

Elina Jaakkola, Jarmo Hietala ja Valtteri Kaasinen

Lääkeparkinsonismi

Lääkeparkinsonismi on Parkinsonin taudin jälkeen parkinsonismin yleisin syy. Se aiheutuu tyypillisesti psykoosilääkkeistä, ja vaikka ensimmäisen polven psykoosilääkkeitä käytettäessä riski on suurin, myös uudemmat psykoosilääkkeet voivat aiheuttaa lääkeparkinsonismia. Lääkeparkinsonismi voi liittyä myös muiden lääkkeiden käyttöön, esimerkiksi yleisesti käytettyyn pahoinvointilääkkeeseen metoklopramidiin. Kyseessä on alitunnistettu ja -diagnosoitu ilmiö, ja sen kliininen erottaminen parkinsonismin muista syistä on vaikeaa. Keskeisin hoitomuoto on parkinsonismia aiheuttavan lääkkeen annoksen vähentäminen tai lääkkeen lopettaminen.

Parkinsonismi on kliininen oireyhtymä, johon liittyy liikkeiden hitautta, lihasjäykkyyttä ja levovapinaa (ekstrapyramidaali-oireet). Sen yleisin aiheuttaja on Parkinsonin tauti. Parkinsonismia voivat aiheuttaa myös monet muut taudit, toksiniit ja kemikaalit, mutta erotusdiagnostisesti keskeinen ja sen toiseksi yleisin syy on lääkeparkinsonismi (1,2).

Lääkeaineiden aiheuttama parkinsonismi on tunnettu jo pitkään, ja ongelma nousi erityisesti esille, kun ensimmäiset dopamiinireseptorin 2 (D_2 -reseptori) antagonismiin perustuvat ensimmäisen polven psykoosilääkkeet tulivat käyttöön (3). Ensimmäinen, klooripromatsiiniin liittyvä kuvaus lääkeparkinsonismista julkaistiin jo vuonna 1952 (4). Lääkeparkinsonismin hoitoon käytettäviä lääkkeitä on ollut käytössä jo yli 60 vuoden ajan.

Lääkeparkinsonismin katsotaan johtuvan pääasiassa psykoosilääkkeen aiheuttamasta normaalin dopamiinitoiminnan estymisestä aivojuoviossa (striatum), mikä muistuttaa Parkinsonin taudin patofysiologiaa (5). Kaikki psykoosilääkkeet, niin vanhat kuin uudetkin, salpaavat eriasteisesti aivojen D_2 -reseptoreja tai ovat näiden reseptorien osittaisia agonisteja, kuten aripipratsoli (6,7).

Lääkeparkinsonismi on kliinisesti merkittävä ongelma yleisyytensä ja hankalan erotusdiagnostiikkansa vuoksi. Koska lääkeparkinsonismi

lisää potilaan kävelyvaikeuksia, kaatumisriskiä ja hoivakotiin muuttamisen riskiä, on sen tunnistaminen ja hoitaminen tärkeää (5).

Kliininen kuva

Lääkeparkinsonismi kehittyy yleensä subakuuttisesti päivien tai kuukausien kuluessa lääkityksen aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta (7). Käytännössä oireet ilmenevät usein kuukauden kuluessa, mutta esimerkiksi iäkkäiden oireet voivat ilmetä jo muutamassa päivässä. Oireiden vaikeus on yleensä annosriippuvainen, ja tärkein riskitekijä on iäkkyyks (5). Iän vaikutus selittyy todennäköisesti ikääntymiseen liittyvällä keskiaivojen mustatumakkeen (substantia nigra) dopaminergisten solujen kadolla.

Muita lääkeparkinsonismin riskitekijöitä ovat naissukupuoli, kognitiiviset ongelmat, ensimmäisen polven psykoosilääke (vs toisen polven eli atyyppinen psykoosilääke), lääkkeen suuri annos, lääkehoidon pitkä kesto sekä parkinsonismin aiempi esiintyminen (5).

Aiheuttajat

Psykoosilääkkeiden käyttö on viime vuosina yleistynyt, ja niitä käytetään muuhunkin kuin psykoosisairauksien hoitoon, esimerkiksi vi-

TAULUKKO. Mahdollisia lääkeparkinsonismia aiheuttavia lääkkeitä. Psykoosilääkkeisiin ja erityisesti ensimmäisen polven psykoosilääkkeisiin liittyvä lääkeparkinsonismiriski on huomattavasti suurempi kuin muihin lääkeryhmiin liittyvä.

