

**ENTERAALISEN DUODOPA-HOIDON TOTEUTUS PEG-J -LETKUN  
KAUTTA JA SIIHEN LITTYVÄT ONGELMAT**

Ala-Kokko, Arttu  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun Yliopisto  
12/2018  
Ohjaajat Juha Saarnio & Juha  
Huhtakangas

## TIIVISTELMÄ

Ala-Kokko, Arttu: Enteraalisen Duodopa-hoidon toteutus PEG-J -letkun kautta ja siihen liittyvät ongelmat  
Syventävien opintojen tutkielma: 32 sivua, 0 liitettä

---

Kyseessä on havainnoiva retrospektiivinen tutkimus, jonka tarkoituksena oli selvittää OYS:n Duodopa-hoitoihin ja PEG-J -asennuksiin liittyviä komplikaatioita, niiden esiintyvyyttä ja mahdollisia altistavia tekijöitä. Lisäksi selvitettiin hoidon keskeytymisen yleisyys ja sen syyt. Tutkimuksessa verrattiin potilasmateriaalia kirjallisuuteen ja arvioitiin potilasvalinnan sekä hoidon tulosten onnistuvuutta. Aineisto koostuu 28 potilaasta, joille on aloitettu PEG-J -letkun kautta suoleen annosteltava Duodopa-lääkehoito OYS:ssa vuosina 2006-2016. Aineiston keräämistä varten määritimme kymmeniä eri muuttujia, alkaen potilaan iästä ja sukupuolesta. Aineisto kerättiin vuonna 2017. Seuranta-aika on keskimäärin 56kk. Aineisto analysoitiin IBM SPSS Statistics -ohjelmalla. Aineiston käsittelyssä käytettiin ristiintaulukointitoimintoa, koska muuttujat olivat luokkamuuttujia. Selvitettiin altistavatko potilaiden perussairaudet, yli- tai alipaino, korkea ikä tai tupakointi jollekin kirurgiselle komplikaatiolle, letkusto-ongelmille, hoidon lopettamiselle tai kuolleisuudelle. P-arvojen laskemisessa käytin khiin neliö -testiä ja Exact-testiä aineiston pienen koon vuoksi. SPSS-ohjelmalla laadittiin myös Kaplan-Meier -kuvaajia eri komplikaatioiden ilmaantuvuudesta ajan suhteen. Aineistosta nähdään, että OYS:ssa Duodopa-hoitoon valikoituu hieman vanhempia ihmisiä, joiden Parkinsonin tauti on kestänyt kauemmin ja joille Duodopa-hoito aloitetaan pidemmän sairastamisajan jälkeen. Kognition alenemaa esiintyi 25 prosentilla, joka on yhtä paljon kuin kirjallisuudessa. Vajaaravitsemusta esiintyi 14,3 %, joka kannattaa huomioida hoidon aloitusta suunniteltaessa. Vajaaravitsemuksen ja sisäletkun vaihtotarpeen välillä huomattiin tilastollinen yhteys. Potilaiden Duodopa-annos oli keskimäärin samaa luokkaa, kuin kirjallisuudessa. Duodopan lisäksi muita Parkinson-lääkkeitä tarvitsi meillä harvempi potilas kuin kirjallisuudessa. Pneumoperitoneumin esiintyvyys oli yleisempää (14,3 %), kuin muissa tutkimuksissa. Toimenpiteen jälkeistä vatsakalvon tulehdusta ei tutkimusaineistossa esiintynyt. Vain yksi potilas tarvitsi jatkoleikkauksen toimenpiteen jälkeen. Postoperatiivinen vatsakipu on yleistä (32,1 %), jonka perusteella kivunhoidossa on kehittämistä. Kudosten tai määrän erittely PEG- letkun tyvestä on yleistä, (35,7 % koko seuranta-aikana) ja havaittiin tilastollinen yhteys ihoinfektioiden sekä erittelyn välillä. Letkun juuren ihon hoito ja PEG:n sopiva kireys on tärkeä osa jälkihoitoa. Lisäksi granulaatiokudoksen muodostuminen letkun juureen oli yleistä (46,4 %), PEG:n sisäletkuun liittyvät ongelmat olivat yleisiä, kuten kirjallisuudessakin. Sisäletkun tukoksia ja ulosliukumisia esiintyi molempia 46,4 % potilaista, ja näille altisti hoidon aloittamisesta kulunut aika. Sisäletku vaihdettiin seurannassa puolelle potilaista. Letkustoon liittyviä jatkotoimenpiteitä tehtiin potilaille yhteensä 60kpl, yleisin toimenpide oli sisäletkun vaihto (41kpl). Yleisin indikaatio toimenpiteelle oli letkun liukuminen tai dislokoituminen ohutsuolesta mahalaukkuun. 75 % oli tyytyväisiä hoitoon, vähintään 50 % paranema motorisissa UPDRS-pisteissä oli yhteydessä hoitotyytyväisyyteen. Alaraajojen polyneuropatiaa ilmaantui kahdelle potilaalle. Lääkehaittojen esiintyvyydessä ei ollut merkittävää eroa. Hoidon keskeytti 39,3 % eli se oli yleisempää, kuin kirjallisuudessa.

Yleisin syy keskeyttämiselle oli tyytymättömyys hoitoon/huono vaste, vaikka testijakson aikana hoito oli koettu riittävän hyväksi. Dementia oli myös yleinen syy keskeytymiselle.

Avainsanat: Duodopa, komplikaatiot, Parkinsonin tauti, PEG-J

## SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO .....	4
1. JOHDANTO JA KIRJALLISUUSKATSAUS .....	5
1.1. Parkinsonin taudista.....	5
1.2. Duodopa-hoito .....	6
1.2.1. Yleistä hoidosta .....	6
1.2.2. Duodopan haittavaikutukset .....	7
1.2.3. Polyneuropatiasta .....	8
1.2.4. Duodopaan liittyvä painon lasku .....	8
1.3. Perkutaaninen endoskooppinen gastrojejunostomia (PEG-J) ja hoidon aloittaminen	9
1.4. PEG-J -letkustoon liittyvät ongelmat ja kuolleisuus .....	11
1.4.1. Komplikaatioista yleisesti .....	11
1.4.2. Buried bumper syndrome .....	12
1.4.3. Pneumoperitoneum.....	13
1.4.4. Letkustoon liittyviä ongelmia.....	13
1.4.4. Kuolleisuusriski.....	14
1.5. Tekijät hoidon keskeytymisen taustalla.....	14
TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT .....	15
TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT .....	15
TULOKSET .....	17
POHDINTA.....	23
LÄHDELUETTELO .....	31

## 1. JOHDANTO JA KIRJALLISUUSKATSAUS

### 1.1. Parkinsonin taudista

Parkinsonin tauti on etenevä neurologinen sairaus, jonka motoriset oireet johtuvat substantia nigra dopamiinihermosolujen tuhoutumisesta ja siten striatumiin kulkevan dopamiiniradan toiminnan häiriintymisestä (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015). Dopamiinin puutos aiheuttaa tautiin kuuluvan klassisen motorisen oireenkuvan, eli hypokinesiaa, jäykkyyttä ja lepovapinaa. Lisäksi tautiin voi liittyä useita erilaisia ei-motorisia oireita, kuten kognition heikentymää, depressiota, hallusinaatioita, univaikeuksia ja autonomisen hermoston ongelmia. (Kalia & Lang 2015)

Parkinsonin taudin insidenssi on noin 13 per 100 000, ja tauti on yleisin yli 65-vuotiailla, joista 2-3 % sairastaa Parkinsonia. Sairauden perinnöllisessä muodossa oireilu voi tosin alkaa jo 30–40 -vuotiaana. Perinnöllisen Parkinsonin taustalta on löydetty 24 erilaista geenivirhettä, mutta yleisin taudinmuoto on kuitenkin idiopaattinen. (Williams-Gray & Worth 2016)

Diagnostiikan kultaisena standardina pidetään neuropatologista tutkimusta, jossa tulisi näkyä Lewyn kappaleita sekä neuronikatoa substantia nigraassa. Diagnoosi on kuitenkin usein kliininen, ja se perustuu tyypillisiin motorisiin oireisiin sekä epätyypillisten oireiden, kuten aikaisin ilmenevien autonomisen hermoston häiriöiden, puuttumiseen. Kliinisen diagnoosin tarkkuus on noin 90 %. Epäselvässä tapauksessa voi hyödyntää aivojen SPECT-kuvantamista, jonka avulla voi todeta presynaptisen dopamiinivajeen. (Kalia & Lang 2015)

Parkinsonin taudin hoito on oireenmukaista. Taudin alkuvaiheessa motoriset oireet pysyvät hyvin hallinnassa dopamiiniagonistien tai levodopan avulla, lääkevalintaan vaikuttavat potilaan ikä ja taudin vaikeusaste (Williams-Gray & Worth 2016). Levodopan pitkäaikaiskäyttöön liittyy kuitenkin ongelmia, nimittäin motorisia tilanvaihteluita sekä dyskinesiajaksoja. Tavallisin tilanvaihtelun ilmenemismuoto on levodopa-annoksien välissä ilmenevä on-vaiheen, eli hyvän toimintakyvyn vaiheiden vaihtuminen off-vaiheiksi (huono toimintakyky). Dyskinesiat eli pakkoliikkeet tulevat levodopan haittavaikutuksena esille usein on-vaiheen aikana. Tilanvaihteluja voi pyrkiä vähentämään jakamalla levodopan useampaan ottamisajankohtaan, MAO-B -estäjillä, COMT- estäjillä, amantadiinilla tai pitkävaikutteisilla dopamiiniagonisteilla, mutta nämä lääkkeet voivat

pahentaa dyskinesiajaksoja ja lisäksi aiheuttaa kiusallisia häiritseviä vaikutuksia. (Olanow et al. 2014)

Muita pitkälle edenneen taudin hoitovaihtoehtoja ovat syväaivostimulaattori (deep brain stimulator), ihonalaiset apomorfiini-injektiot sekä duodenumiin annosteltava duodopa-geeli. Nämä hoidot tähtäävät dyskinesiajaksojen ja tilanvaihtelujen vähentämiseen. (Williams-Gray & Worth 2016)

## **1.2. Duodopa-hoito**

### ***1.2.1. Yleistä hoidosta***

Suun kautta otettavan levodopan heikkous on fluktuoiva plasmapitoisuus, joka heijastuu suoraa nigrostriataaliseen dopamiinirataan vaihtelevana dopamiinipitoisuutena. Lääkkeen imeytymiseen vaikuttaa useampi tekijä, kuten vatsan tyhjeneminen ja suolen toiminta, ja lisäksi levodopan puoliintumisaika on vain 60–90 minuuttia. Siispä levodopan tasaisemmalla annostelulla voitaisiin pyrkiä saavuttamaan tasaisempi ja siten fysiologisempi dopamiinipitoisuus aivoissa. (Olanow et al. 2014)

Duodopa® eli levodopa-karbidopa intestinaaligeeli (LCIG) on ohutsuoleen PEG-J -letkun kautta lääkepumpulla annosteltava Parkinson-lääke, jonka etuna on tasainen levodopan plasmapitoisuus. Duodopa sisältää levodopaa 20mg/ml ja karbidopaa 5mg/ml. Karbidopa estää levodopan metaboloitumista muualla kehossa, jotta lääkeainetta päätyy enemmän keskushermostoon. (Antonini et al. 2014)

Hoitoa pidetään tehokkaana vaihtoehtona pitkälle edenneessä Parkinsonin taudissa, kunhan potilasvalinnassa hyödynnetään tiettyjä kriteerejä. Esimerkiksi Belgiassa Duodopa-hoitoon vaaditaan vähintään 5 vuoden sairaushistoria Parkinsonin osalta, tilanvaihteluja ja dyskinesioita joihin oraalinen lääkitys ei enää riitä, Hoehn et Yahr luokka 4 tai 5 off-vaiheessa, epäsopivuus syväaivostimulaattoriin, ei dementiaa eikä vaikeita psykiatrisia häiriöitä. Lisäksi levodopan sekä nenämahaletkun kautta annostellun LCIG:n riittävä vaste (vähintään 50% paranema motorisissa UPDRS-pisteissä) tulee olla osoitettuna ennen hoidon aloittamista. (Pickut et al. 2014)

Suomalaisen käypähoito-suosituksen mukaan indikaatiot Duodopa-hoidolle ovat päivittäiset vaikeat motoriset tilanvaihtelut ja dyskinesiat, joihin lääkehoidolla on riittämätön vaste. Potilaalla täytyy olla todettavissa edes lyhykestoinen vaste levodopaan.

