dopamiiniagonistin vaihto toiseen dopamiiniagonistiin, 3. dopamiiniagonisti lopetettiin tai 4. seuranta-aika päättyi 30.8.2011. Tutkimuksen kriteereistä täyttävistä 49 potilaista 34 (69,4 %) oli miehiä ja 15 (30,6 %) oli naisia. Keskimääräinen ikä Parkinsonin taudin alkaessa oli miehillä 62,9 v ja naisilla 63,1 v. Potilaiden ikä on ryhmiteltyä Taulukossa 1.



Taulukko 1.

AINEISTON YLEISNÄKYMÄ

Aloitettu dopamiini-agonisti	Johtava oire ennen lääkeshoidon aloittamista				Oireiston jakauma ennen lääkeshoittoa			
	Vapina		Jäykkyys/kömpelyys/hidasliikkeisyys		Toispuoleinen		Moleminpuoleinen	
	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%
Pramipeksoli	19	73,1%	7	26,9%	14	53,8%	12	46,2%
Ropiniroli	15	65,2%	8	34,8%	18	78,3%	5	21,7%
Rotigotiini	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Aloitettu dopamiini-agonisti	Sukupuoli				Työtilanne					
	Mies		Nainen		Työssä/työkykyinen		Sairaseläkkeellä		Vanhuuseläkkeellä	
	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%	Count	%
Pramipeksoli	18	69,2%	8	30,8%	14	53,8%	3	11,5%	9	34,6%
Ropiniroli	16	69,6%	7	30,4%	13	56,5%	0	0,0%	10	43,5%
Rotigotiini	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Aloitettu dopamiini-agonisti	Oireiden kesto ennen lääkeshoidon aloittamista	Aika diagnoosista hoidon aloitukseen	Ikä Parkinsonin taudin alkaessa
	Mean (kk)	Mean (kk)	Mean (v)
Pramipeksoli	15,39	1,46	63,6
Ropiniroli	15,61	3,70	62,2
Rotigotiini			

Taulukko 2.

Taulukossa 2. on eritelty aineistoa suhteessa aloitettuun dopamiiniagonistiin. Aineistossa miehistä 20 (58,8 %) olivat töissä/työkykyisiä, 2 (5,9 %) sairaseläkkeellä ja 12 (35,3 %) vanhuuseläkkeellä. Naisista 7 (46,7 %) olivat töissä/työkykyisiä, 1 (6,7 %) sairaseläkkeellä ja 7 (46,7 %) vanhuuseläkkeellä. Johtavaa oiretta ennen Parkinsonin taudin lääkeshoidon aloitusta tarkasteltiin jakamalla oirekuva kahteen ryhmään: vapina sekä jäykkyys/kömpelyys/hidasliikkeisyys. Miehillä vapinaa esiintyi 22:lla (64,7 %) ja jäykkyyttä 12:lla (35,3 %) johtavana oireena. Naisilla vastaavat luvut olivat 12 (80,0 %) ja 3 (20,0 %). Chi-Square -testillä ei saatu tilastollisesti merkittävää eroa oirejakaumassa sukupuolten välillä ($p=0,284$).

Ensimmäisenä Parkinson taudin lääkkeenä miehille aloitettiin 18:lle (52,9 %) pramipeksoli ja 16:lle

(47,1 %) ropiniroli. Naisille 8:lle (53,3 %) aloitettiin pramipeksoli ja 7:lle (46,7 %) aloitettiin ropiniroli. Yhdellekään potilaalle ei aloitettu ensimmäisenä lääkkeenä rotigotiinia. Potilaille, joilla oli vapina johtavana oireena, aloitettiin 19:lle (55,9 %) pramipeksoli ja 15:lle (44,1 %) ropiniroli. Vastaavat luvut jäykkyydelle johtavana oireena olevilla potilailla olivat 7 (46,7 %) ja 8 (53,3 %). Aloitetun dopamiiniagonistin ja johtavan oireen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ($p=0,551$). Pramipeksolin aloittaneiden potilaiden oirejakauma oli toispuoleinen 14:llä (53,8 %) ja molemmanpuoleinen 12:lla (46,2 %). Ropinirolia käyttäneillä potilailla oireisto oli toispuoleinen 18:lla (78,3 %) ja molemmanpuoleinen 5:llä (21,7 %, $p = 0,073$).