Lääkeryhmä	Lääkeaine
Ensimmäisen polven (perinteiset) psykoosilääkkeet	Haloperidoli Klooripromatsiini
Toisen polven (atyyppiset) psykoosilääkkeet	Risperidoni Olantsapiini Ketiapiini Klotsapiini
Pahoinvointilääkkeet	Metoklopramidi
Epilepsialääkkeet	Valproaatti
SSRI-lääkkeet	Sitalopraami Fluoksetiini Sertraliini
Kalsiumin estäjät	Amlodipiini Verapamiili
Bentsofuraanijohdokset	Amiodaroni
Immunosuppressiiviset lääkeaineet	Siklosporiini
Nukleosidianalogit	Asikloviiri
Muut	Tetrabenatsiini

rallisesta käyttöalueesta poikkeavasti (off label) unettomuuden hoidossa. Psykoosilääkkeiden laajentunut käyttö lisää myös haittavaikutusten, kuten lääkeparkinsonismin, ilmaantumista. Lääkeparkinsonismi on erityinen hoidollinen ongelma potilaille, jotka välttämättä tarvitsevat psykoosilääkettä mutta kärsivät sen aiheuttamista liikehaittavaikutuksista.

Erityisesti ensimmäisen polven psykoosilääkkeisiin, kuten haloperidoliin, perfenatsiiniin tai levomepromatsiiniin, liittyy selvästi suurentunut, annosriippuvainen lääkeparkinsonismin riski. Kun toisen polven psykoosilääkkeet, kuten risperidoni ja olantsapiini, tulivat markkinoille, niitä markkinoitiin nimenomaan lääkkeinä, jotka eivät aiheuttaisi lääkeparkinsonismia. Tämä perustui niiden erilaiseen reseptorivaikutusprofiiliin tai D₂-reseptorin osittaiseen agonismiin. Pian kuitenkin huomattiin, että näitäkin lääkkeitä käyttävillä potilailla esiintyi parkinsonismia.

Toisen polven psykoosilääkkeiden aiheuttaman lääkeparkinsonismiriskin on arvioitu olevan noin puolet ensimmäisen polven psykoosilääkkeiden riskistä (7).

Ketiapiini heikkona D₂-reseptorinsalpaajana aiheuttaa parkinsonismia selvästi vähemmän kuin risperidoni tai olantsapiini, ja se on yleisesti käytössä myös Parkinsonin tautia sairastavien sedatiivisena psykoosilääkkeenä (8).

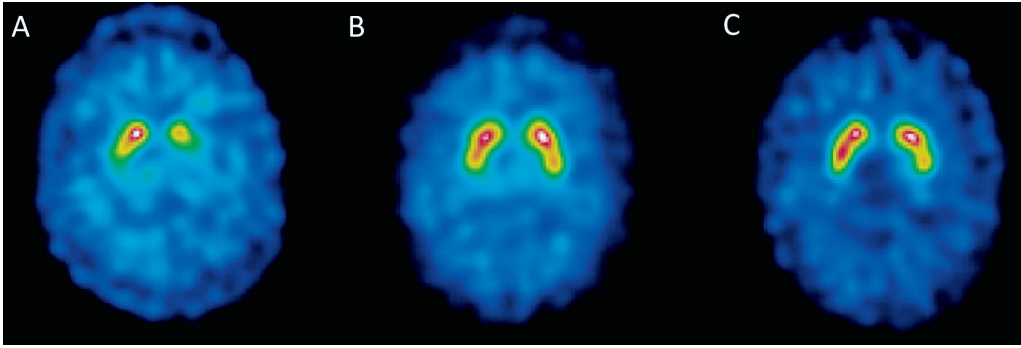
Kaikista psykoosilääkkeistä klotsapiiniin liittyy selvästi pienin lääkeparkinsonismin riski. Tämän ominaisuuden mekanismeja ei tunneta yksityiskohtaisesti. Kuten ketiapiinia, myös klotsapiinia käytetään pieninä annoksina Parkinsonin tautiin liittyvän psykoosin hoidossa. Klotsapiini on kliinisesti tehokkain psykoosilääke, mutta sen käyttöä rajoittavat mahdolliset vakavat haittavaikutukset, kuten neutropenia ja agranulosytoosi. Tämän vuoksi potilaiden veriarvoja on seurattava säännöllisesti (9).