Ikärajaa hoidolle ei ole. Duodopa-infuusio on vaihtoehto DBS-hoidolle. Vasta-aiheina pidetään vaikeaa dementiaa, vaikeaa psykiatrista sairautta, merkitsevää vatsan alueen rakenteellista poikkeavuutta, Parkinson plus -oireyhtymää ja lisäksi levodopan käyttöön liittyviä yleisiä vasta-aiheita. (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015)

Duodopaa verrattiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa oraaliseen levodopa-karbidopaan, ja huomattiin on-vaiheen dyskinesioiden sekä off-vaiheiden keston vähentyvän keskimäärin yli kaksi tuntia enemmän Duodopaa saavalla ryhmällä. Hoidon vaikutus motorisiin oireisiin todettiin olevan muita Parkinson-lääkehoitoja tehokkaampi, ja syväaivostimulaattorin kanssa samaa tasoa. (Olanow et al. 2014)

### ***1.2.2. Duodopan haittavaikutukset***

Neljä eri aineistoa yhdistävässä tutkimuksessa (n = 412) sekä 905 potilasta käsittävässä italialaisessa usean sairaalan tutkimuksessa kartoitettiin Duodopa-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia. Haittavaikutuksien esiintyvyys vaihtelee 52,1 prosentin (Sensi et al. 2017) ja 92 prosentin välillä (Lang et al. 2016). Langin et al. tutkimuksessa lievästä haittavaikutuksista 70 % arvioitiin hoitoon liittyviksi. Edellä mainittu, sekä myös ero Langin et al. ja Sensin et al. tutkimusten tulosten välillä selittyy sillä, että esimerkiksi kaatuilu voi johtua Parkinsonin taudista itsestään, eikä varsinaisesti Duodopasta. Lisäksi Langin et al. tutkimuksessa oli listattu enemmän muuttujia, kuin Sensin et al. tutkimuksessa. Yleisimmät lievät haittavaikutukset olivat unettomuus (11–23 %), kaatuminen (11–23 %), ummetus (17–22 %), pahoinvointi (3–30 %), ahdistuneisuus (13–15 %), dyskinesiat (11–15 %) sekä painon lasku (11–14,7 %) (Antonini et al. 2016, Lang et al. 2016, Olanow et al. 2014, Sensi et al. 2017).

Vakavia haittavaikutuksia- ja tapahtumia ilmeni 42 % potilaista, yleisimpiä olivat pneumonia (4,9 %), kaatuminen (2,4 %), lonkkamurtuma (2,4 %), painon lasku (2,4 %), Parkinson-oireiden palaaminen (2,4 %) ja polyneuropatia (2,2 %). Näistä 16 % arvioitiin hoitoon liittyviksi, nimittäin esimerkiksi kaatuilu ja pneumonia assosioituvat myös korkeaan ikään ja Parkinsonin tautiin (Lang et al. 2016). Sensin et al. aineistossa polyneuropatiaa ilmeni 10,9 prosentilla.

### ***1.2.3. Polyneuropatiasta***

Polyneuropatia on varteenotettava riski Duodopa-hoitoon liittyen, ja lisäksi potentiaalinen syy hoidon lopettamiselle. Esiintyvyydeksi on arvioitu jopa 20–71 % Duodopa-hoitoa saavilla. Duodopaan voi liittyä akuutti tai krooninen polyneuropatian muoto. Sen syynä pidetään B6-, B9- ja B12-vitamiinien puutosta ja/tai hyperhomokysteiniemiaa. Levodopan metabolia kuluttaa B-vitamiinivarastoja, sekä voi lisätä homokysteiniin pitoisuutta. Näillä tekijöillä voi olla neurotoksinen vaikutus perifeerisissä hermoissa. Polyneuropatiaa on havaittu toisaalta myös oraalista levodopaa käyttävillä, sekä 5-12 % Parkinson-potilaista, joita ei ollut hoidettu levodopalla. Ajatellaan, että Duodopa imeytyy oraalisia valmisteita tehokkaammin ja siksi kuluttaa B-vitamiineja nopeammin. (Rispoli et al. 2017) Toisaalta on todettu, että Parkinsonin taudissa hermosoluja tuhoutuu myös ääreishermostossa (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015).

Rispolin et al. koko aineistossa (n=30) huomattiin etenevä impulssijohtumisen heikkous alaraajan sensorisessa ja motorisessa hermotuksessa. Neljällä aluksi terveellä todettiin oireetonta distaalista symmetristä aksonaalista polyneuropatiaa seurannan lopussa. Yhteensä 19 prosentilla todettiin uusi polyneuropatia seurannassa. Korrelaatiota levodopa-annoksen määrään tai lääkkeen käyttöaikaan ei havaittu. Potilailla oli B-vitamiinilisät käytössä, mutta tämä ei estänyt polyneuropatian syntyä (Rispoli et al. 2017). Toisaalta Sensin et al. tutkimuksessa ajateltiin polyneuropatian esiintyvyyden olevan tavallista pienempää, koska 40 prosentissa tutkimukseen osallistuneista keskuksista käytettiin B9- ja B12 -lisiä.

Toisessa tutkimuksessa (n=33) 8,7% sai subakuutin, 8,7% sai kroonisen ja 30,4% sai subkliinisen polyneuropatian. Kun subakuutin muodon saaneilta lopetettiin Duodopa ja aloitettiin B-vitamiinilisät, alkoi polyneuropatia parantua etenevästi. Myös muissa polyneuropatian tyypeissä B-vitamiinilisien käyttöönotto havaittiin hyödyllisiksi. (Merola et al. 2016)

### ***1.2.4. Duodopaan liittyvä painon lasku***

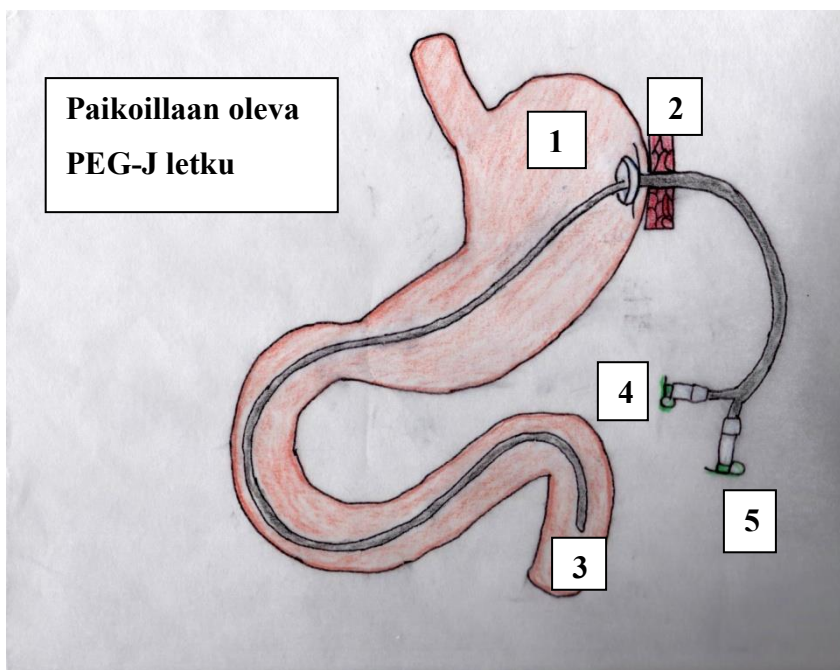
Duodopa-potilaiden on todettu olevan alttiita painon laskulle, eräässä aineistossa 14,7 % potilaista paino laski keskimäärin 10,8kg. Kahdessa prosentissa tapauksista painon lasku luettiin vakavaksi haittavaikutukseksi (Sensi et al. 2017). Toisessa aineistossa painon



laskuksi luettiin vähintään 7 % lasku lähtötasosta, ja sitä esiintyi 14 prosentilla (Lang et al. 2016). 60 potilaan aineistossa  $\geq 5$  % painon laskua ilmeni jopa 30 prosentilla, ja  $\geq 10$  % laskua 20 prosentilla potilaista (Udd et al. 2017). Painon laskun todettiin olevan yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuteen. Kirjoittajat suosittelevatkin painon seuranta Duodopa-hoidon aikana (Udd et al. 2017). Lisäksi hoitoa suunniteltaessa kannattaisi arvioida potilaan ravitsemustilaa ja puuttua mahdolliseen aliravitsemukseen (Sensi et al. 2017). Ei ole selkeyttä, millä mekanismeilla Duodopaan liittyvä painon lasku aiheutuu, mutta osittain taustalla voi olla Parkinsonin taudin luonnollinen kulku. Kannattaa muistaa, että joskus painon laskun taustalla voi olla PEG-J -letkuston aiheuttama duodenaaliulkus (Martino et al. 2016). On ajateltu, että levodopa-karbidopa -geeli voisi häiritä jejunumin limakalvon toimintaa, ja siten johtaa vajaaravitsemukseen imeytymishäiriöiden kautta (Merola et al. 2016).