Pramipeksolin monoterapiakäytön mediaani (md) oli 0,68 vuotta (248,5 päivää), vaihteluväli 63 – 1839 pv. Ropinirolin monoterapiakäytön md oli 0,99 vuotta (362 pv), vaihteluväli 31 – 1356 pv. Lääkkeiden käyttöajan eroja testattiin Mann-Whitneyn testillä, mutta tilastollisesti merkitsevää eroa ei saatu ($p=0,189$). Potilailla, joilla taudinkuva oli alkanut vapinalla, käyttivät aloitettua lääkitystä keskimäärin pidempään (md 373,5 pv, vaihteluväli 31 – 1839 pv) kuin potilaat joilla oirekuva oli jäykkyys/hitaus -painotteinen (md 228 pv, vaihteluväli 106 – 859 pv). Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,224$).

Kun lääkehoidon päätepisteenä käytetään levodopan kombinoitua dopamiiniagonistihoitoon, pramipeksolin käytön mediaani oli pienempi kuin ropinirolin (md 218 pv vs. md 575 pv, $p = 0,369$). Yhteensä dopamiiniagonistien käytön mediaani ennen levodopaan siirtymistä oli 335 pv eli 11,2 kk ja keskimäärin käyttö oli 499 pv eli 16,6 kk (Taulukko 3.).

DOPAMIINIAGONISTI MONOTERAPIAHOITO PÄÄTTY Y LEVODOPAN KOMBINOINTIIN (päiviä)

Aloitettu dopamiiniagonisti	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std. Deviation	Sig.
Pramipeksoli	11	479,45	218,00	103	1839	538,394	
Ropiniroli	5	542,20	575,00	189	884	248,790	
Total	16	499,06	335,00	103	1839	458,970	,369

Taulukko 3.

Seuranta-ajan kuluessa dopamiiniagonistin aloittaneista 9:llä (18,4 %) lääke jatkui monoterapiana viimeiseen seurantapäivään, 4:llä (8,2 %) lääke vaihdettiin toiseen dopamiiniagonistiin, 33:lla (67,3 %) lääke yhdistetty johonkin muuhun Parkinsonin taudin lääkitykseen ja 3:lla (6,1 %)

dopamiiniagonisti lopetettiin kokonaan. Vastaavat luvut näkyvät Taulukossa 4. erikseen pramipeksolin ja ropinirolin ja osalta. Päätetapahtumien osalta eri lääkkeiden välillä ei saatu tilastollisesti merkitsevää eroa Fisherin testillä ($p=0,842$).

LÄÄKEHOIDON PÄÄTEPISTEET

		Aloitettu dopamiiniagonisti		Yhteensä
		Pramipeksoli	Ropiniroli	
	Alkuperäinen lääke jatkuu monoterapiana viimeiseen seurantapäivään	5 19,2%	4 17,4%	9 18,4%
	Lääke vaihdettu toiseen agonistiin monoterapiana	3 11,5%	1 4,3%	4 8,20%
	Lääke yhdistetty muuhun Parkinson lääkkeeseen	16 61,5%	17 73,9%	33 67,3%
	Dopamiiniagonistihoido lopetettu	2 7,7%	1 4,3%	3 6,1%
Yhteensä		26 (53,1%)	23 (46,9%)	49 (100%)

Taulukko 4.

Jos dopamiiniagonistiin yhdistettiin toinen Parkinsonin taudin lääke, se oli 11:ssä (33,3 %) tapauksessa selegiliini, 7:ssä (21,2 %) tapauksessa rasagiliini ja 15:ssä (45,5 %) tapauksessa levodopa. Vastaavat luvut pramipeksolille olivat 5 (31,2 %), 1 (6,2 %) ja 10 (62,5 %). Vastaavasti ropinirolilla luvut olivat 6 (35,3 %), 6 (35,3 %) ja 5 (29,4 %). Pramipeksoliin kombinoitiin levodopa 10:lle (62,5 %) vs. ropiniroliin kombinoitiin levodopa viidelle (29,4 %), ero ei ole tilastollisesti merkitsevää, mutta suuntaa antava ($p=0,09$).