Muut lääkkeet. Yleisesti käytetty pahoinvointilääke metoklopramidi voi aiheuttaa lääkeparkinsonismia. Myös jotkin ei-antidopaminergiset lääkkeet, kuten masennuslääkkeet (SSRI-lääkkeet ja trisykliset masennuslääkkeet), litium, kalsiumin estäjät (kuten verapamiili) tai tietyt epilepsialääkkeet (kuten valproaatti) voivat aiheuttaa parkinsonismia, joskin harvoin (10–12). Mikäli potilaan parkinsonismin alulla on ajallinen yhteys näiden lääkkeiden aloittamiseen, on lääkeparkinsonismi pidettävä mielessä erotusdiagnostisena vaihtoehtona. **TAULUKOSSA** esitetään mahdollisia lääkeparkinsonismia aiheuttavia lääkkeitä.

Diagnoosi ja kuvantaminen

Erotusdiagnostiikka. Lääkeparkinsonismin diagnoosi perustuu anamneesiin ja kliiniseen kuvaan. Potilaalla tulee olla parkinsonismin oireita ja löydöksiä. Oireiden kehittymisen tulee sopia ajallisesti lääkkeen aloittamiseen tai annoksen suurentamiseen.

Vaikka Parkinsonin tautia ja lääkeparkinsonismia ei voidakaan erottaa toisistaan pelkästään kliinisen kuvan perusteella, saattaa oirekuva antaa vihjeitä etiologiasta. Lääkeparkinsonismissa potilaan oireet alkavat useammin symmetrisesti, kun taas Parkinsonin taudissa tyypillistä on alkuvaiheen motoristen oireiden toispuoleisuus. Lääkeparkinsonismissa on harvemmin vapinaa kuin Parkinsonin taudissa, ja



KUVA. Dopamiininkuljettajaproteiinin kuvantaminen lääkeparkinsonismin diagnostiikan apuna. Kolmen henkilön yksifotoniemissiotomografia (SPECT) -kuvat aivojuovion (striatum) tasolta. Merkkiaineena oli ^{123}I FP-CIT, joka sitoutuu dopamiininkuljettajaproteiiniin aivoissa ja kuvastaa näin dopamiinijärjestelmän toimintaa. A. Parkinsonin tautia sairastavan 67-vuotiaan potilaan tyvitumakkeissa näkyy dopamiinitoiminnassa selvä puoliero, joka kuvastaa oireiden toispuolisuutta ja dopamiinijärjestelmän vauriota. B. Neurologisesti ja psykiatrisesti terveen 55-vuotiaan henkilön normaali ja jokseenkin symmetrinen merkkiaineen kertymä tyvitumakkeissa. C. Lääkeparkinsonismia sairastavan 62-vuotiaan potilaan kuvauslöydös vastaa terveen henkilön löydöstä. Kuvan potilaalla todettiin lääkeparkinsonismi usean eri psykoosilääkkeen käytön seurauksena.

mikäli vapinaa esiintyy, se voi tyypillisesti olla sekä lepo- että aktiovapinaa.

Lääkitsemättömällä Parkinson-potilaalla ei esiinny orolingvaalista tardiivia dyskinesiaa, joka taas liittyy melko yleisenä oireena lääkeparkinsonismiin. Hajuaistin heikkoutta esiintyy usein Parkinsonin taudissa, kun taas lääkeparkinsonismia sairastavien joukossa se ei ole yleisempää kuin muussa väestössä. Parkinsonin taudin ja lääkeparkinsonismin oirekuvat voivat kuitenkin olla identtisiä, eikä niitä voida kliinisen kuvan perusteella erottaa toisistaan (2).

Muita parkinsonismin syitä ovat esimerkiksi epätyypilliset parkinsonismit, joita ovat Parkinson plus -oireyhtymät, esimerkiksi monijärjestelmäsurkastuma (MSA) tai etenevä supranukleaarinen halvaus (PSP). Muita kuin lääkeaineen aiheuttamia sekundaarisia parkinsonismin muotoja ovat muun muassa vaskulaarinen parkinsonismi ja toksiinien aiheuttamat parkinsonismit.