### 1.3. Perkutaaninen endoskooppinen gastrojejunostomia (PEG-J) ja hoidon aloittaminen

PEG on vatsanpeitteiden läpi ventrikkeliin viety letku, jota käytetään yleensä enteraalisen ravitsemuksen toteuttamiseen potilailla, joilla on nielemisvaikeus esimerkiksi neurologisen aivotapahtuman tai ruokatorven syövän vuoksi. Gastrostomiaa voi käyttää myös lääkkeiden tai nesteiden annosteluun. (Fang 2007)

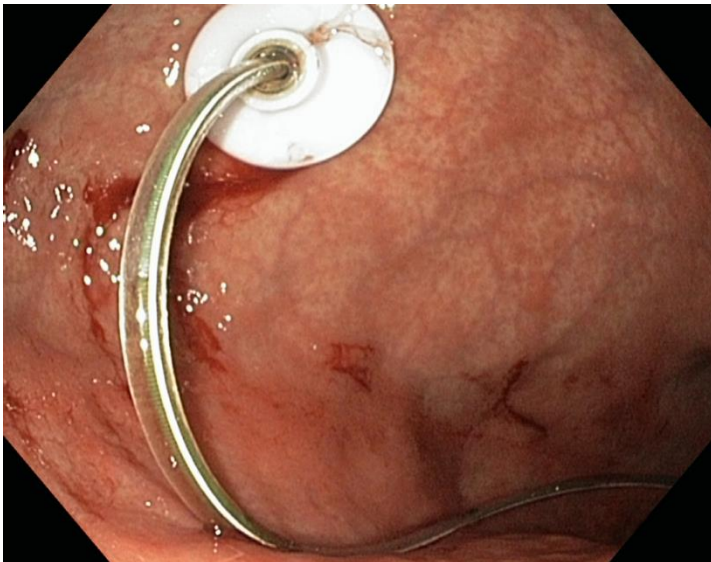


Kuva 1. Paikoillaan oleva PEG-J letku (perkutaaninen endoskooppinen gastrojejunostomia). 1= mahalaukun fundus-osa, 2= vatsanpeitteet, 3= jejunum, 4= PEG-letkun jejunaaliportti ja 5 = PEG-letkun mahalaukkuportti. Kuva on mukailtu artikkelista (Zhu et al. 2012).

PEG-J eroaa tavallisesta PEG-letkusta siten, että siinä on jejunumiin yltävä letku. Kuva 1. havainnollistaa PEG-J -systeemin anatomista sijaintia. PEG-J:n käyttö on vakiintunut Duodopa-hoidon annostelureittinä. Ennen PEG-J:n asennusta on suositeltavaa toteuttaa noin neljä vuorokautta kestävä LCIG-testijakso nasojejunaaliletkun avulla (Dam-Larsen et al. 2015). Ehdottomat vasta-aiheet letkun asennukselle ovat samat, kuin PEG:n asennuksen vasta-aiheet. Suhteellisia vasta-aiheita ovat esim. hyytymishäiriö, vaikea obesiteetti, aiempi vatsan alueen leikkaus tai mahalaukun laskimokohjut. Ennen operaatiota tulee myös selvittää laboratoriotesteillä trombosyyttien määrä sekä INR toimenpiteeseen liittyvän vuotoriskin vuoksi. Lisäksi antikoagulaatiohoidon tauotuksesta tulee huolehtia. (Fang 2007)

Potilasta ja hänen mahdollista puolisoaan tai omaishoitajaansa tulee informoida hoidoin odotettavasta tehosta motorisiin oireisiin, ei niinkään ei-motorisiin oireisiin. Lisäksi toimenpiteen kulusta ja siihen liittyvistä komplikaatoriskeistä tulisi kertoa. Duodopahoitoon perehtynyt hoitaja opastaa laitteiston käytössä (esim. lääkekasetin vaihto) ja mahdollisissa laitteistoon liittyvissä ongelmatilanteissa. (Odin et al. 2015) Lisäksi potilas ja lähiomaiset saavat PEG –hoitajan antaman ohjauksen PEG:n hoidosta.

Ennen toimenpidettä potilas saa antibioottiprofylaksiana 1,5g kefuroksiimia suonensisäisesti. Ihoalue puudutetaan paikallisesti lidokaiinilla, ja lisäksi anestesioologi sedatoi potilaan (Udd et al. 2017). Yleisimmin käytetty PEG:n asennusmetodi on ”pull”-tekniikka, jossa PEG-letku vedetään viejävaijerin avulla suun kautta vatsaan. Ennen letkun asennusta on tärkeää tehdä vatsanpeitteiden transilluminaatio-testi sekä ruiskuaspiraatio, jotta varmistutaan ettei ventrikkelin ja vatsanpeitteiden väliin ole jäänyt suolta. Kun PEG on paikoillaan, syötetään sen läpi mahalaukkuun letku, joka tarttumapihdeillä viedään duodenumiin ainakin Treitzin ligamentin seutuun saakka. Kun jejunaaliletkun sisältä vedetään ohjainvaijeri, käyristyy letkun kärki siansaparon muotoiseksi (Dam-Larsen et al. 2015). Tämän on tarkoitus estää letkun retrogradista siirtymistä (Cheron et al. 2016). Alla olevassa kuvassa 2. on endoskoopinäkymä ventrikkelistä, jossa nähdään sisäletku ja sen stopparilevy. Joskus sisäletkun oikea sijainti varmistetaan läpivalaisulla, ja lääkepumppu liitetään letkustoon (Udd et al. 2017).



Kuva 2. Paikoillaan oleva PEG ventrikkelistä katsottuna.

Potilasta ohjeistetaan pesemään stooman seudun iho vedellä ja saippualla päivittäin. PEG-letkua tulee liikutella edestakaisin, mutta ei pyöritellä, koska sisäletku voi mennä kierteelle. Lisäksi letkusto tulee huuhtoa päivittäin vedellä kerran päivässä, jottei se tukkeudu. Sisäletku voi kestää käyttöä yli viisi vuotta, mutta potilaalle tulee kertoa, että jatkossa voidaan tarvita letkunvaihto-operaatioita. (Dam-Larsen et al. 2015)

Potilas siirtyy neurologiselle osastolle Duodopa-annoksen optimointia varten. Duodopa annostellaan aamuboluksena ja 16 tuntia kestäväenä infuusiona, sekä tarvittavina lisäannoksina (esim. 20ml). Oraaliset Parkinson-lääkkeet on yleensä lopetettu, mutta potilas voi tarvita yöksi levodopaa depot-valmisteena. Joskus myös yönaikainen infuusio pienemmällä annoksella tulee kyseeseen. Potilaan kanssa sovitaan asianmukaiset jatkokontrollit, esim. puhelinaika neljän viikon päähän ja polikliininen kontrolli kuuden kuukauden päähän, ja ohjeistetaan nostamaan infuusionopeutta, mikäli lisäannosten oton tarve kasvaa. (Udd et al. 2017)

#### **1.4. PEG-J -letkustoon liittyvät ongelmat ja kuolleisuus**

##### ***1.4.1. Komplikaatioista yleisesti***

Duodopan annosteluun käytettävään laitteistoon liittyvä komplikaatio/haittatapahtumariski on todettu suhteellisen korkeaksi. PEG-J -letkustoon asennukseen liittyviä komplikaatioita esiintyy 76-89 % potilaista (Epstein et al. 2016, Lang et al. 2016, Udd et al. 2017) joista 17 % luokiteltiin vakaviksi (Epstein et al. 2016, Lang et al. 2016). Varhaisia ja myöhäisiä komplikaatioita oli suurin piirtein yhtä paljon, mutta esiintyvyyks oli suurinta juuri

toimenpiteen jälkeen (Lang et al. 2016). Jopa 41 % sai jonkin haittatapahtuman vuorokauden sisällä operaatiosta, mutta yleisimmin kyseessä oli kuitenkin vatsakivut (Cheron et al. 2016). Yksi potilas sai keskimäärin 2,1 komplikaatiota (Udd et al. 2017). Komplikaatioilla oli taipumus helpottua ensimmäisen neljän viikon aikana (Epstein et al. 2016). Lievistä komplikaatioista 17 % oli persistoivia ja vakavista 2 %, eli ne kestivät kirjoittajien määritelmän mukaan yli 35 päivää (Lang et al. 2016).

Yleisemmät lievät haitat olivat vatsakipu (31-36 %), toimenpiteeseen liittyvät kivut (23-27 %), postoperatiivinen haavainfektio (20-26 %), letkun tyven punoitus (16-22 %), granulaatiokudoksen muodostuminen letkun tyveen (18-22-35 %), vuotoa letkun tyvestä (10 %) ja pneumoperitoneum (6,1 %) (Epstein et al. 2016, Lang et al. 2016, Udd et al. 2017). Vaikka komplikaatioiden esiintyvyys on korkea, on suurin osa niistä kuitenkin lieviä.

Yleisimpiä vakavaksi luokiteltuja toimenpiteeseen/laitteeseen liittyviä komplikaatioita olivat vatsakipu (1,5-4,3 %), peritoniitti (1,8-2,8 %), letkun dislokaatio (2,3 %), pneumoperitoneum (1,8-2,3 %), postoperatiivinen haavainfektio (0,8-1,8 %), letkun okklusio (1,0 %) ja ohutsuolen obstruktio (1,0 %) (Epstein et al. 2016, Lang et al. 2016). Muita hyvin harvinaisia raportoituja komplikaatioita ovat sepsis, suolen perforaatio, suoli-iskemia ja paralyyttinen ileus, maksavaurio ja erilaiset fistelit (Epstein et al. 2016, Udd et al. 2017).

#### ***1.4.2. Buried bumper syndrome***

Buried bumper syndrome (BBS) on PEG-letkuihin liittyvä harvinainen komplikaatio, jossa mahalaukun puolella oleva stopparilevy painuu stoomakanavaan mahalaukun seinämän sisään. Tämä voi johtaa hyvin vakaviin seurauksiin, kuten verenvuotoon, peritoniittiin tai vatsanpeitteiden infektiin. BBS:lle altistaa PEG-letkun fiksoiminen liian tiukalle, jolloin stopparilevyt kompressoivat ihoa ja mahalaukun seinää. Oireenkuvana on vatsan sisällön vuotoa PEG:n ympäriltä, sekä myöhemmin letkun tukkiutuminen. Hoitovaihtoehto valitaan tapauskohtaisesti antibiootihoidon, PEG:n vaihdon tai PEG:n kirurgisen poiston sekä infektion saneerauksen väliltä. (Cyrany et al. 2015). BBS:n esiintyvyys on noin 0,3-2,4 % (Clarke et al. 2016, Cyrany et al. 2015).

### ***1.4.3. Pneumoperitoneum***

Pneumoperitoneum on toinen PEG-letkulle ominainen komplikaatio. Se ei kuitenkaan ole aina kliinisesti merkittävä, ja jää usein huomaamatta. Ajatellaan, että yksi tekijä pneumoperitoneumin syntymisessä on letkun sisään-ulos liikuttelu 72 tunnin sisällä asennuksesta, ennen kuin vatsan seinämä on kiinnittynyt peritoneumiin (Epstein et al. 2016). Lisäksi ilmaa voi päästä vatsaonteloon, kun PEG-kanavaa varten tehdään neulapunktio endoskoopilla ilmatäytettyyn vatsaan. Pneumoperitoneumin voi todeta rintakehän tai vatsan röntgenkuvalla, mutta CT-kuvaus on tarkempi. Komplisoituneessa tapauksessa etiologia voi olla suoliperforaatio tai suoli-ihofisteli. Suurin osa potilaista on oireettomia, mutta mikäli mahalaukun sisältöä pääsee vatsaonteloon, voi vaikeassa tapauksessa syntyä peritoniitin oireenkuva. Mikäli potilaalle ei kehity oireita pneumoperitoneumista, ei asian suhteen tarvita jatkoselvittelyjä. (Park et al. 2015)