Tutkimuksessa kerättiin tiedot suurimmasta saavutetusta lääkeannoksesta ennen päätetapahtumia. Pramipeksolilla lääkeannos/vrk keskiarvo oli 1,387 mg, md 1,080 mg, vaihteluväli 0,520 – 3,150 mg. On huomattava, että annokset laskettiin pramipeksoliamäksen määrän suhteen, ei suolan. Ropinirolilla lääkeannos/vrk keskiarvo oli 10,74 mg, md 9,00 mg ja vaihteluväli 2 – 22,00 mg.

Taulukosta 5. nähdään dopamiiniagonistien keskimääräiset annokset muutettuna dopamiiniagonistiekvivalenteiksi. Suurimman saavutetun lääkeannoksen keskiarvo pramipeksolilla oli 1,387 Dekv (md 1,080 Dekv, vaihteluväli 0,520 – 3,150 Dekv). Ropinirolilla

suurimman saavutetun lääkeannoksen keskiarvo dopamiiniagonistiekvivalentteina oli 1,4028 Dekv (md 1,1756 Dekv, vaihteluväli 0,260 – 2,87 Dekv). Suurimpien saavutettujen lääkeannosten mediaaneissa dopamiiniagonistiekvivalentteina ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ($p = 0,936$).

SUURIMMAT SAAVUTETUT LÄÄKEANNOKSET

Suurin saavutettu lääkeannos/vrk (mg) Pramipeksoli		Suurin saavutettu lääkeannos/vrk (Dekv) Pramipeksoli		Suurin saavutettu lääkeannos/vrk (mg) Ropiniroli		Suurin saavutettu lääkeannos/vrk (Dekv) Ropiniroli	
Mean	1,38723	Mean	1,3872	Mean	10,739	Mean	1,4028
Median	1,08000	Median	1,0800	Median	9,000	Median	1,1756
Minimum	,520	Minimum	,52	Minimum	2,0	Minimum	,26
Maximum	3,150	Maximum	3,15	Maximum	22,0	Maximum	2,87
Std. Deviation	,823528	Std. Deviation	,82353	Std. Deviation	5,5940	Std. Deviation	,73069

Taulukko 5.

Lääkehoidon lopputulemaa tutkittiin eloonjäämisanalyysien avulla. Cox'n regressioanalyysissä päätetapahtuma oli joko siirtyminen muuhun Parkinsonin taudin lääkkeeseen tai lääkehoidon lopettaminen. Pramipeksolia käyttäneillä potilailla oli hieman suurempi todennäköisyys em. päätetapahtumiin [OR = 1,101 (95 % CI 0,565 – 2,145)] kuin ropinirolia käyttäneillä potilailla, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,778$). Potilailla, joilla taudinkuva oli hitaus/jäykkyys-tyyppinen, todennäköisyys em. päätetapahtumiin oli lähes kaksinkertainen [OR = 1,891 (95 % CI 0,914 – 3,914)] kuin potilailla, joilla taudinkuva alkoi vapinalla. Tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä, mutta vahvasti suuntaa antava ($p = 0,086$).

Myös muiden tekijöiden vaikutusta lääkehoidon lopputulemaan tutkittiin käyttäen samoja päätetapahtumia. Potilaiden sukupuoli, iällä Parkinsonin taudin alkaessa, työtilanteella tai ajalla diagnoosista hoidon aloitukseen ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa päätetapahtumien riskeihin. Sen sijaan oireiden kestolla ennen lääkehoidon aloitusta oli vaikutusta päätetapahtumiin: jokainen kuukausi lisää oireiden kestoon ennen lääkitystä nosti riskiä päätetapahtumiin 5,1 % ($p = 0,030$). Mikäli oireiston jakauma oli molemmanpuoleinen taudin alkaessa, niin riski päätetapahtumiin oli 8,98-kertainen verrattuna potilaisiin, joilla tauti alkoi toispuoleisesti ($p = 0,000$).