Lewyn kappale -taudissa ajatellaan kognition heikkenemisen ja näköharhojen dominoivan oirekuva parkinsonismiin verrattuna. On kuitenkin epäselvää, ovatko Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -tauti kaksi eri tautia vai saman tautikirjon erilaiset ilmenemismuodot (13).

Kuvantaminen diagnoosin tukena. Aivojen dopamiininkuljettajaproteiinin kuvantamista (DAT-SPECT) voidaan käyttää ero-

tusdiagnostisena työkaluna tilanteissa, joissa lääkeparkinsonismin erottaminen degeneratiivisesta parkinsonismista on vaikeaa (**KUVA**). DAT-kuvantaminen on Suomessa käytössä keskussairaaloitasoisesti.

Ennen kuvausta tulee huomioida, että tietyt lääkeaineet, kuten amfetamiinijohdokset ja bupropioni, voivat heikentää merkkiaineen sitoutumista ja näin sekoittaa diagnostiikkaa (14,15). Aivojen DAT-sitoutuminen aivojuoviossa on heikentynyt Parkinsonin taudin ja epätyypillisten parkinsonismien yhteydessä, kun taas lääkeparkinsonismin yhteydessä tulos on yleensä normaali (16).

Joskus lääkeparkinsonismi voi tuoda esiin subkliinisen Parkinsonin taudin, jolloin potilaiden DAT-kuvantamislöydös on poikkeava (2,17). Psykoosien, psykoosilääkkeiden ja parkinsonismin yhteys vaikuttaa joka tapauksessa monimutkaiselta, koska esimerkiksi skitsofreniaan liittyy jo sinänsä lievästi suurentunut ekstrapyramidaalioireiden riski ilman psykoosilääkkeitäkin (18).

Hoito

Lääkeparkinsonismin tärkein hoito on oireita aiheuttavan lääkkeen annoksen vähentäminen – ja näin ollen dopamiinin D_2 -reseptorisalpauksen asettaminen sopivaksi – tai lääkkeen käytön

Ydinasiat

- ▶ Lääkeparkinsonismi on Parkinsonin taudin jälkeen toiseksi yleisin parkinsonismin syy, ja sen tärkein aiheuttaja ovat psykoosilääkkeet.
- ▶ Lääkeparkinsonismi on alitunnistettu ilmiö, joka aiheuttaa potilaille merkittävää haittaa.
- ▶ Lääkeparkinsonismin hoidon kulmakiviä ovat lääkeparkinsonismia aiheuttavan lääkkeen vähentäminen, lopettaminen tai vaihtaminen.

lopettaminen. Mikäli annoksen säätäminen tai lääkkeen lopettaminen ei ole mahdollista, ensimmäisen polven psykoosilääke on usein parasta vaihtaa toisen polven psykoosilääkkeeseen, ensisijaisesti ketiapiiniin tai klotsapiiniin.

Oireet helpottavat usein muutamassa viikossa tai kuukaudessa, mutta niiden lievittymiseen voi lääkkeen lopettamisen jälkeen kulua useita kuukausia. Lääkkeen lopettamisen jälkeen potilaan tilanne usein tarkistetaan vasta kuuden kuukauden kuluttua, jolloin parkinsonismin oletetaan ohittuneen tai ainakin merkittävästi lieventyneen, mikäli kyse oli lääkeparkinsonismista (7). Mikäli potilaan oireet eivät lopu tai olennaisesti vähene kuuden kuukauden kuluessa, on neurologin konsultaatio usein tarpeen.

Lääkkeen vaihtaminen. Käytännössä psykoosilääkkeen lopettaminen voi olla mahdo-

tonta potilaan psyykkisten oireiden vuoksi. Psykoosien lääkehoidossa toisen polven lääkkeet ovat valtaosin korvanneet ensimmäisen polven lääkkeet, joita käytetään vain erityistapauksissa. Pienintä tehokasta psykoosilääkeannosta tulee käyttää. Käytännössä lääkkeen vaihdossa kannattaa ensin kokeilla ketiapiinia klotsapiinin mahdollisesti vaarallisten verenkuvamuutosten vuoksi.