### ***1.4.4. Letkustoon liittyviä ongelmia***

Duodopan annostelulaitteistoon, ja etenkin sisäletkuun, liittyvät ongelmat ovat yleisiä ja myös yleisin syy hoidon lopettamiselle. Letkusto on myös saanut kritiikkiä 27 potilaan tutkimuksessa, jossa kolmelle henkilölle tuli duodenaaliulkus, kahdelle vatsan ulkus, yhdelle sisäletkun impaktaatio jejunumiin, yhdelle jejunumperforaatio ja yhdelle jejunaalifisteleitä. Kirjoittajat olivat huomanneet, että sisäletku oli muuttunut jäykemmäksi potilailla, joilla letku oli ollut kauan paikoillaan, sekä potilailla, joille tuli edellä mainittuja komplikaatioita. Kirjoittajat ehdottivat, että sisäletkuja voisi vaihtaa systemaattisesti tasaisin väliajoin, jotta kyseinen tilanne voidaan ennaltaehkäistä. (Cheron et al. 2016)

Letkustoon liittyviä ongelmia esiintyvyyksineen olivat dislokaatio (8-47 %), tukos (22-38 %), hajoaminen (18 %) ja letkun ulosliukuminen (16-38 %) (Lang et al. 2016, Udd et al. 2017). Ensimmäisen vuoden jälkeen sisäletku oli vaihdettu hieman yli kolmasosalla (37 %) potilaista (Epstein et al. 2016). Kahden vuoden seurannan jälkeen 82 prosentilla oli alkuperäinen PEG ja 49 prosentilla alkuperäinen sisäletku (Lang et al. 2016). Keskimäärin sisäletku joudutaan vaihtamaan 12 kuukauden välein, kun seuranta-aikana oli keskimäärin 6,1 vuotta (Sensi et al. 2017). Yleisimpiä syitä sisäletkun vaihdolle ovat järjestyksessä ulosliukuminen, tukokset ja hajoaminen (Udd et al. 2017) ja isommassa, 905 potilaan aineistossa ulosliukuminen, tukokset ja infektiot (Sensi et al. 2017). Kognition aleneman ja siihen liittyvän sekavan ja muistamattoman käyttäytymisen on havaittu altistavan

sisäletkun ulosliukumiselle (Udd et al. 2017). Siispä tarkan potilasvalinnan merkitys korostuu tässäkin asiassa.

#### ***1.4.4. Kuolleisuusriski***

PEG-J -letkuun ja Duodopa-hoitoon liittyvä kuolleisuus on hyvin matala, 0-0,4 % luokkaa (Clarke et al. 2016, Epstein et al. 2016, Lang et al. 2016). Suomen kuolinrekisterissä ei ollut tiedossa yhtään PEG-J:stä johtuvaa kuolemaa (Udd et al. 2017). Nuorempien ja vanhempien ihmisten välillä on verrattu PEG-letkuun liittyvää morbiditeettia ja mortaliteettia, eikä näissä havaittu merkittävää eroa, paitsi nuoremmilla esiintyi enemmän haavainfektioita (Oh et al. 2016). PEG:n asentamista vanhemmille potilaille, joita Duodopan kohderyhmään kuuluu, voi siis pitää turvallisena (Cheron et al. 2016, Oh et al. 2016).

#### **1.5. Tekijät hoidon keskeytymisen taustalla**

Hoidon keskeyttää 17-25,7 % potilaista (Lang et al. 2016, Nyholm et al. 2012, Sensi et al. 2017, Udd et al. 2017). Yleisimmät syyt hoidon lopettamiselle ovat laitteistoon liittyvät ongelmat (19,6-47 %), tyytymättömyys hoitoon (9,7-15 %), dementian eteneminen (6,5-47 %), kuolema (11,6%), polyneuropatia (9,4 %), tehon puute (8,1-13 %), hallusinaatiot/sekavuus (7,2 %), peritoniitti (3,8 %), komorbiditeetit (2,7 %), dyskinesioiden pahentuminen (2,6 %) ja painon putoaminen (2,1 %) (Nyholm et al. 2012, Sensi et al. 2017, Udd et al. 2017). Potilaan autonomian ja toimintakyvyn paranemisen puute on yksi tärkeä syy hoitoon tyytymättömyydelle, ja uskotaan että potilaan ja omaisten epärealistisen korkeat odotukset voivat siis altistaa hoidon lopettamiselle. Potilasta tulee informoida asianmukaisesti hoidosta, kuten aikaisemmin mainittiin (Sensi et al. 2017).

## **TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT**

Tutkimuksen tarkoituksena oli tarkastella Oulun yliopistollisessa sairaalassa aloitettuihin Duodopa-hoitoihin liittyviä varhaisia sekä myöhäisiä komplikaatioita, ja tutkia, löytyykö komplikaatioille altistavia tekijöitä tilastollisissa tutkimuksissa. Lisäksi aineistosta saa hyvän peruskatsauksen potilasmateriaalista, jota voi verrata muihin julkaisuihin. Voimme tarkastella miten potilaiden ikä, perussairaudet, Parkinsonin taudin kesto ym. vertautuvat muihin aineistoihin, ja tehdä johtopäätöksiä tämän pohjalta. Meitä kiinnostaa myös, moniko potilas päätyi keskeyttämään Duodopa-hoidon ja mitä syitä tälle oli.

Tutkimusasetelma on havainnoiva retrospektiivinen tutkimus.

## **TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT**

Aineisto koostuu 28 potilaasta, joille on aloitettu Duodopa-hoito Oulun yliopistollisessa sairaalassa vuosien 2006-2016 välillä. Aineiston keräämistä varten määritimme kymmeniä eri muuttujia, alkaen potilaan iästä ja sukupuolesta, ja tätä varten luotiin taulukko Microsoft Excel -taulukointiohjelmaan. Data kerättiin vuonna 2017 ja seurannan loppupisteeksi valittiin 1.12.2017. Datan keräsi yksi henkilö. Data siirrettiin Excelistä analysointia varten IBM SPSS Statistics v22 -ohjelmaan.

Seurannan loppupisteen ja alkupisteen (PEG-J:n asentaminen ja hoidon aloitus) välillä on kulunut keskimäärin 56 kuukautta (Md 56), jota voidaan pitää potilaiden keskimääräisenä seuranta-aikana. Yhteenlaskettu kokonaisseuranta-aika oli 1561 kuukautta.

Datan analysoimisessa käytettiin SPSS-ohjelman ristiintaulukointitoimintoa, koska kaikki analyyseissä käytetyt muuttujat olivat luokkamuuttujia. Osa numeerisista muuttujista piti siis ryhmitellä tätä varten, esim. BMI:n kohdalla yksi ryhmä oli vajaaravitsemus ( $BMI < 18,5$ ), kyllä vai ei? Ennen ryhmittelyä tarkasteltiin muuttujien jakaumia.

Ideoita datan analysoimista varten oli useita, halusimme tutkia mm. altistavatko eri perussairaudet, yli- tai alipaino, korkea ikä tai tupakointi jollekin kirurgiselle komplikaatiolle, letkusto-ongelmille, hoidon lopettamiselle tai kuolleisuudelle. Muuttujien ristiintaulukoinnissa saatujen tulosten tilastollista luotettavuutta rajoitti aineiston pieni koko, mutta joitain merkitseviä tuloksia ( $p\text{-arvo} < 0,05$ ) saatiin. P-arvojen laskemisessa

käytimme khiin neliö -testiä ja ns. Exact-testiä aineiston pienen koon vuoksi. SPSS-analyyseja varten sain ohjausta kahdelta lääketieteellisen tiedekunnan statistikolta.

Laadin SPSS-ohjelmalla myös Kaplan-Meier -kuvaajia eri komplikaatioiden ilmaantuvuudesta ajan suhteen. Valitsimme tutkielmaan kolme kuvaajaa, joissa aika-akseli on viikkojen tarkkuudella. Aikaväliksi valitsimme seuranta-ajan, jonka katkaisupiste on komplikaation ilmaantuminen (mikäli se ilmaantui). Tämä laskettiin viikkojen tarkkuudella.

Parkinson-diagnoosin ja Duodopan aloituksen välinen aika, sekä Duodopa-hoidon kesto hoidon lopettaneilla laskettiin vuoden tarkkuudella. Seuranta-aika laskettiin kuukausien tarkkuudella. Laskut suoritettiin SPSS-ohjelmalla.



## TULOKSET

Taulukossa 1. esitellään perustietoja potilasaineistoa koskien, mm. yleisimmät perussairaudet ja lääkitykset. Iältään potilaat olivat keskimäärin 71-vuotiaita, yli 75-vuotiaita aineistossa oli noin 18 %. Potilaiden ikä Parkinsonin diagnoosihetkellä oli ollut keskimäärin 50-vuotta, mediaani 49,5v. Parkinson-diagnoosista oli analyysihetkellä kulunut keskimäärin 21 vuotta. Aika Parkinson-diagnoosin asettamisesta Duodopa-hoidon aloittamiseen oli keskimäärin 16 vuotta.

Taulukko 1. Aineiston esittely, n=28 (n=potilaiden lukumäärä)

<b>Ikä (ka.)</b>	71v
<b>Sukupuoli: mies</b>	14 (50 %)
<b>Sukupuoli: nainen</b>	14 (50 %)
<b>BMI (ka.)</b>	23,8
<b>Tupakointi</b>	4 (14.3 %)
<b>DM2</b>	4 (14.3 %)
<b>Verenpainetauti</b>	7 (25 %)
<b>Astma</b>	5 (17.9 %)
<b>Sydämen vajaatoiminta</b>	2 (7.1 %)
<b>Eteisvärinä</b>	3 (10.7 %)
<b>Depressio</b>	2 (7.1 %)
<b>Ak-hoito</b>	3 (10.7 %)
<b>Antitromboottinen lääkitys</b>	10 (35.7 %)
<b>Laksatiivi</b>	22 (78.6 %)
<b>Muistilääke</b>	4 (14.3 %)
<b>SSRI</b>	3 (10.7 %)
<b>Kognition alenema</b>	7 (25 %)
<b>Parkinson-diagnoosista Duodopan aloittamiseen kulunut aika (ka.)</b>	16v

Potilaat olivat siis keskimäärin normaalipainoisia, mutta vajaaravittuja (BMI alle 18,5) oli 14,3 % ja obeeseja (BMI 30-35) oli 3 kappaletta eli 10,7 %. Yleisimmät muut käytössä olevat lääkkeet olivat suolen toimintaa edistäviä valmisteita, tai antitromboottisia lääkkeitä.

Valtaosa potilaista asui itsenäisesti hoidon aloitushetkellä, vain 3 potilaista asui hoitolaitoksessa. Neljänneksellä potilaista oli kognition alenema, loppuilla kognitiiviset kyvyt olivat ainakin toistaiseksi normaalit. Ainoastaan 14,3 % oli täysin itsenäisiä päivittäisissä toiminnoissaan. Toiset 14,3 % tarvitsi apua kodin ulkopuolisissa asioissa, 39,3 % tarvitsi apua kodinhoitotoimissa ja ADL-toiminnoissa apua sai 32,1 prosenttia.

Tarkat kirjaukset toimintakyvyn paranemisesta Duodopan aloittamisen jälkeen puuttuivat 14 potilaalta, joka tekee vertailusta vaikeaa.

Ennen Duodopan aloittamista kaikilla oli käytössä levodopa-karbidopa -valmiste, 50 prosentilla tähän oli kombinoitu myös COMT-estäjä, kun taas 25 % otti kyseisen ryhmän valmistetta erikseen. Yleisimmät muut Parkinson-lääkkeet olivat dopamiiniagonistit (42,9 %) ja MAOB-estäjät (35,7 %). Dopamiiniagonisteista pramipeksoli oli yht. 28,6 prosentilla potilaista, ja ropinirolia käytti 4 potilasta. Amantadiini oli käytössä vain kahdella potilaalla.

