

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Motoneuronitautien lääkehoito - uutuuksia näköpiirissä

Laaksovirta, Hannu

2021

---

Laaksovirta , H , Auranen , M , Ylikallio , E & Isohanni , P 2021 , ' Motoneuronitautien lääkehoito - uutuuksia näköpiirissä ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 19 , Sivut 1997-2003 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16449.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/349883>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Hannu Laaksovirta, Emil Ylikallio, Mari Auranen ja Pirjo Isohanni

## Motoneuronitautien lääkehoito – uutuuksia näköpiirissä

Motoneuronitaudit ovat ryhmä harvinaisia tauteja, jotka johtavat usein kuolemaan ja joihin on toistaiseksi ollut tarjolla vain oireenmukaista hoitoa. Geenivirheiden osuus näiden tautien etiologiassa vaihtelee tuntemattomasta myötävaikuttavan kautta täydelliseen. Karttuva tieto sairauksien ja niille altistavien tekijöiden geneettisestä taustasta on mahdollistanut täsmälääketieteen esiinmarssin eli lisännyt räätälöityjen hoitojen tarjontaa. Yhtenä ongelmana on kustannus-hyötysuhde, koska uudet hoidot ovat kalliita. Esittelemme yleisimpien motoneuronitautien, amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS) ja spinaalisen lihaskatrotrofian (SMA) hoitojen nykytilaa ja lähitulevaisuuden näkymiä.

Liikehermosolut eli motoneuronit jaotellaan ylempiin ja alempiin. Ylemmän motoneuronin vaurio johtaa spastiseen eli jäykkään lihshalvaukseen, jännevenytys-heijasteiden vilkastumiseen ja positiivisiin Babinskiin ja Hoffmannin merkkeihin. Alemman motoneuronin vaurio aiheuttaa lihasteikkoutta ja lihassurkastumaa sekä jänneheijasteiden vai-  
menemisen.

Motoneuronitaudit ovat ryhmä sairauksia, joissa motoneuronit rappeutuvat, mikä johtaa tahdonalaisten lihasten toiminnan heikentymiseen. Motoneuronitautteihin ei yleensä liity sensorisia vaurioita. Ne voidaan luokitella perinnöllisiin, sporadisiin ja hankinnaisiin (paraneoplastiset, infekioon tai myrkytyksiin liittyvät). Tässä katsauksessa keskitymme perinnöllisten ja idiopaattisten motoneuronitautien eli aikuisiällä alkavan ALS:n ja yleensä lapsuusiällä alkavan SMA:n syyperusteisiin lääkehoitoihin.

Erytyisesti SMA:n hoito on mullistunut uusien lääkehoitojen myötä. Ensimmäistä Suomessa myyntiluvan saanutta lääkettä nusinerseenia on saanut Suomessa lähes 30 lasta, ja kokemukset ovat hyviä. ALS:n hoidossa yli 20 vuotta käytetyn rilutsolin rinnalle on seitsemässä maassa hyväksytty edaravoni, jota ei kuitenkaan ole hyväksytty käyttöön EU:ssa. Tulevaisuudessa toi-

votaan saatavan geeniteknologiaan perustuvia hoitoja myös ALS:n lääkearsenaaliin.

### ALS

ALS:ssä rappeutuvat sekä ylempät että alemmat motoneuronit. Se on aikuisiällä alkavista motoneuronisairauksista yleisin. Suomessa ALS:ään sairastuu vajaat 200 henkilöä vuodessa. ALS on yleensä sporadinen, mutta yli 10 %:ssa tapauksista on löydettävissä geenivirhe, joka selittää taudin.

Yleisin ALS:ää aiheuttava geenivirhe eurooppalaisperäisessä väestössä on vuonna 2011 löydetty vallitsevasti periytyvä toistojaksomutaatio *C9orf72*-geenissä (1). Se aiheuttaa myös yleensä käytösoirein tai etenevänä afasiana ilmenevää otsa-ohimolohkorappeumaa (frontotemporaalinen dementia, FTD) sekä ALS:n ja FTD:n yhdistelmää (2).