Cox'n regressioanalyysit tehtiin myös vaihtamalla päätetapahtumaksi ”levodopa yhdistetty hoitoon tai dopamiiniagonisti vaihdettu levodopaan”. Tällöin miespotilailla oli 5,80-kertainen riski em. päätetapahtumaan kuin naispotilailla ($p = 0,045$). Potilaan jokainen ikävuosi nostaa riskiä

päätetapahtumaan 14,0 %, tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä, mutta suuntaa antava ($p = 0,076$). Mikäli potilas aloitti pramipeksolilla, niin riski siirtyä levodopahoitoon oli 2,97-kertainen verrattuna ropiniroliin, tulos ei ollut niin ikään tilastollisesti merkitsevä, mutta suuntaa antava ($p = 0,107$). Taudin alkaminen molemmanpuoleisesti nosti edelleen riskiä levodopahoitoon huomattavasti ($OR = 55,9$; $p = 0,001$).

Kaplan-Meierin estimaatiomenetelmällä pyrittiin visualisoimaan dopamiiniagonistien riskierot päätetapahtumissa (Kuva 1.). Kun päätetapahtumaksi valittiin ”dopamiiniagonisti yhdistetty muuhun Parkinson taudin lääkkeeseen tai dopamiiniagonistihoidon lopetuksi”, ei tilastollisesti merkitsevää eroa saatu (Breslow $p = 0,379$). Kun päätetapahtumaksi valittiin ”levodopa yhdistetty hoitoon tai dopamiiniagonisti vaihdettu levodopaan”, tilastollisesti merkitsevä ero saatiin riippuen laskentatavasta (Taulukko 6.).

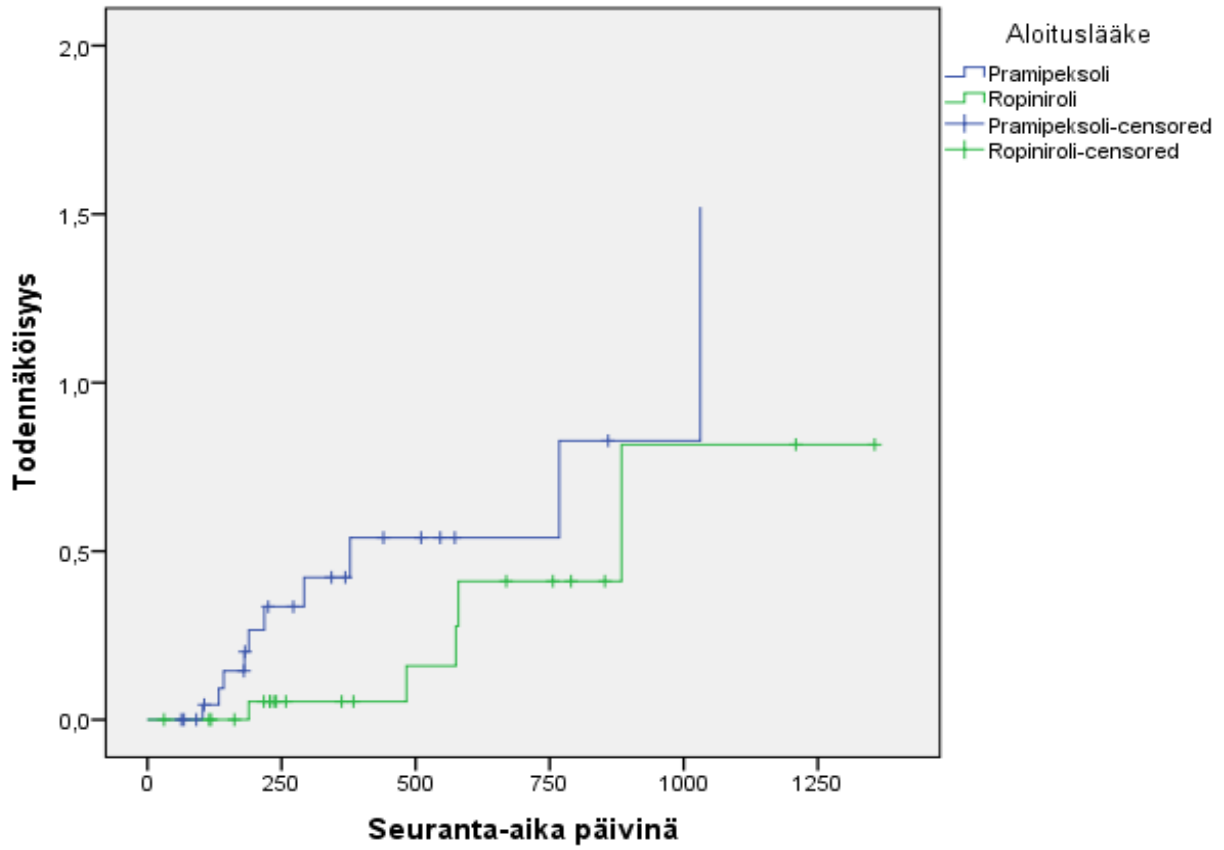
Tilastollinen merkittävyys päätetapahtumalle: ”levodopa yhdistetty hoitoon tai dopamiiniagonisti vaihdettu levodopaan”