Lääkeparkinsonismia on yritetty hoitaa antikolinergeilla, amantadiinilla ja levodopalla, mutta näistä lääkkeistä ei ole ollut selvää apua (7). Antikolinergista lääkitystä, kuten biperideeniä, käytetään lääkeparkinsonismin hoidossa edelleen, vaikkakin harvoin kliinisessä työssä, kun potilailla on hankalia parkinsonismoireita eikä psykoosilääkkeen lopettaminen ole psyykkisen voinnin vuoksi mahdollista.

Lopuksi

Lääkeparkinsonismista kärsiviä potilaita on niin kauan kuin käytössä on aivojen dopamiinijärjestelmää salpaavia lääkityksiä. Lääkityksen lopettaminen tai vaihtaminen ja annoksen pienentäminen ovat lääkeparkinsonismin hoidon kulmakiviä. Tämä ei aina ole helppoa, ja joskus joudutaan tasapainoilemaan siedettävän psykiatrisen oireilun ja motoristen oireiden välimaastossa. Hoidollisessa kokonaisuudessa on myös tärkeää muistaa, että lääkeparkinsonismin lisäksi psykoosilääkkeet voivat aiheuttaa muitakin motorisia haittoja, esimerkiksi levottomia jalkoja, dystoniaa, akatisiaa ja tardiivia dyskinesiaa. ■

ELINA JAAKKOLA, LT, tutkija, psykiatriaan erikoistuva lääkäri

Turun yliopisto
Helsingin yliopisto

JARMO HIETALA, psykiatrian professori, ylilääkäri

Turun yliopisto ja TYKS Psykiatria

VALTTERI KAASINEN, neurologian professori, ylilääkäri

Turun yliopisto ja TYKS Neurokeskus
Twitter: @ValKaasinen

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu J. Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Elina Jaakkola: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (German-Scandinavian Meeting on Movement Disorders sponsorit), apurah (Suomen Parkinson-säätiö)

Jarmo Hietala: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Oyj), luottamustoimet (TYKS Psykiatria, Vanhan Vaasan Sairaala)

Valteri Kaasinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Nordic Infucare AB, Abbvie, Lundbeck, Orion Pharma, GE Healthcare, Adamant Health), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Nordic Infucare AB), luottamustoimet (Potilasvahinkolautakunta)

KIRJALLISUUTTA

1. Ahlskog JE. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2000;7:63–70.
2. Brigo F, Erro R, Marangi A, ym. Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: an update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:808–14.
3. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:495–500.
4. Rifkin A. Extrapyramidal side effects: a historical perspective. *J Clin Psychiatry* 1987;48 Suppl:3–6.
5. López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging* 2012;29:105–18.
6. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med* 2013;64:393–406.
7. Factor SA, Burkhard PR, Caroff S, ym. Recent developments in drug-induced movement disorders: a mixed picture. *Lancet Neurol* 2019;18:880–90.
8. Martino D, Karnik V, Osland S, ym. Movement disorders associated with antipsychotic medication in people with schizophrenia: an overview of Cochrane reviews and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2018, julkaistu verkossa 1.1.2018. DOI: 10.1177/0706743718777392.
9. Nucifora FC, Mihaljevic M, Lee BJ, ym. Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics* 2017; 14:750–61.
10. López-Sendón J, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:487–96.
11. Kane J, Rifkin A, Quitkin F, ym. Extrapyramidal side effects with lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1978;135:851–3.
12. Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, ym. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants—a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry* 2010;22:148–56.
13. Jellinger KA, Korczyn AD. Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC Med*, julkaistu verkossa 6.3.2018. DOI: 10.1186/s12916-018-1016-8.
14. Honkanen EA, Kempainen N, Noponen T, ym. Bupropion causes misdiagnosis in brain dopamine transporter imaging for parkinsonism. *Clin Neuropharmacol* 2019;42:181–3.
15. Product information for DatScan. European Medicines Agency (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/datscan-epar-product-information_en.pdf
16. Brigo F, Matinella A, Erro R, ym. [¹²³I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2014;21:1369–90.
17. Jeong S, Cho H, Kim YJ, ym. Drug-induced parkinsonism: a strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. *PLoS One*, julkaistu verkossa 1.3.2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0247354.
18. Kuusimäki T, Al-Abdulrasul H, Kurki S, ym. Increased risk of Parkinson's disease in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Mov Disord* 2021;36:1353–61.