Mutaation esiintyvyys suomalaisessa väestössä on kansainvälisessä vertailussa suhteellisen suuri: perheittäin esiintyvää ALS:ää sairastavista 45 % ja sporadisista tautia sairastavista 20 % kantaa tätä mutaatiota (3). Toinen, erityisesti Suomessa ja Pohjois-Ruotsissa esiintyvä valtamutaatio on peittyvästi periytyvä *SOD1* p. D91A, joka aiheuttaa hitaasti etenevän alaraaja-alkuisen taudin (4). Erytyisesti jälkimmäisen

mutaation osalta sukuanamneesi on periytymistavan vuoksi usein negatiivinen.

ALS:lle altistavia tekijöitä ei tunneta. Sairastumisiän mediaani on sporadisissa tapauksissa 62 vuotta ja perinnöllisissä 56 vuotta (5). Keskimääräinen aika oireiden alusta kuolemaan on sporadisissa tapauksissa 3–5 vuotta, *C9orf72*-mutaation aiheuttamissa vähemmän ja *SOD1* p.D91A:n aiheuttamissa yli 15 vuotta.

## SMA ja distaaliset motoriset neuropatiat

Alemman motoneuronin taudit muodostavat heterogeenisen ryhmän sairauksia, joissa motoriset hermot sairastuvat tai sensorinen vaurio on hyvin vähäinen (6). Perinnöllisiä alemman motoneuronin viejähaarakkeen sairauksia kutsutaan distaalisiksi motorisiksi neuropatioiksi. SMA:ssa sairauden kohteena on selkäytimen solukeskus (7). Sen aiheuttaja on useimmiten kromosomissa 5q sijaitsevan *SMN1*-geenin peittyvästi periytyvä homotsygoottinen deleetio. *SMN1*:n mutaatiot johtavat siihen, että SMN-proteiinia (survival motor neuron) muodostuu vain pieniä määriä. *SMN2*-geenikopioiden määrä vaikuttaa sairauden vaikeuteen.

SMA luokitellaan tyypeihin SMA I–IV alkamisiän ja saavutettujen motoristen taitojen perusteella, vaikka sairaus on pikemminkin jatkumo vaikeasta, jo sikiöaikana tai ensimmäisten elinkuukausien aikana alkavasta ja nopeasti menehtymiseen johtavasta taudista lievään, vasta aikuisiällä ilmenevään sairauteen (8,9).

SMA:n yleisin muoto SMA I alkaa ensimmäisten elinkuukausien aikana vaikealla hypotonialla ja lihasheikkoudella, eikä lapsi opi istumaan. Sairaus etenee nopeasti heikentäen imu-, hengitys- ja yskimisvoimaa sekä johtaa lapsen menehtymiseen useimmiten jo ensimmäisen ikävuoden aikana. SMA II ilmenee ennen 18 kuukauden ikää motorisen kehityksen hidastumisena ja etenemisen pysähtymisenä, eikä lapsi opi kävelemään. SMA III ilmenee myöhemmin, kävelemään oppimisen jälkeen, ja SMA IV vasta aikuisiällä. SMA on yleisin vauvaikäisen kuolemaan johtava perinnöllinen sairaus. Sairauden ilmaantuvuus on noin 1:10 000 ja kantajatiheys noin 1:50 (10).

Muiden kuin *SMN1*:n mutaatioiden SMA-sairauksia on kutsuttu non-5q-SMA:ksi. Näistä taudeista maininnan arvoinen on tautiperintöömme kuuluva tavanomaisesti 25–70 vuoden iässä alkava Jokelan spinaalinen lihasatrofia (SMAJ), joka tunnetaan myös nimellä LOSMoN (myöhään alkava spinaalinen motoneuronisairaus, late onset spinal motor neuropathy). SMAJ:n aiheuttaa vallitsevasti periytyvä *CHCHD10*-geenin perustajamutaatio, jota kantaa Suomessa arviolta 300 henkilöä. Tyypillisesti todetaan alaraaja-alkuinen lihasheikkous, puuttuvat heijasteet sekä faskikulatioita. Sairauden luontainen kulku on hidas, eikä bulbaaristen tai hengitysilhasten affisiota tavata (11).