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,918	1	,088
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,444	1	,035
Tarone-Ware	3,956	1	,047

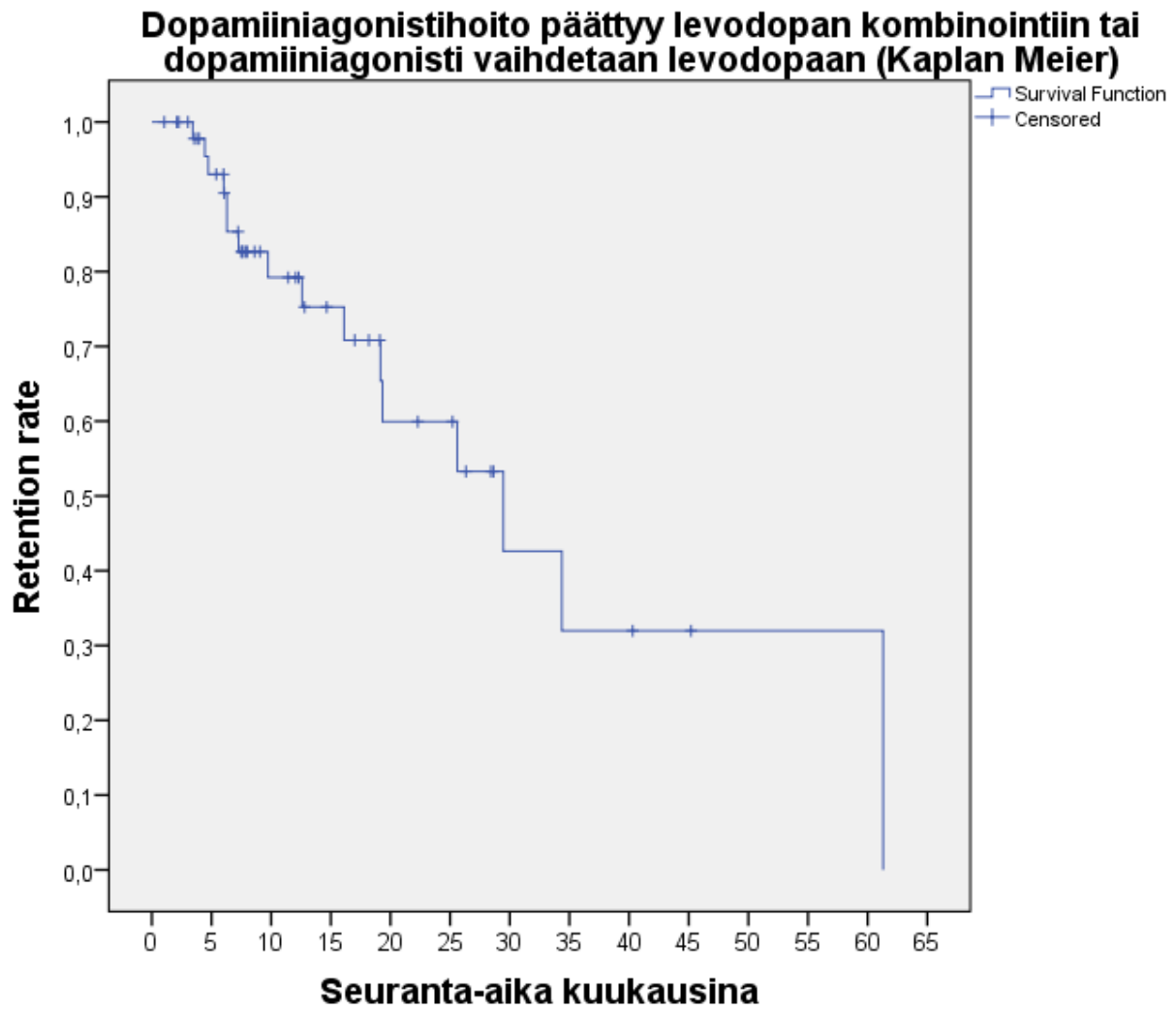
Test of equality of survival distributions for the different levels of Aloitettu dopamiiniagonisti (1 = pramipeksoli; 2 = ropiniroli).