Levodopa-testin yhteydessä levodopan vasteen arvioimiseen käytettävän motorisen UPDRS-testin pisteissä potilaat kokivat keskimäärin 57 % paraneman. Noin kolmanneksella (32,1 %) potilaista paranema oli vähemmän, kuin 50 %.

Kotiutuspäivänä sairaalasta Duodopa-annos oli keskimäärin 1301mg, Md 1231mg, ja kerralla otettavan lisäannoksen suuruus keskimäärin 27mg. Levodopan annoksessa tapahtui keskimäärin 541 milligramman muutos (Md 454mg) Duodopa-hoitoon siirryttäessä.

Neljänneksellä potilaista oli anamneesissa aikaisempi alavatsaleikkaus, joista yleisin oli appendicectomia. Yhdelläkään potilaalla ei ollut sairaalaan tulopäivänä hypoalbuminemiaa. INR-arvot olivat kaikilla viitealueella. Trombosytopeniaa (tromb <150) esiintyi yhdellä potilaalla, mutta vain lievänä. 21 potilaalta oli mitattu CRP hoitajakson aikana, ja heistä 42,9 prosentilla se oli normaali. Viidellä potilaalla CRP nousi yli 150: n.

PEG-J:n asennuksista tehtiin 68 % OYS:n leikkausosastolla, ja 32% vatsakeskuksessa uuden käytännön mukaisesti. Toimenpide kesti keskimäärin 25 minuuttia, nopeimmillaan 14 minuuttia ja pisimmillään 50 minuuttia. 89,3 % toimenpiteistä sujui ongelmitta. Suurimman osan toimenpiteistä teki J. Saarnio, yksin tai erikoistuvan lääkärin kanssa.

Pneumoperitoneum ilmeni operaation jälkeen neljällä potilaalla (14,3 %). Peritoniittia ei ilmaantunut tässä aineistossa. Ainoastaan yksi potilas tarvitsi jatkoleikkauksen PEG-J:n asennuksen jälkeen: potilaalla ilmeni kovia vatsakipuja, kuvantamalla todettiin pneumoperitoneum ja tehtiin eksploratiivinen laparotomia, jossa nähtiin reikä ventrikelissä. Reikä oli suurempi kuin PEG:n halkaisija, joten ilmaa pääsi karkaamaan vatsaonteloon.

Postoperatiivinen virtsatietulehdus (n=1) ja delirium (n=1) olivat harvinaisia, kun taas pneumoniaa tai tromboembolista tapahtumaa ei ilmaantunut ollenkaan. Postoperatiivista antibioottihoitoa sai 2 potilasta pneumoperitoniitin, yksi haavainfektioon sekä 1 peritoniittiprofylaksian vuoksi. PEG:n tyven postoperatiivinen kipu oli tavallista (32,1 %).

Osastojakso kesti keskimäärin 13 vuorokautta, lyhimmillään 6 ja pisimmillään 24 vrk. Osastojakso alkoi, kun potilas tuli PEG-J toimenpidettä varten sairaalaan. Valtaosa kotiutui osastolta omaan asuntoonsa, 2 potilasta siirrettiin terveyskeskukseen ja yksi hoitokotiin.

78,6 % päätyi käyttämään jotain lisälääkettä Parkinsonin tautiin Duodopan ohella.

Yleisimmin käytössä olivat levodopa-depotvalmiste yöksi (60,7 %) ja tarvittaessa otettava nopeavaikutteinen levodopa (21,4%). Ympäri vuorokautiseen Duodopa-infuusioon siirryttiin 2 potilaalla (7,1 %) ja yhdellä sitä kokeiltiin, mutta ei päädytty pysyvään 24 tunnin infuusioon. Yksi potilas päätyi Deep Brain Stimulator (syväaivostimulaattori) -hoitoon lopetettuaan Duodopan käytön.

PEG-J:n sisäletkun kanssa ongelmia oli 67,9 % potilaista. Sisäletkun tukoksen esiintyvyys oli 46,4 prosenttia, ja 21,4 % potilasta sai vähintään kaksi tukosta.

Sisäletkun ulosliukumisen esiintyvyys oli myös 46,4 %. Letku liukui ulos 17,9 % potilaista vähintään kahdesti. Lisäksi kolmella potilaalla sisäletku liukui ulos ainakin 5 kertaa, ja yhdellä potilaalla jopa 6 kertaa seurannassa.

Sisäletku vaihdettiin puolelle potilaista seurannan aikana. 35,7 prosentille sisäletku vaihdettiin ainakin 2 kertaa, ja neljännekselle potilaista vaihdettiin ainakin 3 kertaa. Yksi potilas sai 7 uutta sisäletkua, ennen kuin päädyttiin hoidon lopettamiseen.

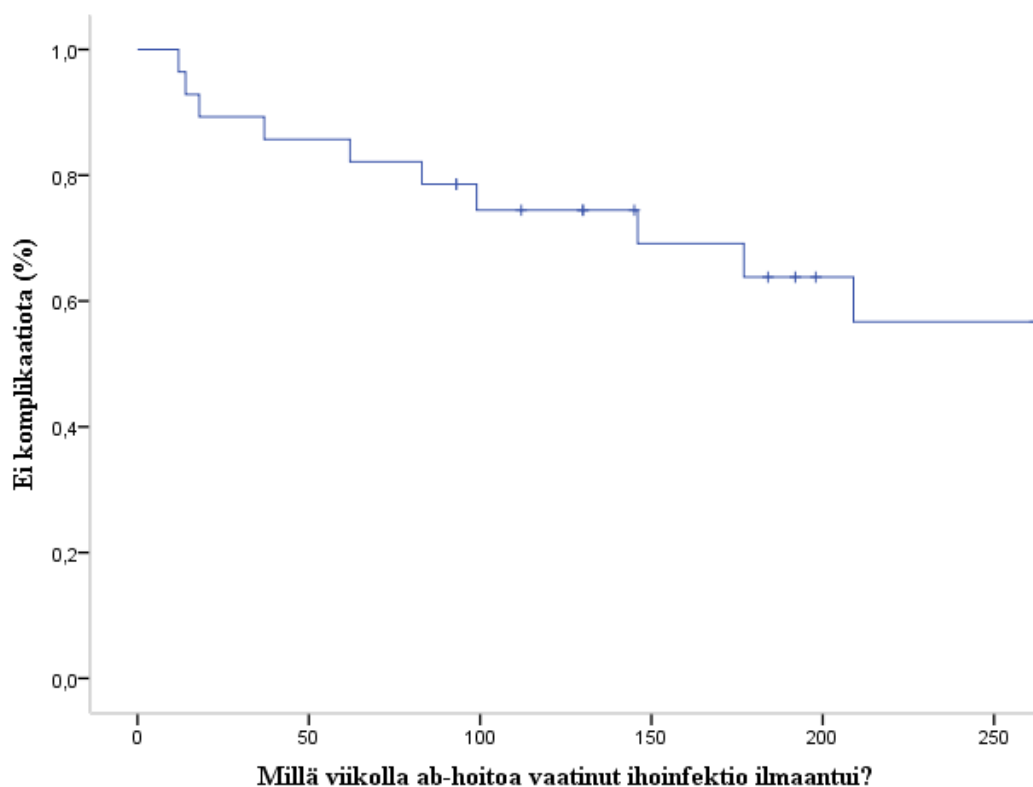
Taulukkoon 2. on koottu potilaiden tarvitsemien jatkotoimenpiteiden lukumäärät ja indikaatiot. Yleisin jatkotoimenpide oli sisäletkun vaihto, jolle yleisin indikaatio oli letkun ulosliukuminen tai dislokoituminen vatsaan. Tukokset olivat lähes yhtä yleinen indikaatio.

Taulukko 2. PEG-J:n asennuksen jälkeisten jatkotoimenpiteiden lukumäärät sekä indikaatiot

<b>Sisäletkun vaihdot</b>	41kpl (68,3 %)
<b>Koko PEGJ-letkuston vaihdot</b>	8kpl (13,3 %)
<b>PEGJ:n poisto</b>	11kpl (18,3 %)
<b>Yhteensä</b>	60kpl
<b>Indikaatiot:</b>	
<b>Tukos</b>	23 (38,3 %)
<b>Ulosliukuminen tai dislokaatio vatsaan</b>	24 (40,0 %)
<b>Määräaikaisvaihto</b>	1
<b>Hoidon lopettaminen</b>	11 (18,3 %)
<b>Infektio</b>	1

PEG-kanavan tyvestä tulevaa erittelyä/vuotoa esiintyi 35,7 % aineistossa.

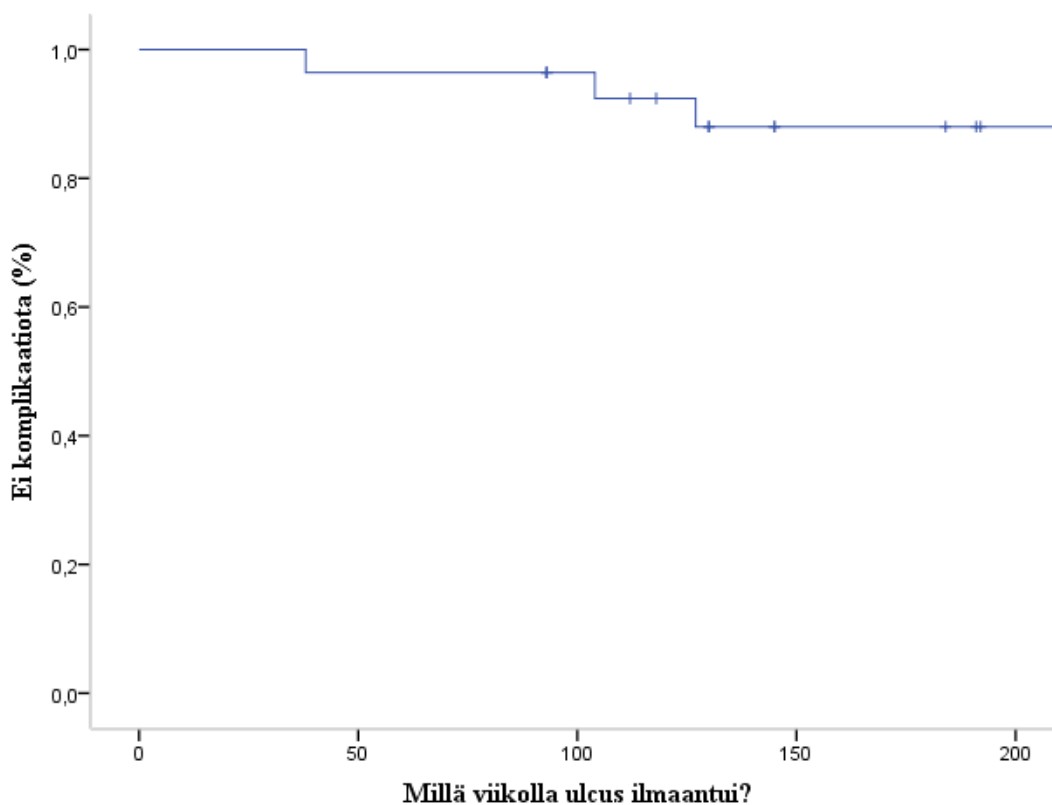
Antibioottihoitoja vaatineita ihoinfektioita esiintyi myös 35,7 prosentilla. Yhdellä potilaalla oli 3 tällaista infektiopaksoa. Kuvio 1. on Kaplan-Meier -kuvaaja ensimmäisen (osalla näitä esiintyi useampi) antibioottihoitoa vaatineen ihoinfektion ilmaantuvuudesta ajan suhteen, aikayksikkönä viikot. Kuvaajasta nähdään karkeasti, että ensimmäisen vuoden aikana n. 15 % saa ihoinfektion, jonka jälkeen ilmaantuvuus hidastuu.



