



Joonas Lehikoinen
LL, neurologiaan erikoistuva lääkäri, HUS Neurokeskus; Helsingin yliopisto, Translational Immunology Research Program (TRIMM).

Keskushermoston neurologisten sairauksien uudemmat immunologiset lääkehoidot



Pentti J. Tienari
LT, osastonylilääkäri, professori, HUS Neurokeskus; Helsingin yliopisto, Translational Immunology Research Program (TRIMM).

Vasta-ainepohjaisten lääkehoitojen kehitys on lisännyt ymmärrystämme neuroimmunologisista sairauksista avaten uusia mahdollisuuksia hoitaa aiemmin huonoennusteisia tiloja. Lääkekehitystä on tehty erityisesti MS-taudin, neuromyelitis optican, myasthenia graviksen, neurosarkoidoosin ja autoimmuunienkefaliittien hoidossa. Tutkimusta kuitenkin edelleen tarvitaan; parantavia tai kytevään tulehdusprosessiin kohdistuvia hoitoja ei tunneta. Immunologiset prosessit ilmenevät viiveellä, koska hermoston funktionaalinen reservi pitää varhaiset oireet piilossa. Tämän vuoksi oireiden ilmaantuessa suhteellinen vaurio voi olla jo merkittävä. Tarvitaankin keinoja tunnistaa taudit varhaisvaiheessa ja hoitaa potilaat ajoissa.

Tässä artikkelissa keskitytään aikuisten neurologisten sairauksien uudempiin immunologisiin hoitoihin, mutta painotamme, että myös oireenmukainen hoito ja kuntoutus ovat tärkeässä roolissa.

MS-tauti Akuutit pahenemisvaiheet

Tautiaktiivisuuden hoidon nopeasta kehityksestä huolimatta, glukokortikoidipulssihoito on edelleen akuuttien pahenemisvaiheiden hoidon selkäranka. Suosituksena 1–1,5 g metyyli prednisolonia kerran päivässä 3–5 vrk ajan (i.v. tai p.o.). Vasta-aiheita ovat mm. systeemi-infektiot (kyseenalaistaa aidon pahenemisvaiheen) ja aiempi vaikea haittavaikutus (esim. kortisonipsykoosi). Lisäksi on käytettävä varovaisuutta, jos potilaalla sydämen vajaatoiminta tai aiempi mahahaava. Haittavaikutuksia on mm. iatrogeeninen diabetes (glukoosiseuranta), herpesrelapsit (jos taustaa, estolääkitys suositellaan), osteoporoosi (riski satunnaisissa pulssihoidoissa vähäinen), glaukooman paheneminen, unettomuus, kortisonipsykoosi, lääkeyliherkkyysreaktiot, mahahaava ja harvinaisena reisiluun kaulan aseptinen nekroosi.

Jos vaste ensilinjan hoidolle jää vajaaksi tai glukokortikoidipulssihoito on vasta-aiheinen, 2. linjan vaihtoehtona on plasmafereesi, jonka vaikutuksen ajatellaan perustuvan mahdollisten MS-tautiin liittyvien vasta-aineiden ja pro-inflammatoristen sytokiinin vähentämiseen. Yleisesti ottaen taudin kroonisen aktiivisuuden hoitoon käytetyillä lääkkeillä ei ole tehoa akuutin pahenemisvaiheen hoidossa.

Taudinkulkuun vaikuttava lääkitys

MS-taudin hoito on kehittynyt 2000-luvulla. Hoitoa suunniteltaessa otetaan huomioon potilaan taudin aktiivisuus sekä yksilölliset tekijät (mm. infektiokerkyys, syöpäriski) ja toiveet hoidon osalta sekä esim. mahdollinen raskaustoive. Aaltomaisen MS:n hoidossa on tapahtunut tutkimusnäyttöön perustuvaa siirtymistä yhä tehokkaampiin lääkkeisiin pian diagnoosin jälkeen verrattuna aiempaan eskalaatio-



Shutterstock

malliin. Hoito pyritään aloittamaan nykyään yhä useammin B-soluja tuhoavalla CD20-vasta-aineella, lymfosyyttien keskushermostoon siirtymistä estävällä natalisumabilla (alfa-4-inteigriini-vasta-aine) tai puriinianalogi kladribiinilla. Tämän induktiohoidon jälkeen voidaan siirtyä vähemmän tehokkaisiin, mutta turvallisempiin lääkkeisiin soveltuvissa tapauksissa (de-eskalaatio); vaihtoehtoina ovat beetainterferonit, glatirameeriasetaatti, teriflunomidi, fumaraatit ja sfingosini-1-fosfaattireseptorin estäjät. Tavoitteena on sekä relapsien että radiologisen tautiaktiivisuuden sammuminen.

Progressiiviseen tautimuotoon ei vielä ole kovin tehokasta hoitoa. Ainoa lääke, jolla on virallinen käyttöindikaatio primaariprogressiivisessa MS-taudissa, on CD20-vasta-aine okrelitsumabi. Sekundarisprogressiivisen MS-taudin hoidossa, sfingosini-1-fosfaattireseptorin estäjä

siponimodista on toistaiseksi vain rajallisesti näyttöä.

MS-tautiin kehitteillä olevia hoitoja ovat mm. Brutonin tyrosiinikinaasiin (BKT) vaikuttavat lääkkeet (1) ja kantasolusiirrot (2). Lisäksi kun ymmärryksemme mekanismeista Epstein-Barrin viruksen (EBV) ja MS-taudin välisen yhteyden taustalla kasvaa, voidaan mahdolliseen etiologiseen prosessiin puuttua esim. antiviraalisilla lääkkeillä. Alun perin EBV-riippuvaisia nasofaryngeaalikarsinomia vastaan kehitettyjen rokotteiden soveltuvuutta MS-taudin osalta on jo lähdetty kehittämään (3).