Taulukko 6.

Riski päätapahtumaan "levodopa yhdistetty hoitoon tai dopamiiniagonisti vaihdettu levodopaan"



Kuva 1.



Kuva 2.

Kuvassa 2. havainnoidaan todennäköisyyttä siihen, että dopamiiniagonistihoidoon kombinoidaan levodopa tai dopamiiniagonistin tilalle vaihdetaan levodopa.

5 POHDINTA

Aineiston 1 087 potilaasta vain 49 potilasta täytti tutkimuksen kriteerit. Tutkimukseen valittiin potilaat, joille oli asetettu Parkinsonin taudin diagnoosi ajanjaksolla 1.1.2000 – 31.12.2010 sekä aloitettu ensimmäisenä lääkehoitona dopamiiniagonistimonoterapia. Pramipeksoli aloitettiin 26:lle (53 %) potilaalle ja ropiniroli 23:lle (47 %) potilaalle. Rotigotiinia ei aloitettu kenellekään ensimmäisenä dopamiiniagonistina. Tämän syynä lienee se, että rotigotiini oli uusiin valmiste markkinoilla ja kalliimpi muihin non-ergot dopamiinivalmisteisiin verrattuna.

Erot aloitetun dopamiiniagonistin ja potilaiden oireiden sekä ominaisuuksien välillä kartoitettiin. Potilaan sukupuolella, iällä, johtavalla oireella, työtilanteella sekä oireiden kestolla ennen lääkehoidon aloittamista ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa aloitettuun dopamiiniagonistiin verrattuna. Sen sijaan ropiniroli aloitettiin useammin potilaille, joiden oireisto oli toispuoleinen, suhteessa molemmiin puoleisesti oireileviin. Ero pramipeksoliin oli lähes tilastollisesti merkittävä ($p = 0,073$). Lisäksi potilaita, joille aloitettiin ropiniroli, seurattiin pidempään ennen lääkityksen aloittamista (1,46 kk vs. 3,70 kk, $p = 0,143$). Näistä tiedoista johtuen potilaiden, joille aloitettiin pramipeksoli, ennuste oli mahdollisesti heikompi verrattuna ropinirolin aloittaneiden potilaiden ennusteeseen.

Tutkimuksissa huomattiin, että riski päätetapahtumiin (muun Parkinsonin taudin lääkkeen kombinointi dopamiiniagonistiin, dopamiiniagonistin vaihto toiseen dopamiiniagonistiin tai dopamiiniagonistin lopetus) oli 8,98-kertainen potilailla, joilla oireisto oli diagnoosihetkellä molemmanpuoleinen verrattuna toispuoleiseen oireistoon diagnoosihetkellä ($p = 0,000$). Myös hitaus/jäykkyys-tyyppinen taudinkuva lisäsi riskiä päätetapahtumiin lähes kaksinkertaiseksi verrattuna vapinalla alkaneeseen Parkinsonin tautiin (OR = 1,891, $p = 0,086$). Vastaavat havainnot löytyvät myös kirjallisuudesta (30).