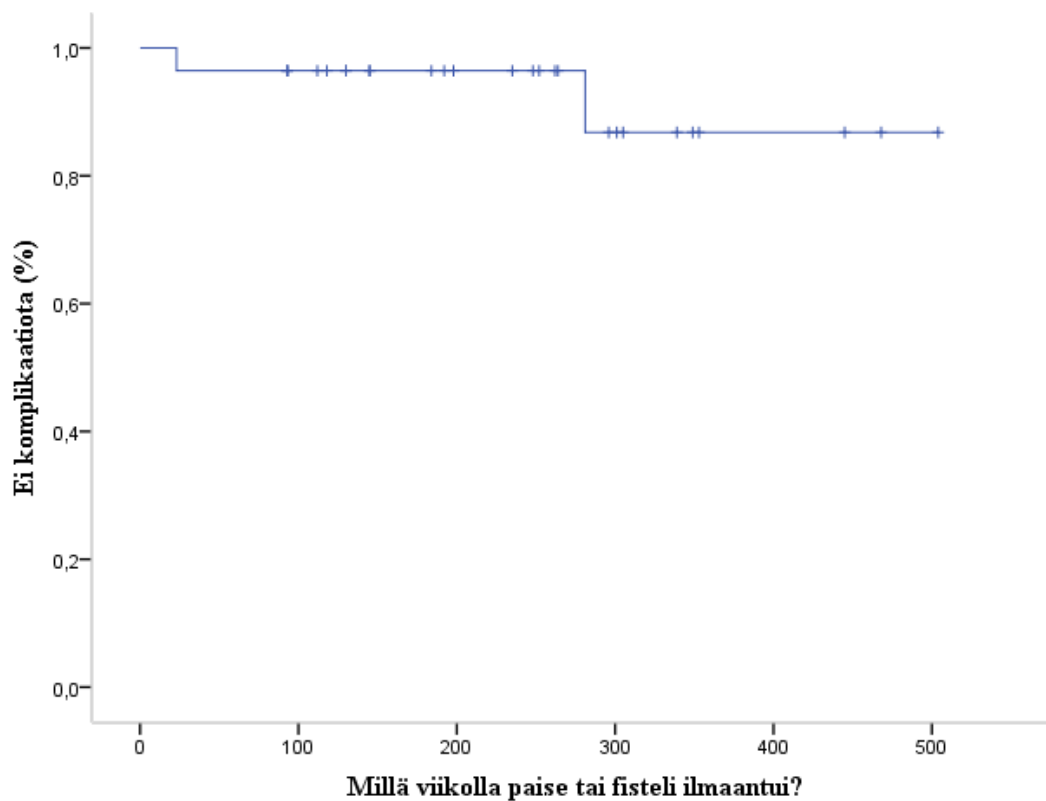
Kuvio 1. Ensimmäisen ab-hoitoa vaativan ihoinfektion ilmaantuvuus ajan suhteen.

PEG:n tyveen muodostui laapistusta vaativaa granulaatiokudosta jopa 46,4 prosentille potilaista. 28,6 % tarvitsi vähintään kaksi granulaatiokudoksen polttokertaa, ja 14,3 prosentille toimenpide tehtiin ainakin kolme kertaa. Yhdellä potilaalla jouduttiin käsittelemään neljästi granulaatiota.

Kolmella potilaalla tuli sisäletkun komplikaationa mekaanisesta ärsytyksestä johtuva ulkus pylorukseen tai duodenumiin. Kuvio 2. on Kaplan-Meier -käyrä ulkuksen esiintyvyydestä. Kaksi ulkusta ilmeni yli kahden vuoden päästä hoidon aloituksesta, yksi kuitenkin ensimmäisen vuoden aikana. Ulkus on myöhään ilmaantuva epätodennäköinen komplikaatio.



Kuvio 2. Sisäletkun aiheuttaman ulkuksen ilmaantuvuus ajan (viikot) suhteen.



Kuvio 3. PEG:n tyven paiseen tai fistelin ilmaantuvuus ajan (viikot) suhteen.

Yksi potilas sai abskessin PEG:n tyveen, ja yhdellä kehittyi PEG-kanavaan fisteli. Kuviossa 3. esitetään Kaplan-Meier -käyrä ilmaantuvuudesta, kyseessä on myös harvinainen komplikaatio, jonka todennäköisyys ei kasva merkittävästi ajan kanssa.

Suurin osa (75 %) potilaista oli tyytyväisiä hoitoon ensimmäisellä kontrollikäynnillä. 64,3 % koki tilanvaihtelujen vähentyneen, yksi potilas lisääntyneen sekä 17,9 % ei kokenut muutosta. Dyskinesiat vähentyivät 60,7 prosentilla, kahdella ne lisääntyivät sekä 14,3 % ei kokenut muutosta.

Yöunen laatu parani neljänneksellä, ja kaksi potilasta oli maininnut levottomien jalkojen helpottamisesta.

Duodopan aiheuttama alaraajojen polyneuropatia todettiin kahdella (7,1 %) potilaalla. Harhaisuutta ilmeni neljänneksellä Duodopan aloittamisen jälkeen. Impulssikontrollin heikkenemistä todettiin yhdellä henkilöllä. Muita raportoituja haittavaikutuksia olivat dyskinesiat (25 %), ortostatismi (7,1 %), ummetus (10,7 %), painon lasku (7,1 %), väsymys ja aloitekyvyttömyys (17,9 %), huimaus ja tasapaino-ongelmat (21,4 %), pahoinvointi (10,7 %) sekä ruokahaluttomuus (21,4 %).

Hoito lopetettiin seurannassa 11 potilaalta (39,3 %). Syitä lopettamiselle olivat huono lääkevaste / tyytymättömyys hoitoon (45,5 % lopettaneista), dementoitumiseen liittyvä sisäletkun repiminen (36,4 %), sietämättömät vatsakivut (1 potilas) sekä PEG-kanavan infektio (1 potilas). Duodopa-hoito kesti lopettaneilla keskimäärin 1,8v (Md 1v). Seuranta-aikana menehtyi 3 potilasta, menehtymistä ei laskettu hoidon lopettamiseksi.

Aineistossa vähintään 50 % paranema motorisissa UPDRS-pisteissä oli yhteydessä hoitotyytyväisyyteen ( $p=0,036$ ). Vertasimme myös, onko näiden kahden ryhmän (vähintään 50 % paranema vs. alle 50% paranema) välillä eroja, mutta tilastollisesti merkittäviä eroja ei havaittu. Lisäksi huomattiin, että jos Duodopa-hoidon aloittamisesta oli 5 vuotta tai enemmän, se altisti letkun tukoksille ( $p=0,004$ ) ja sisäletkun vaihdolle ( $p=0,011$ ). Lisäksi alipainoisuus, eli BMI < 18,5, altisti sisäletkun vaihdoille ( $p=0,049$ ). Erittely PEG:n tyvestä altisti antibioottihoitoa vaativille PEG:n tyven ihoinfektioille ( $p=0,003$ ). Muita altistavia tekijöitä postop. komplikaatioille, letkusto-ongelmille tai lääkehaitoille ei löytynyt.

Muita tilastollisesti kuitenkin merkittömiksi jääviä havaintoja olivat: yli 75 vuoden ikä ei altistanut hoidon lopettamiselle, syy sai olla mikä tahansa ( $p=0,063$ ), laksatiivin käyttö altisti sisäletkun ongelmille ( $p=0,072$ ) ja sisäletkun tukokset enteilivät kuolleisuutta ( $p=0,087$ ).

## POHDINTA

Tämän aineiston sukupuolijakauma (Udd et al. 2017) ja keskimääräinen ikä Parkinsonin taudin diagnoosihetkellä (Nyholm et al. 2012, Udd et al. 2017) ovat verrattavissa muihin Duodopa-aineistoihin. Potilasmateriaalimme on muita tutkimuksia iäkkäämpää, nimittäin Epstein et al suuremmassa aineistossa ikien keskiarvo oli 64,3 vuotta (Epstein et al. 2016), kun taas tässä aineistossa 71 vuotta. Potilaidemme Duodopa-hoito aloitettiin verrattain myöhään. Parkinsonin tauti oli keskimäärin kestänyt Epsteinin et al. aineistossa 12,2 vuotta, verrattuna tämän aineiston 21 vuoteen. Lisäksi diagnoosista Duodopan aloittamiseen oli kulunut keskimäärin 11-13,6 vuotta (Nyholm et al. 2012, Udd et al. 2017), mutta tässä aineistossa 16 vuotta. Huomataan, että OYS:ssa Duodopa-hoitoon valikoituu hieman vanhempia ihmisiä, joiden Parkinson on kestänyt kauemmin ja joille Duodopa-hoito aloitetaan pidemmän sairastamisen jälkeen.

Helsinkiläisessä aineistossa valtaosa potilaista asui myös itsenäisesti/puolisonsa kanssa, vain 7 % asui hoitokodissa (Udd et al. 2017), verrattuna tämän aineiston 10,7 prosenttiin. Kognition alenemaa (MMSE 24 pistettä) Uddin et al. tutkimuksessa esiintyi 23 prosentilla, joka oli meillä lähes samaa luokkaa. Psykososiaalisilta taustoiltaan OYS:ssa Duodopa-hoitoon näyttäisi päätyvän samankaltaisia potilaita, joten valinnassa ei tässä suhteessa ole todettavissa eroa. Varsinaista dementiaa esiintyi eurooppalaisessa tutkimuksessa 11,7 % (Antonini et al. 2014), joskin tällaisille potilaille Duodopa-hoitoa pidetään yleisesti vasta-aiheisena.

Potilaita, joiden BMI oli alle 18,5, oli meillä 14,3 % eli enemmän, kuin helsinkiläisessä aineistossa, jossa alipainoisia oli 5% (Udd et al. 2017). Tähän asiaan kannattaa kiinnittää huomiota, koska aliravitsemuksen tiedetään olevan yhteydessä lisääntyneeseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen (Agarwal et al. 2012), ja lisäksi Duodopa-hoitoon on huomattu liittyvän painon laskua jopa 14 prosentilla potilaista (Lang et al. 2016, Sensi et al. 2017). Alipainoisuuden huomattiin myös olevan yhteydessä sisäletkun vaihdon tarpeeseen. Hoitoa suunniteltaessa voisi resurssien salliessa kartoittaa potilaan ravitsemustilan ja tarvittaessa suositella esimerkiksi ravintolisien käyttöönottoa tai ravitsemusterapeutin tapaamista. Potilaistamme 25% pääsi ravitsemusterapeutin arvioon Duodopa-hoidon aikana, ja 21,4% käytti lisäravinteita. Lähes jokainen ravitsemusterapeutin arvio johti siis ravintolisien käyttöön, koska kaikki ravintolisiä käyttävät potilaat olivat aloittaneet käytön ravitsemusterapeutin arvion jälkeen.