## Lääkehoidot

**ALS:n lääkehoito.** Motoneuronitautien kulkuun on pyritty vaikuttamaan erilaisilla neuroprotektiivisilla lääkeaineilla. ALS:n hoidosta on tehty yli 200 kliinistä lääketutkimusta, mutta vain kaksi lääkettä on virallisesti hyväksytty taudin hoitoon: antiglutaminerginen rilutsoli ja edaravoni, jolla on antioksidatiivisia vaikutuksia.

Rilutsoli hyväksyttiin ensimmäiseksi ALS:n lääkkeeksi vuonna 1995 kahden satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen perusteella (1114 potilasta) (12,13). Rilutsolin katsotaan lisäävän sairastuneiden eloonjäämisen mediaania kolme kuukautta. Eri tutkimuksissa, pääosin takautuvissa ja havainnoivissa, elinajan on raportoitu pidentyneen jopa 6–21 kuukautta. Mainitut kuukaudet ovat keskiarvoja eivätkä sellaisinaan päde yksittäisiin potilaisiin. Kansainvälisten neurologijärjestöjen suositusten mukaan rilutsolihoitoa tulee tarjota kaikille ALS-potilaille, ellei vasta-aiheita ole (14).

Rilutsolin vaikutus motoneuronien tuhon jarruttajana ei ole yksiselitteinen. Sen ajatellaan vähentävän eksitotoksista solukuolemaa estämällä glutamaatin vapautumista presynaptisesti, inaktivoimalla jänniteriippuvaisia natriumkanavia, hidastamalla kaliumkanavien inaktivaatiota, estämällä proteiinikinaasi C:tä ja vaikuttamalla muilla tavoin välittäjäaineiden sitoutumiseen eksitatoristen aminohappojen reseptoreihin (15). Muut tutkitut glutamaatin

vaikuttavat aineet eivät ole osoittautuneet tehokkaiksi.

ALS:n oireisiin tai elämänlaatuun rilutsoli ei vaikuta. Haittavaikutuksiin kuuluvat lievä pahoinvointi (15 %:lla) ja lihasheikkous (20 %:lla) (16,17). Lisäksi on todettu maku-aistin muutoksia ja plasman aminotransferaasipitoisuuksien suurenemista sekä hyvin harvinaista, glukokortikoidihoitoakin vaatinutta interstitiaalista keuhkosairautta, ja näillä potilailla on myös tavattu immunologisia poikkeavuuksia kuten monoklonaalista gammapatiaa (18). Haittavaikutukset eivät ole kaikissa tutkimuksissa olleet annosriippuvaisia. Pahoinvointi ja epigastriset tuntemukset saattavat helpottaa, jos lääke otetaan tyhjään mahaan tai tautotetaan viikoksi. Merkittäviä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole.

Lihasjeikkoutta on vaikeaa erottaa itse tautiin kuuluvasta lihasten väsymisestä. Oireiston etenemisen tuottama pettymys, tieto vähäisestä tehosta ja haittojen pelko saattavat olla pääsyytäsille, että potilas tai hoitava lääkäri pidättäytyy rilutsolin käytöstä.

Hoidossa tulee seurata plasman ALAT- ja ASAT-arvoja. Niiden suureneminen havaitaan yleensä kolmen kuukauden kuluessa lääkkeen aloittamisesta, ja jos lääkitystä jatketaan, arvot palaavat usein 2–6 kuukauden kuluessa luke-miin, jotka ovat alle kaksinkertaisia viitearvojen ylärajaan nähden (19). Rilutsolin käyttö tulee lopettaa, jos ALAT-arvo suurenee viisinkertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden.