Lääkehoidon tehokkuutta arvioitiin määrittämällä suurin saavutettu annos ennen päätetapahtumia

(edellä mainitut sekä seuranta-ajan päätyminen). Annoksia pyrittiin vertailemaan uudella määreellä (dopamiiniagonistiekvivalentti = Dekv), joka johdettiin pramipeksolin ja ropinirolin aloitus- ja maksimiannoksista. Suurimmissa saavutetuissa mediaanilääkeannoksissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (ropiniroli 1,18 Dekv, pramipeksoli 1,08 Dekv, $p = 0,936$).

Suurin saavutettu annos keskimäärin oli pramipeksolilla 1,39mg/vrk (mediaani 1,08mg/vrk) ja ropinirolilla 10,7mg/vrk (md 9,00mg/vrk). Tutkimuksessa, jossa verrattiin pramipeksolia ja levodopaa Parkinsonin taudin varhaisvaiheen hoidossa neljän vuoden ajan (21), keskimääräinen suurin saavutettu annos oli $2,78 \pm 1,1$ mg /vrk, mutta potilaat saivat keskimäärin 434mg levodopaa pramipeksolin lisäksi. Toisessa tutkimuksessa tutkittiin ropinirolia varhaisvaiheen Parkinsonin taudin hoidossa (22), tässä tutkimuksessa suurin saavutettu annos keskimäärin oli 16.5 ± 6.6 mg/vrk, mutta lisänä oli keskimäärin 427mg levodopaa. Kummassakin tutkimuksessa osoitettiin, että dopamiiniagonistit ovat käyttökelpoisia Parkinsonin taudin varhaisvaiheessa, mutta tarkkaa tietoa, kuinka pitkään dopamiiniagonisteja pystyttiin käyttämään monoterapiana, ei ollut. Tämän tutkimuksen dopamiiniagonistiannokset jäivät pieniksi verrattuna em. tutkimuksiin.

Dopamiiniagonistien haitat tuskin olivat suurimpana esteenä annoksen nostolle, vaan tehon puute.

Kun lääkehoidon päätepisteenä käytettiin levodopan kombinoitua hoitoon, dopamiiniagonistien käytön mediaaneissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (pramipeksoli 7,3 kk, ropiniroli 1v 7,2 kk, $p = 0,369$). Dopamiiniagonisteja käytettiin keskimäärin 1v 4,6 kk ja käytön mediaani oli 11,2 kk. Aiemmissä tutkimuksissa selegiliinin (MAO-B:n estäjä) monoterapia-aika ennen levodopaan siirtymistä on ollut keskimäärin 4-11 kk (17, 18). Johtopäätöksiä selegiliinin ja dopamiiniagonistien monoterapiahoidon ajan erosta ei voida vetää otannan jäädessä pieneksi ($n = 16$).

Dopamiiniagonisteja vertailtiin keskenään erilaisilla mittareilla. Pramipeksoliin kombinoitiin levodopa kaksi kertaa useammin kuin ropiniroliin (10 vs. 5, $p = 0,09$). Cox'n regressioanalyysissä potilailla, joille oli aloitettu pramipeksoli, oli 2,97-kertainen riski siirtyä levodopahoitoon kuin ropinirolin aloittaneilla ($p = 0,107$). Vastaava tulos saatiin myös vertaamalla riskieroja käyttäen Kaplan-Meierin estimaatiomenetelmää ($p = 0,088$). Tulokset eivät ole tilastollisesti merkittäviä, mutta viittaavat ropinirolin parempaan tehoon, mikäli mittarina käytetään levodopaan siirtymistä. Toisaalta, kuten aiemmin mainittu, ropiniroliryhmän potilaat olivat mahdollisesti paremman

ennusteen potilaita.

Tutkimuksen suurimmaksi heikkoudeksi muodostui tutkimuspotilaiden pieni määrä (n = 49). Tämä rajoitti johtopäätöksien tekoa merkittävästi. Monille aineiston potilaille, jotka olivat alle 75-vuotiaita ja vähäoireisia, aloitettiin ensimmäisenä lääkkeenä MAO-B:n estäjä. Selegiliini oli halvempi vaihtoehto kuin dopamiiniagonistit seuranta-aikana, lisäksi MAO-B:n estäjiä pidetään paremmin siedettyinä kuin dopamiiniagonisteja.