Kotiutuspäivänä Duodopa-annos on tavallisesti keskimäärin 1266-1537mg (Antonini et al. 2014, Buongiorno et al. 2015, Fernandez et al. 2015, Udd et al. 2017), jolle välille myös meidän tuloksemme sijoittuvat. Muutos keskimääräisessä levodopa-annoksessa tablettihoidosta intestinaaligeeliin siirryttäessä on raportoitu olevan 385mg-420mg luokkaa (Antonini et al. 2014, Udd et al. 2017), tämän aineiston keskimääräinen 541 mg:n muutos ei eroa siitä paljon, toki liiallinen muutos levodopan määrässä altistaa haittavaikutuksien ilmaantumiselle.

Suun kautta otettavan levodopan käyttö Duodopa-hoidon ohella on yleistä, vain 27,8 % käytti monoterapiana Duodopaa (Fernandez et al. 2015), tässä aineistossa 21,4 %. Fernandezin aineistossa 67,6 % sai levodopaa depot- tai nopeavaikutteisena valmisteena, meillä 78,6 %. Muiden ryhmien Parkinson-lääkkeitä Duodopan ohella on todettu käyttävän 23,5-25 % potilaista (Antonini et al. 2014, Fernandez et al. 2015). Tässä aineistossa



vastaava luku oli vain 7,1 %. Huomataan, että lisälääkityksen tarve on ollut pieni, joka saattaa kertoa Duodopan hyvästä vasteesta ja onnistuneesta potilasvalinnasta. Toisaalta, mikäli potilaillamme on ollut pidemmälle edennyt tauti, niin he eivät välttämättä enää siedä muiden ryhmien Parkinson-lääkkeitä. Ympäri vuorokautista Duodopa-infuusiota käytti meillä 2 potilasta, ja yhdellä sitä kokeiltiin, muttei päädytty pysyvään käyttöön. Kirjallisuudessa ympärivuorokautiseen infuusion on päädytty n. 6 % Duodopa-potilaista (Buongiorno et al. 2015).

Pneumoperitoneum oli hieman yleisempi, kuin isommissa aineistoissa, 14,3 % versus 6,1% (Lang et al. 2016). Toisaalta tiedetään, että jonkinasteinen pneumoperitoneum esiintyy jopa yli puolella potilaista, eikä sillä yleensä ole kliinistä merkitystä (Epstein et al. 2016). Aihepiirin julkaisuista ei löydy tutkimuksia, joissa olisi selvitetty PEG-letkuun liittyvän pneumoperitoneumin riskitekijöitä. Tässä aineistossa ei noussut esille pneumoperitoneumille altistavia riskitekijöitä.

Tutkimusaineistossa ei esiintynyt vatsakalvon tulehdusta, eli peritoniittia, joka on myös kirjallisuuden mukaan suhteellisen harvinainen komplikaatio: esiintyvyydeksi on todettu 3,8 % (Sensi et al. 2017). Jatkoleikkauksien tarve 30 vuorokauden sisään PEG-letkun asettamisesta on noin 1,7 % luokkaa (Clarke et al. 2016), ja tässä aineistossa yksi potilas tarvitsi lyhyen aikavälin jatkoleikkauksen. Helsinkiläisessä aineistossa hoitajakson kokonaiskesto oli keskimäärin 11 vuorokautta, meillä 13, eli siinä ei huomattavaa eroa ilmene. Postoperatiivisen vatsakivun esiintyvyys (32,1 %) vastasi aiemmin raportoitua (Epstein et al. 2016, Lang et al. 2016). Koska lähes kolmanneksella esiintyy kipuja, kannattaa toimenpiteen jälkeen kiinnittää huomiota asianmukaisen kivunhoidon toteutumiseen.

Postoperatiivista erittelyä/vuotoa PEG-kanavan tyvestä on todettu esiintyvän noin 7,7-20% potilaista (Blomberg et al. 2012, Epstein et al. 2016, Fernandez et al. 2015, Lang et al. 2016, Udd et al. 2017). Tässä aineistossa se oli yleisempää (35,7 %), toisaalta on otettava huomioon, että seuranta-aika oli pidempi; ei pelkästään muutama viikko toimenpiteen jälkeen. Erittelyn ja ab-hoitoa vaativien ihoinfektioiden välillä todettiin tilastollinen yhteys.

Ihoinfektioiden esiintyvyys on ollut 11-26 % (Blomberg et al. 2012, Epstein et al. 2016, Lang et al. 2016), meillä niitä esiintyi 35,7 prosentilla. Tässäkin tapauksessa on otettava huomioon, että seuranta-aika on meillä pitkäkö. Stoomakanavan tyven vuotamisen sekä

ihoinfektioiden ilmaantuvuutta voi pitää suhteellisen yleisenä, joten potilaan ja hänen hoitoonsa osallistuvien henkilöiden informoimista stoomakanavan asianmukaisesta hoidosta ei tule unohtaa, koska nämä vaivat voivat olla kuitenkin elämänlaatua heikentäviä. Kuvassa 3. esiintyy tyypillinen ihoärsytys PEG:n juuren erittelyyn liittyen.



Kuva 3. Ärtynyt ihoalue PEG-letkun juurella.

Granulaatiokudosta muodostui stoomakanavan juureen 46,4 % potilaista, joten sen esiintyvyys oli noin kaksinkertainen aiemmin raportoituun 16-22 prosenttiin verrattuna (Antonini et al. 2016, Epstein et al. 2016, Fernandez et al. 2015, Lang et al. 2016). Toisessa suomalaisessa aineistossa esiintyvyys oli 35 % (Udd et al. 2017). Hypergranulaatioon johtavaa tarkkaa mekanismia ei ole kuvattu, mutta PEG-letkun liikkeestä aiheutuvan mekaanisen ärsytyksen ja kanavan juuresta vuotavan nesteiden aiheuttaman kosteuden ajatellaan rikkovan ihoa, ja provosoivan granulaatiomuodostusta. Tilan tiedetään altistavan ihoinfektioille, biofilmin muodostumiselle sekä verenvuodolle (Rahnemai-Azar et al. 2014). Tulosten ja kirjallisuuden perusteella voi todeta, että potilaita ja heidän hoitoonsa osallistuvia tulisi informoida ja kannustaa avanteen asianmukaiseen hoitoon, sekä PEG-letkun suojaamiseen/tukemiseen esim. fyysisen toiminnan yhteydessä, jottei letku pääse liikkumaan.

Seurannassa lähes 70 prosentilla potilaista oli ongelmia sisäletkuun liittyen. Duodopan annostelureitin tiedetään olevan ongelmainen, ja se altistaa uusille sairaalakäynneille ja toimenpiteille. Lisäksi on huomionarvoista, että isossa aineistossa yleisin syy hoidon lopettamiselle oli laitteistoon liittyvät ongelmat (Sensi et al. 2017). Datamme perusteella laksatiivien käytön ja sisäletkun ongelmien (mikä tahansa) kanssa vaikutti olevan yhteys

( $p=0,072$ ), tästä ei kuitenkaan löydy kirjallisuudesta mainintoja. Tulos saattaa olla sattumanvarainen ja selittyä pienellä aineiston koolla.

Sisäletkun tukoksia esiintyi useasti aineistossa (46,4 %), toisaalta seuranta-aika oli pitkäkö (keskimäärin 56kk). 33kk seurannassa tukoksia on todettu esiintyvän 29 prosentilla (Udd et al. 2017). Mainittakoon, että yhdellä potilaalla tukoksen taustalla oli sisäletkun ympärille ruokamassasta muodostunut besoaari, katso kuva 4.



Kuva 4. PEG:n sisäletku solmussa besoaarin ympärillä.

Ulosliukumisen esiintyvyys ei eroa valtavasti Uddin aineistosta (46,4 % vs. 38 %), kun muistetaan erot seuranta-ajassa. Aineistossa oli kolme potilasta, joilla ulosliukumisia tapahtui 5 kertaa. Kun on huomattu selvä, usein kognition alenemasta johtuva toistuva alttius sisäletkun ulosrepimiselle, kannattaisi tilanteiden ennaltaehkäisyyn kiinnittää huomiota ja mahdollisesti miettimään Duodopa-hoidon lopettamista, ettei hoidosta alkaisi olla liikaa haittaa hyötyihin nähden.

Sisäletku vaihdettiin puolelle potilaista seurannassa, joka vastaa muuta kirjallisuutta: 986 päivän (Md) seurannassa 56 prosentille oli vaihdettu sisäletku (Lang et al. 2016).

Aineistossa Duodopan aloituksesta kulunut aika altisti luonnollisesti sisäletkun tukoksille ja vaihdoille.

Kolmella potilaalla tuli sisäletkun aiheuttamana komplikaationa ulkus pylorukseen tai duodenumiin. Nämä olivat varsin myöhäisiä komplikaatioita, joka on varmasti luonnollista, koska ulkuksen syntyminen vaatii letkun jäykistymisen ja sen aiheuttaman jatkuvan mekaanisen ärsytyksen limakalvolle. Toisessa 27 potilaan aineistossa oli myös havaittu kolme ulkusta duodenumissa ja kaksi vatsassa (Cheron et al. 2016). Cheron ja kollegat suosittelivat sisäletkun vaihtoa tasaisin väliajoin tilanteen ennaltaehkäisemiseksi.

Aineistossa vähintään 50 % paranema motorisissa UPDRS-pisteissä levodopa-testissä oli yhteydessä hoitotyytyväisyyteen, koska se ennakoivat hyvää hoitovastetta motorisiin oireisiin. Kolme neljänestä ilmoitti olevansa tyytyväisiä hoitoon. Se, että neljännes potilaista on tyytymättömiä voi kuulostaa paljolta, mutta toisaalta emme käyttäneet mitään strukturoitua kyselyä, eikä arvio myöskään ota huomioon, onko hoito tehonnut oireisiin vai ei. Aiemmin on raportoitu 90 % tyytyväisyysaste (Udd et al. 2017). Lisäksi tuloksemme muutoksista dyskinesia-jaksoissa ja tilanvaihteluissa perustuvat myös lähinnä potilaan kertomaan. Suurimmalle osalle Duodopa-hoito oli tuonut apua näihin oireisiin. Kahdella potilaalla dyskinesiat lisääntyivät, jossa voi olla taustalla liiallinen levodopa-vaste, ja toisaalta aineistossamme levodopan vuorokausimäärä nousi enemmän, kuin muissa tutkimuksissa. Joidenkin potilaiden kohdalla oli nimittäin vaikeuksia löytää sopiva hoitotaso Duodopan-suhteen.

Todennäköisesti Duodopa-hoitoon liittyvä alaraajojen polyneuropatia todettiin kahdella potilaalla, ilmaantuvuus vastaa kirjallisuudesta löytyvää (Lang et al. 2016, Sensi et al. 2017). B9- ja B12-vitamiinilisän käytöstä voi olla hyötyä Duodopaan liittyvän polyneuropatian ehkäisyssä (Merola et al. 2016), joten niitä kannattaa suositella potilaille.