Edaravoni on suoneen annettava lääke, jonka vaikutusmekanismi perustuu vapaiden radikaalien poistoon ja oksidatiivisen stressin vähenemiseen. Lääke kehitettiin 1980-luvulla Japanissa, jossa se hyväksyttiin ensin aivoinfarktipotilaiden hermosoluja suojaavaksi lääkkeeksi (20). Koska oksidatiivinen stressi on yksi tekijä ALS:n patogeneesissä, tutkittiin edaravonia myös eläinmalleissa ja niistä saatujen tulosten perusteella edelleen myös ALS:n hoidossa (21).

Ensimmäisessä kolmannen vaiheen kaksois-sokkoutetussa tutkimuksessa ei voitu osoittaa merkitsevää eroa oireiden etenemisvauhdissa lääke- ja lumeryhmän välillä (22). Jälkikäteen havaittiin, että potilaat, joiden tauti oli varhaisessa vaiheessa, saattoivat hyötyä edaravonista

## Ydinasiat

- ▶ Aikuisten yleisin motoneuronitauti on amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS), lasten taas spinaalinen lihasatrofia (SMA).
- ▶ Tauteihin ei ole parantavaa hoitoa, mutta geeniteknologiaan perustuvat lääkeaineet ovat viime vuosina mullistaneet SMA:n hoidon ja taudinkulun.
- ▶ Rilutsoli on edelleen ainoa Suomessa käytössä oleva ALS:n kulkuun vaikuttava lääkehoito, ja sen teho on vähäinen.
- ▶ Motoneuronitautien lääketutkimus on aktiivista, ja ALS:n perinnöllisiin muotoihin saatetaan tulevaisuudessa voida vaikuttaa antisense-oligonukleotideilla.

(20). Uudessa tiukemmin mukaanottokriteerein suoritettussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiinkin merkitsevästi hitaampi oireiden paheneminen lääkeryhmässä (23).

On arvioitu, että vain 7 % ALS:ää sairastavista täyttäisi viimeisimmän tutkimuksen sisäänottokriteerit (24). Siksi tieto lääkkeen tehosta, pitkäaikaisvaikutuksista ja vaikutuksesta elinajan odotteeseen on toistaiseksi rajallista. Lääke on saanut myyntiluvan seitsemässä maassa, mutta ei EU:ssa. Eurooppalainen asiantuntijaryhmä suosittaa vähintään 12 kuukauden mittaista kliinistä tutkimusta, jossa eloon jääminen on yksi päätetapahtuma, ennen kuin se voisi suositella edaravonia osaksi ALS:n hoitoa (25). Myös markkinoille saattamisen jälkeisessä analyysissä suositetaan jatkotutkimuksia edaravonin tehon varmentamiseksi (26).

Edaravoni on yleensä hyvin siedetty. Hoidon kustannuksiksi on arvioitu vähintään 11 000 euroa kuukaudessa, minkä lisäksi kustannuksia aiheuttavat logistiikkakulut ja työläs infuusio-protokolla. Monikansallisen avoimen tutkimuksen, jossa suun kautta käytetyn edaravonin tehoa ja turvallisuutta arvioidaan, rekrytointivaihe päättyi syyskuussa 2020 (**TAULUKKO**). Toistaiseksi ei tiedetä, pienentääkö lääkkeen antaminen suun kautta kokonaiskustannuksia. Kliinikko tai kustannusvaikuttavuuksien poh-

**TAULUKKO.** Amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS) ja Spinaalisen lihasatrofian (SMA) hoidossa käytetyt ja tutkimusvaiheessa olevat lääkkeet.