Tutkimuksessa saatiin jonkin verran lisätietoa varhaisvaiheen Parkinsonin taudin hoidosta. Tutkimuksessa havaittiin, että dopamiiniagonistihoidon annokset jäivät pieniksi verrattuna muihin tutkimuksiin aiheesta. Täten joissain tapauksissa potilaan oireita voitaisiin mahdollisesti hoitaa vielä dopamiiniagonistin annosta kasvattamalla levodopaan kombinoinnin sijaan. Ropinirolin ja pramipeksolin tehoeroista ei saatu selvää näyttöä ja lisätutkimuksia suositellaan. Mikäli aineisto olisi suurempi, voitaisiin lääkehoitoa vakioida eri muuttujien mukaan (oireiden puolisuus, primaarioire), joka tekisi tuloksista luotettavampia. Lisäksi tutkimuksesta ei selviä potilaiden kokonaisvaltainen tyytyväisyys lääkkeisiin; vaikka Parkinsonin taudin oireet vähenevät tietyllä lääkkeellä, voi potilas silti kokea lääkkeen haittavaikutukset ikävimmiksi kuin parkinsonismin oireet.

LÄHTEET

- (1) Parkinsonin tauti. Käypä hoito -suositus 2006 (viimeisin päivityspvm 10.9.2010)
- (2) Kaakkola S, Marttila R. Liikehäiriöt. Kirjassa Soinila S, Kaste M, Somer H, toim. Neurologia. Kustannus Oy Duodecim 2006.
- (3) Zhang Z, Román G. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993;12:195-208
- (4) Kuopio A, Marttila R, Helenius H, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 1999;52:302-8
- (5) Wooten G, Currie L, Bovbjerg V, Lee J, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Apr;75(4):637-9.
- (6) Gasser T. Mendelian forms of Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:587-96
- (7) Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, Hollenbeck AR, Blair A, Chen H. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol*. 2012 Jun 1;175(11):1200-7. Epub 2012 Apr 13.
- (8) Alves G, Kurz M, Lie SA, Larsen JP. Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression. *Mov Disord*. 2004 Sep;19(9):1087-1092.
- (9) Hart RG, Pearce LA, Ravina BM, Yalcho TC, Marler JR. Neuroprotection trials in Parkinson's disease: systematic review. *Mov Disord* 2009;24:647-54
- (10) Lanska DJ (2010). "Chapter 33: the history of movement disorders". *Handb. Clin. Neurol.* 95: 501–46.
- (11) Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications--phenomenology. *Mov Disord* 2008;23(Suppl 3):S509-14
- (12) Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002;359:1589-98
- (13) Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S1-166
- (14) Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005;20:523-39
- (15) Levodopa: management of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S23-37
- (16) Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006564
- (17) Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004898
- (18) MAO-B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S38-44
- (19) Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 2004;61:561-6
- (20) Olanow CW ym. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-78
- (21) Holloway RG ym. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1044-53, erratum in: *Arch Neurol* 2005;62:430
- (22) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1484-91.
- (23) Levine CB, Fahrbach KR, Siderowf AD, Estok RP, Ludensky VM, Ross SD. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003:1-4

- (24) Bonuccelli U. *Curr Opin Neurol* 2003;16(Suppl 1):S13-9
- (25) Haycox A, Armand C, Murteira S, Cochran J, François C. Cost Effectiveness of Rasagiline and Pramipexole as Treatment Strategies in Early Parkinson's Disease in the UK Setting. *Drugs Aging*. 2009;26(9):791-801
- (26) Purves D ym. *Neuroscience. Modulation of movement by the basal ganglia*. Sinauer Associates, Inc. 4th edition 2008.
- (27) COMT inhibitors: management of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S45-51
- (28) Ives NJ, Stowe RL, Marro J, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, Gray R, Wheatley K. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ* 2004;329:593
- (29) Kaakkola S. Parkinsonin taudin lääkkeet. Kirjassa Koulu M ja Tuomisto J, toim. *Farmakologia ja toksikologia*. Kustannusosakeyhtiö Medicina, Kuopio 2007.
- (30) Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD; CARPA Study Group. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*. 2007 Oct 15;22(13):1839-51