Harhaisuuden ilmaantuminen hoidon alettua oli aineistossa paljon yleisempää kuin aiemmin havaittu 7,2 % (Sensi et al. 2017), toisaalta ei voida sanoa varmasti, liittyikö harhaisuus Parkinsonin tautiin, vai oliko kyseessä todellinen lääkehaitta. Koska seuranta oli suhteellisen pitkä, ehti joidenkin potilaiden kognition alenema edetä huomattavasti. Toinen selittävä tekijä voi olla, että Duodopa-hoito aloitettiin meillä keskimääräistä pidemmän sairastamisajan jälkeen. Muita lääkehaittoja on esitelty taulukossa 3. Vertailussa nähdään, ettei näiden haittojen esiintyvyys poikkea juuri muusta kirjallisuudesta.

Taulukko 3. Lääkehaittojen esiintyvyys aineistossa ja kirjallisuudessa (Antonini et al. 2016, Lang et al. 2016, Olanow et al. 2014, Sensi et al. 2017).

<b>Haittavaikutus:</b>	<b>OYS:n aineisto (%):</b>	<b>Esiintyvyys kirjallisuudessa (%):</b>
Dyskinesiat	25	11-15
Ortostatismi	7,1	5,6
Ummetus	10,7	17-22
Painon lasku	7,1	11-14,7
Huimaus- ja tasapaino-ongelmat	21,4	11-23
Pahoinvointi	10,7	3-30

Hoidon keskeyttämisprosentti oli meillä 39.3, joka on korkeampi, kuin mitä hoitoon on yleensä liittynyt. Yleisin syy lopettamiselle oli huono vaste / tyytymättömyys, ja tämä oli paljon yleisempi syy meillä, kuin muissa aineistoissa. Herää kysymys, miksi potilaat eivät kokeneet Duodopa-hoitoa tehokkaana, vaikka he olivat testijakson aikana kokeneet hoidon riittävän hyväksi ja päätyneet PEG-letkun asennukseen. Aineistosta huomataan, että kaikkia tästä syystä lopettaneet potilaat olivat saaneet vähintään 50 % pisteparaneman UPDRS-testissä. Odottivatko potilaat mahdollisesti non-motorisiin oireisiin helpotusta (joihin Duodopa ei juuri tehoa), ja pettyivät tämän vuoksi? Kirjallisuudesta löytyy samankaltaisia pohdintoja: autonomian ja toimintakyvyn paranemisen puute on yksi tärkeä syy hoitoon tyytymättömyydelle, ja potilaan sekä omaisten epärealistisen korkeat odotukset voivat altistaa hoidon lopettamiselle (Udd et al. 2017).

Edenneen kognition aleneman ja siihen liittyvän sisäletkun repimisen vuoksi lopettaneiden osuus kaikista lopettaneista oli 36,4 %. Samanlaisia tuloksia on julkaistu, ja kognition aleneman tiedetään altistavan sisäletkun irtoamiselle (Udd et al. 2017). Tässä aineistossa ei havaittu, että niillä, joilla oli todettu kognition alenema ennen hoidon aloittamista, esiintyisi enemmän hoidon lopettamista edellä mainitusta syystä. Tilanteen syntymistä voi siis olla vaikea ennakoida, mutta jos huomataan Duodopa-potilaan dementoituvan hoidon aikana, voi jossain vaiheessa olla aiheellista pohtia hoidon eettisyyttä, mikäli potilas joutuu toistuvasti uuden sisäletkun asennukseen. Pelkän korkean iän (yli 75v) ja hoidon lopettamisen välillä ei vaikuttanut olevan yhteyttä ( $p=0,063$ ).

Tutkimuksen liittyy joitain heikkouksia. Aineisto on pienikokoinen, joka rajoittaa data-analyysin mahdollisuuksia ja saattaa tehdä tuloksista epäluotettavia. Tutkimusasetelma on havainnoiva, joka saattaa altistaa harhalle (sekoittuneisuuden puute). Tiedon keräykseen

vaikutti tutkimuksen retrospektiivisuus, eli keräämämme aineisto oli täysin riippuvainen siitä, mitä potilaskertomuksiin oli kirjattu. Esimerkiksi kaikkia lääkehaittoja ei välttämättä ole muistettu kirjata, tai niitä ei ole muistettu edes kysyä. Tiedon keräystä varten ei ole ollut siis strukturoituja ohjeita.

## LÄHDELUETTELO

- Agarwal E, Ferguson M, Banks M, Batterham M, Bauer J, Capra S & Isenring E (2012) Malnutrition and poor food intake are associated with prolonged hospital stay, frequent readmissions, and greater in-hospital mortality: Results from the Nutrition Care Day Survey 2010. *Clinical Nutrition* 32(5): 737-745.
- Antonini A, Fung VSC, Boyd JT, Slevin JT, Hall C, Chatamra K, Eaton S & Benesh JA (2016) Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Movement Disorders* 31(4): 530-537.
- Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L & Poewe W (2014) Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord* 21(3): 231-235.
- Blomberg J, Lagergren J, Martin L, Mattsson F & Lagergren P (2012) Complications after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 47(6): 737-742.
- Buongiorno M, Antonelli F, Cımara A, Puente V, de Fabregues-Nebot O, Hernandez-Vara J, Calopa M, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Valldeoriola F, Tolosa E, Kulisevsky J & Marta MJ (2015) Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry. *Parkinsonism Relat Disord* 21(8): 871-876.
- Cheron J, Deviere J, Supiot F, Ballarin A, Eisendrath P, Toussaint E, Huberty V, Musala C, Blero D, Lemmers A, Gossum AV & Arvanitakis M (2016) The use of enteral access for continuous delivery of levodopa-carbidopa in patients with advanced Parkinson's disease. *United European Gastroenterology Journal* 5(1): 60-68.
- Clarke E, Pitts N, Latchford A & Lewis S (2016) A large prospective audit of morbidity and mortality associated with feeding gastrostomies in the community. *Clinical Nutrition* .
- Cyrany J, Rejchrt S, Kopacova M & Bures J (2015) Buried bumper syndrome: A complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. *World Journal of Gastroenterology* 22(2): 618-627.
- Dam-Larsen S, Darkahi B, Glad A, Gleditsch D, Gustavsson L, Halttunen J, Johansson KE, Pischel A, Reiertsen O, Tarnqvist B & Zebski H (2015) Best practice in placement of percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension tube for continuous infusion of levodopa carbidopa intestinal gel in the treatment of selected patients with Parkinson's disease in the Nordic region. *Scand J Gastroenterol* 50(12): 1500-1507.
- Epstein M, Johnson DA, Hawes R, Schmulowitz N, Vanagunas AD, Gossen ER, Robieson WZ, Eaton S, Dubow J, Chatamra K & Benesh J (2016) Long-Term PEG-J Tube Safety in Patients With Advanced Parkinson's Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology* 7(3): e159.

- Fang JC (2007) Percutaneous Access for Enteral Nutrition. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 9(3): 176-182.
- Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VSC, Klostermann F, Lew MF, Odin P, Steiger M, Yakupov EZ, Chouinard S, Suchowersky O, Dubow J, Hall CM, Chatamra K, Robieson WZ, Benesh JA & Espay AJ (2015) Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Movement Disorders* 30(4): 500-509.
- Kalia LV & Lang AE (2015) Parkinson's disease. *The Lancet* 386(9996): 896-912.
- Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT, Chouinard S, Zadikoff C, Espay AJ, Slevin JT, Fernandez HH, Lew MF, Stein DA, Odin P, Fung VSC, Klostermann F, Fasano A, Draganov PV, Schmulewitz N, Robieson WZ, Eaton S, Chatamra K, Benesh JA & Dubow J (2016) Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials. *Movement Disorders* 31(4): 538-546.
- Martino T, Melchionda D, Tonti P, De Francesco V, Lalla A, Specchio LM & Avolio C (2016) Weight loss and decubitus duodenal ulcer in Parkinson's disease treated with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion. *J Neural Transm* 123(12): 1395-1398.
- Merola A, Romagnolo A, Zibetti M, Bernardini A, Cocito D & Lopiano L (2016) Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment. *European Journal of Neurology* 23(3): 501-509.
- Nyholm D, Klangemo K & Johansson A (2012) Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 19(8): 1079-1085.
- Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkman J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, Krauss JK, Henriksen T, Katzenschlager R, Antonini A, Rascol O & Poewe W (2015) Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord* 21(10): 1133-1144.
- Oh DJ, Kim B, Lee JK, Kang HW, Kim JH, Lim YJ, Koh M & Lee JH (2016) Can percutaneous endoscopic gastrostomy be carried out safely in the elderly? *Geriatrics & Gerontology International* 16(4): 481-485.
- Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA & Antonini A (2014) Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet Neurology* 13(2): 141-149.
- Park WY, Lee TH, Lee JS, Hong SJ, Jeon SR, Kim HG, Cho JY, Kim JO, Cho JH, Lee SW & Cho YK (2015) Reappraisal of Pneumoperitoneum After Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. *Intestinal Research* 13(4): 313-317.



- Parkinsonin tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 18.01.2019). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- Pickut B, Linden C, Dethy S, Maele H & Beyl D (2014) Intestinal levodopa infusion: the Belgian experience. *Neurological Sciences* 35(6): 861-866.
- Rahnemai-Azar A, Rahnemaiazar AA, Naghshizadian R, Kurtz A & Farkas DT (2014) Percutaneous endoscopic gastrostomy: Indications, technique, complications and management. *World Journal of Gastroenterology* : WJG 20(24): 7739-7751.
- Rispoli V, Simioni V, Capone JG, Andreasi NG, Preda F, Sette E, Tugnoli V & Sensi M (2017) Peripheral neuropathy in 30 duodopa patients with vitamins B supplementation. *Acta Neurol Scand* 136(6): 660-667.
- Sensi M, Cossu G, Mancini F, Pilleri M, Zibetti M, Modugno N, Quatralo R, Tamma F, Antonini A, Aguggia M, Amboni M, Arca R, Bartolomei L, Bonetto N, Calandra-Buonaura G, Bove F, Calandrella D, Canesi M, Cannas A, Capecci M, Caputo E, Ceravolo MG, Ceravolo R, Cerrone G, Moja MC, Comi C, Cortelli P, D'Antonio P, Dematteis F, Lazzaro VD, Eleopra R, Fabbrini G, Fichera M, Grassi E, Guido M, Gusmaroli G, Latorre A, Malaguti MC, Marano M, Marano P, Marconi R, Mazzucchi S, Meco G, Minafra B, Morgante F, Pacchetti C, Pierantozzi M, Pontieri FE, Riboldazzi G, Ricchi V, Ricchieri G, Rinaldo S, Rispoli V, Rossi S, Rubino A, Russo A, Saddi MV, Stefani A, Simoni S, Solla P, Tambasco N, Tamburin S, Tessitore A, Torre E, Ulivelli M, Vita MG & Volontà MA (2017) Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 38: 90-92.
- Udd M, Lyytinen J, Eerola R, Rautio J, Kenttämies A, Lindström O, Kylänperä L & Pekkonen E (2017) Problems related to levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. *Brain and Behavior* 7(7): e00737.
- Williams-Gray CH & Worth PF (2016) Parkinson's disease. *Medicine* 44(9): 542-546.
- Zhu Y, Shi L, Tang H & Tao G (2012) Current considerations of direct percutaneous endoscopic jejunostomy. *Can J Gastroenterol* 26(2): 92-96.