ALS								
Mutaatio	Lääke	Lääkkeen antotapa	Vaihe	Aloitus	Arvioitu päättymisaika	Vaikutusmekanismi	Kenelle	Hinta
–	Rilutsoli	p.o.	Kliinisessä käytössä	–	–	Glutamaatin ilmentyminen	Kaikille ALS-potilaille <sup>1</sup>	3 448 €/v
	Edaravoni	i.v.	Kliinisessä käytössä seitsemässä maassa, ei EU:ssa	–	–	Vapaiden radikaalien vähentäminen	Kliinikon harkinnan mukaan	146 000 \$/v (Yhdysvallat)
	Edaravoni	p.o.	III	2020	2023	Vapaiden radikaalien vähentäminen	–	–
	Taururso-dioli	p.o.	III	2019	2021	Mitokondriovälitteisen apoptoosin esto	–	–
	Masitinibi	p.o.	III	2020	2022	Tyrosiinkinaasin estäminen	–	–
SOD1	Toferseeni	Intratekaalinen	III	2016	2021	SOD1-ASO	–	–
	BIIB067	Lanepisto	III	Jatkotutkimus	2023	SOD1-ASO	–	–
C9ORF72	PU-AD	p.o.	II	2021	2022	Kaitsijaproteiinien estäminen	–	–
	BIIB078	Intratekaalinen	I	2020	2023	C9ORF72-ASO	–	–
	Metformiini	p.o.	II	2020	2022	Proteiinikinaasi R:n estäminen	–	16 €/v
ATXN2	BIIB105	Intratekaalinen	I	2020	2023	ATXN2-ASO	–	–
SMA								
SMN	Nusinerseni	Intratekaalinen	Kliinisessä käytössä useissa maissa, myyntilupa EU:ssa	–	–	SMN-silmukoitumisen muokkaaminen	Kaikille SMA-potilaille	300 000 €/v
SMN	Onasemnogeneeniabeparvoveekki	i.v.	Kliinisessä käytössä useissa maissa, myyntilupa EU:ssa	–	–	Korvaa tai korjaa SMN1-geenin	Tyyppin I SMA-potilaille	2 000 000 €
SMN	Risdiplaami	p.o.	Kliinisessä käytössä Yhdysvalloissa, myyntilupahakemus vireillä EU:ssa	–	–	SMN-silmukoitumisen muokkaaminen	Kaikille SMA-potilaille	340 000 \$/v (Yhdysvallat)
–	Reldesemtiivi	p.o.	II	2016	2018	Troponiinin aktivaattori	> 12-vuotiaille SMA2–3-potilaille	–
SMN	LMIO70-branaplaami	p.o.	II	2015	2020	SMN-silmukoitumisen muokkaaminen	SMA 1 -potilaille	–
–	SRK-015	i.v.	II	2019	2021	Myostatiinin estäjä	2–21-vuotiaille SMA-potilaille	–
SMN	AVXS-101	Intratekaalinen	I	2017	2021	Korvaa tai korjaa SMN1-geenin	≤ 5-vuotiaille SMA2-potilaille	–

<sup>1</sup>Jos kyseessä on hitaasti etenevä SOD1 p.D91A -mutaation aiheuttama ALS, ei rilutsolilääkitystä yleensä pidetä tarpeellisenä. ASO = antisense-oligonukleotidi, i.v. = laskimoon, p.o. = suun kautta

tija ei ole väärässä arvellessaan, että rilutsolia tai edaravonia ei olisi hyväksytty, jos parempia vaihtoehtoja olisi tarjolla ja jos ALS tautina ei olisi ehdottoman fataali.

**SMA:n lääkehoito.** SMA:han ei ole parantavaa hoitoa, mutta äskettäin on kehitetty uusia geenien silmukointiin vaikuttavia hoitoja, jotka voivat muuttaa sairauden kulkua ja ennustetta merkittävästi.

Nusinerseeni on näistä ensimmäisenä käyttöön tullut lääke (**TAULUKKO**). Se on esimerkki antisense-oligonukleotidista (ASO). ASO on kohdegeenin RNA:n sitova molekyyli, joka voidaan suunnitella esimerkiksi estämään translaatiota, edistämään RNA:n hajoamista tai muokkaamaan geenin silmukointia. ASO:iden vaikutus kestää elimistössä jopa kuukausia. Ne eivät kuitenkaan muokkaa genomia pysyvästi, mikä vähentää peruuttamattomien haittavaikutusten riskiä. Nusinerseeni muuttaa SMN2-geenin luentaa RNA:n silmukointivaiheessa, jolloin proteiinia tuottavan SMN2-lähetin-RNA:n määrä lisääntyy. Siten saadaan lisättyä toimivan SMN-proteiinin määrää (27–29).

Nusinerseeni annetaan intratekaalisesti, laatusjakson jälkeen neljän kuukauden välein. Sillä on kevästä 2018 lähtien hoidettu Suomessa alle 18-vuotiaita SMA-potilaita. Lääkettä on annettu potilaille, joiden SMA on diagnosoitu alle kahden vuoden iässä, joilla lääkärin toteamat oireet ovat alkaneet alle 20 kuukauden iässä, jotka eivät ole tarvinneet pysyvää hengitystukea tai joiden hoidolle ei ole ollut lääketieteellistä estettä (30).

Hoito toteutetaan yliopistosairaaloissa, ja antamisreitinsä vuoksi se vaatii pääosin seditaation. Nusinerseenihoidon myötä lapsen motoristen taitojen ja toimintakyvyn on osoitettu parantuneen tai sairauden eteneminen on pysähtynyt. Varhain aloitettu hoito tehoa parhaiten, ja nuorimmat potilaat ovat oppineet uusia motorisia taitoja (istuminen, konntaaminen, seisominen, pyörätuolin kelaaminen). Vanhempien potilaiden vireystila, pään kannatus ja yläraajojen käyttö ovat parantuneet. Sairaalahoitaiset infektiot ovat vähentyneet kaikissa ikäryhmissä.

Nusinerseeni on hyvin siedetty, sen haittavaikutukset liittyvät pitkälti intratekaaliseen antamiseen (lannepistoon liittyvä infektioriski,

pää- ja selkäsärky, vaikeus päästä aivo-selkäydinnestetiltaan skolioosiin ja sen leikkausten myötä). Lääke on laajalti käytössä eri puolilla maailmaa. Suomessa nusinerseenihoitoa on saanut noin 30 potilasta.

Toinen, Yhdysvalloissa jo käytössä oleva ja toukokuussa 2020 Euroopan lääkeviraston (EMA) ehdollisesti hyväksymä SMA-lääke onasemnogenebeparvovekki on laskimoon kerta-annoksena annettava geenihoido. AA-virusvektorin välityksellä viedään toimiva geeni motoneuroneihin, jolloin muodostuu toimivaa SMN-proteiinia (31). Geenihoidon teho ja turvallisuus on osoitettu alle kuuden kuukauden ikäisillä ja alle 8,4 kg painavilla vauvoilla, joilla on geneettisesti varmistettu SMA ja yksi tai kaksi SMN2-geenikopiota (32). Isommat potilaat tarvitsevat suuremman annoksen, jolloin geenihoidon riskit suurenevät, ja lisäksi lääke voi olla maksatoksinen.

Hylkimisen estämiseksi joudutaan käyttämään suuriannoksista glukokortikoidia ennen geenihoidon antamista. Isompien potilaiden saamien yleisvaikutusten välttämiseksi on tutkittu mahdollisuutta antaa geenihoido intratekaalisesti, mutta tätä kirjoitettaessa tutkimus on keskeytettyä mahdollisten prekliinisten turvallisuusriskien vuoksi (32). Virusvälitteisen geenihoidon pitkäaikaisvaikutuksiakaan ei vielä tunneta, eikä hoitoa voida kehittyvien vasta-aineiden vuoksi uusaa.

Uusimpana FDA:n jo hyväksymänä ja Euroopan lääkeviraston käsiteltävänä oleva SMA-lääke on risdiplaami. Se on pienimolekyylinen, suun kautta annettava SMN2:n silmukointiin vaikuttava lääke, joka lisää ja ylläpitää toimivaa SMN-proteiinia. Lääkkeen kliiniset tutkimukset kohdentuvat laajaan ikäryhmään: presymptomatisista vauvoista aina 25-vuotiaisiin, oireisiin tyyppien I–III potilaisiin. Tähänastiset tulokset ovat puoltaneet tehoa ja turvallisuutta (33).

## Tutkimuksista hoitokäytäntöihin

Molekyyligeneettisten SMA-lääkkeiden teho on tuonut uutta toivoa myös muiden motoneuronitautien hoitoon. SOD1-geeniin kohdennettu ASO vähensi kohdegeenin ilmentymistä eläinmalleissa, ja ensimmäisissä ensimmäisen



vaiheen kokeissa lääkkeen antamisen lannepiston kautta ei havaittu aiheuttavan toksisia vaikutuksia ALS-potilaille (34). Suomessa suhteellisen yleisen hitaan taudin aiheuttavan *SOD1*-mutaation p.D91A kantaja ei liene ensisijainen kokeellisten hoitojen kohde, kun taas Pohjois-Amerikassa yleisin *SOD1*-mutaatio p.A5V aiheuttaa nopeasti etenevän ALS-muodon ja on vakavuutensa vuoksi tarjoutuvien kohde ASO-hoidoille.

Yleisemmän *C9orf72*-valtamutaationkin osalta on käynnistetty ensimmäisen vaiheen ASO-hoitotutkimus (TAULUKKO). Yhdysvalloissa on lisäksi käynnissä seurantatutkimus, johon otetaan ALS:ään kytkeytyvän mutaation sairastuneen kantajan oireettomia verisukulaisia. Toistaiseksi *C9orf72*:n prediktiivistä testaamista ei kuitenkaan suositella kliinisessä työssä. Edistysaskelia on tehty myös ALS:n kantasoluhoidoissa, ja immunologisista hoidoista pisimmälle on edennyt masitinibi (TAULUKKO). Hiljattain saatiin myös lupaavia tuloksia natriumfenyylibutyraatin ja taurursodiolin yhdistelmästä (35). Non-5q-SMA-tautikirjon osalta lääkekehitys on vielä solu- ja eläinmallivaiheessa.

SMA:n ennuste ja kliininen kuva ovat hoi-

tojen myötä muuttuneet, eniten pienimpien potilaiden osalta. Suomessa lääkettä saavat nykyisin vain alaikäiset SMA I–II -potilaat. Lääkehoidon mahdollistaminen myös muille siitä todennäköisesti hyötyville SMA-potilaille olisi tärkeää. Koska kaikkien SMA-hoitojen paras teho saavutetaan, kun hoidot aloitetaan mahdollisimman varhain, on vastasyntyneiden seulonta käynnistymässä tai käynnistetty monissa maissa, ja se tulisi käynnistää myös Suomessa (36,37).

## Lopuksi

Lääkevalikoiman muuttuessa tarvitaan lisää tutkimustuloksia lääkkeiden pitkäaikaishyödyn ja turvallisuuden varmistamiseksi sekä oikean hoidon valitsemiseksi kullekin potilaalle. Molekyyligeneettiset hoidot tulee keskittää käytäntöihin perehtyneisiin keskuksiin, ja hoidon tehoa sekä turvallisuutta tulee seurata standardoiduilla toimintakyky mittareilla. On muistettava, että käytössä olevat lääkehoidot eivät ole parantavia ja että potilaat tarvitsevat edelleen moniammatillista, kansainvälisten suositusten mukaista hoitoa ja kuntoutusta (9,38). ■

**HANNU LAAKSOVIRTA, LL, neurologian erikoislääkäri**  
Neurologian klinikka, Helsingin yliopisto ja HUS, Helsingin yliopistollinen sairaala  
Translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

**MARI AURANEN, dosentti, neurologian erikoislääkäri**  
**EMIL YLIKALLIO, dosentti, neurologian erikoislääkäri**  
Neurologian klinikka, Helsingin yliopisto ja HUS, Helsingin yliopistollinen sairaala  
Kantasolujen ja metabolian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

**PIRJO ISOHANNI, dosentti, lastenneurologian erikoislääkäri**  
Lastenneurologia, Uusi lastensairaala ja Lastentautien tutkimuskeskus, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala  
Kantasolujen ja metabolian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

### SIDONNAISUUDET

**Hannu Laaksovirta:** Apuraha (vastaava tutkija REFALS ja REFALS-ES), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi, Biogen), hankkeet (ALS ja elämä -hanke, Lihastautiliitto ry)

**Mari Auranen:** Ei sidonnaisuuksia

**Emil Ylikallio:** Ei sidonnaisuuksia

**Pirjo Isohanni:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Biogen, PTC Therapeutics, Avexis, Sarepta, Pfizer, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche), luottamustoimet (HUS Eettinen toimikunta)

### VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

## KIRJALLISUUTTA

1. Renton AE, Majounie E, Waite A, ym. A hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72:257–68.
2. Majounie E, Renton AE, Mok K, ym. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012;11:323–30.
3. Tienari P, Kiviharju A, Valori M, ym. Tuma-patologia ja glutamaattiherkkyys. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2016;132:423–31.
4. Andersen PM, Nilsson P, Keranen ML, ym. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain* 1997;120:1723–37.
5. Mehta PR, Jones AR, Opie-Martin S, ym. Younger age of onset in familial amyotrophic lateral sclerosis is a result of pathogenic gene variants, rather than ascertainment bias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:268–71.
6. Ylikallio E, Tyynismaa H, Auranen M. Perinnöllinen neuropatia ja spastinen parapareesi. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2018;134:1484–92.
7. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, ym. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:6–14.
8. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal muscular atrophy. Kirjassa: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ym toim. Seattle: University of Washington 1993.
9. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, ym. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28:103–15.
10. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, ym. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:71.
11. Penttilä S, Jokela M, Saukkonen AM, ym. CHCHD10 mutations and motor neuron disease: the distribution in Finnish patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:272–7.
12. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1994;330:585–91.
13. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, ym. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1996;347:1425–31.
14. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, ym. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012;19:360–75.
15. Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: a tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev* 2019;39:733–48.
16. Groeneveld GJ, Van Kan HJ, Kalmijn S, ym. Riluzole serum concentrations in patients with ALS: associations with side effects and symptoms. *Neurology* 2003;61:1141–3.
17. Riluzole. *Drugs.com* 2020. [www.drugs.com/mtm/riluzole.html](http://www.drugs.com/mtm/riluzole.html).
18. Inoue-Shibui A, Kato M, Suzuki N, ym. Interstitial pneumonia and other adverse events in riluzole-administered amyotrophic lateral sclerosis patients: a retrospective observational study. *BMC Neurol* 2019;19:72.
19. Introna A, D'Errico E, Modugno B, ym. Adherence to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:193–203.
20. Takahashi F, Takei K, Tsuda K, ym. Post-hoc analysis of MCI186-17, the extension study to MCI186-16, the confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:32–9.
21. Ito H, Wate R, Zhang J, ym. Treatment with edaravone, initiated at symptom onset, slows motor decline and decreases SOD1 deposition in ALS mice. *Exp Neurol* 2008;213:448–55.
22. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, ym. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:610–7.
23. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. *Lancet Neurol* 2017;16:505–12.
24. Hardiman O, van den Berg LH. Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon? *Lancet Neurol* 2017;16:490–1.
25. Al-Chalabi A, Andersen PM, Chandran S, ym. July 2017 ENCALS statement on edaravone. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:471–4.
26. Ortiz JF, Khan SA, Salem A, ym. Post-marketing experience of edaravone in amyotrophic lateral sclerosis: a clinical perspective and comparison with the clinical trials of the drug. *Cureus, julkaistu verkossa* 6.10.2020. DOI:10.7759/cureus.10818.
27. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, ym. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723–32.
28. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, ym. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378:625–35.
29. Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:307–15.
30. Nusinerseni SMA-taudin hoidossa. PAL-KON raportti 15.3.2018. Helsinki: Palveluvalikoima 2018.
31. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, ym. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713–22.
32. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, ym. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2020;28:38–43.
33. Messina S, Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges. *J Clin Med* 2020; 9:2222.
34. Miller TM, Pestronk A, David W, ym. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. *Lancet Neurol* 2013;12:435–42.
35. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, ym. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2020;63:31–9.
36. Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15:1153–61.
37. Dangouloff T, Burghes A, Tiziano EF, ym. 244th ENMC international workshop: newborn screening in spinal muscular atrophy May 10–12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2020;30:93–103.
38. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, ym. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 2: pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28:197–207.