Neuromyelitis optica spektrin sairaudet (NMOSD)

NMOSD voi muistuttaa kliinisesti MS-tautia, mutta näiden sairauksien patofy-

siologiat eroavat toisistaan merkittävästi. Ryhmään lasketaan akvaporini-4-vasta-ainepositiivinen NMO, MOG-vasta-ainepositiivinen tauti (MOGAD) ja seronegatiivinen NMO.

Kuten MS-taudissa, NMO:ssa ja MOGAD:ssa akuuttien relapsien hoidon kulmakivi on ollut glukokortikoidipulssi. Koska kyseessä on vasta-ainevälitteinen

tauti (vrt. Guillain-Barren oireyhtymä), on nykyisin yhä enenevässä määrin aloitettu myös plasmafereesi samassa yhteydessä.

IVIG (suonensisäinen immunoglobuliini) voi tulla kyseeseen vaihtoehtoisena hoitona, erityisesti MOGAD-lapsipotilailla.

NMO:n uusimisen ehkäisyssä suositellaan käytettäväksi rituksimabia, tosin CD20-vasta-aineiden teho on keskimäärin heikompi NMOSD:ssä kuin MS-taudissa. Myös atsatiopriinille ja mykofenolaatille

” Osa autoimmuuni-
enkefaliiteista assosioi-
tuu kasvaintauteihin.

on saatu hoitovasteita, ja usein nämä yhdistetään aluksi glukokortikoidiin. Erityisesti huomioitavaa on, että beetainterferoni, natalitsumabi ja fingolimodi saattavat olla jopa haitallisia NMOSD-potilaille.

Komplementti C5- (ekulitsumabi ja ravulitsumabi) (4), CD19- (inebilitsumabi) (5) ja IL-6-vasta-aineet (tosilitsumabi ja satralitsumabi) ovat uudempia ja kalliimpia hoitovaihtoehtoja, joista on alustavaa näyttöä uusiutumisen estossa (6).

MOGAD on parempiennusteinen kuin akvaporini-4-vasta-ainevälitteinen (AQP4) tauti ja jopa puolessa tapauksista luonteeltaan monofaasinen. Lisäksi, toisin kuin AQP4 vasta-ainevälitteisessä taudissa, MOG-vasta-aineet ennustavat tautiaktiivisuutta, joten seurannalla voidaan monitoroida hoidon tehoa ja jatkohoidon tarvetta. Hoitokäytännöt vaihtelevat melko paljon. Erään suosituksen mukaan ensimmäisen relapsin hoidon jälkeen jatketaan glukokortikoidia 6 kk asti, jolloin kontrolloidaan MOGAD-vasta-aineet. Hoidon jatko määrittyy vasta-ainetasojen perusteella (7). Pitkän glukokortikoidihoidon vaihtoehtona on myös käytetty rituksimabia, toistuvaa IVIG-hoitoa, atsatiopriinia ja mykofenolaattia.

Myasthenia gravis (MG)

Myastheenisen kriisin hoito ei oleellisin osin eroa immunomodulatoriselta osaltaan, oli aiheuttaja sitten lääke, infektio, raskaus, immune checkpoint inhibiittorien (ICI) käyttö jne. Plasmafereesiä pidetään ensisijaisena, vaikka teho IVIG-hoitoon verrattuna ei vaikuta merkittävästi. Plasmafereesin vasta-aiheina mm. merkittävä hemodynamiikan labiliteetti, sentraalisen kateetroinnin epäonnistuminen, aiemmat reaktiot jääplasmalle ja merkittävä hypokalsemia. Plasmafereesi voi myös altistaa ennenaikaiselle synnytykselle. IVIG-hoidon vasta-aiheita ovat mm. merkittävästi alentunut munuaisfunktio ja IgA-puutos

sekä aiempi yliherkkyysoire. Myös aiemmat tromboottiset tapahtumat on huomioitava.

Glukokortikoidipulssia voidaan harkita vain intuboiduille potilaille tai, jos plasmafereesille/IVIG:lle ollaan saamassa jo vastetta, koska bulbaarioireet voivat alkuun edetä merkittävästi glukokortikoidin vaikutuksesta. Teho ilmenee 1-2 vko kulussa ja säilyy 3-12 kk ajan. Jos potilaalla on kriisin alkaessa pieniannoksinen kortisoni (10 mg), annos nostettava stressitilaa vastaavasti ad 20 mg/vrk.

Pitkäaikaishoidossa, yleistyneessä tautimuodossa 12 kk sisällä diagnoosista annetulla rituksimabilla on alustavien tulosten perusteella hyvä vaste. Toinen annos annetaan 6 kk kuluttua, minkä jälkeen arvioidaan jatkoannosten tarvetta. MuSKAb-positiiviset potilaat hyötyvät rituksimabista erityisen hyvin.

Vaihtoehtona rituksimabille ovat atsatiopriini tai mykofenolaatti. Vasteet alkavat hitaasti ja hoitoon voidaan yhdistää glukokortikoidi, joka voi myös tilanteen mukaan olla monoterapia tai ensisijainen hoitovaihtoehto, erityisesti okulaarisessa myasteniassa. Tällöin on huomioitava kortisonin pitkäaikaishoidon haitat.

Tymektomia harkitaan 18-60-vuotiaille asetylikoliinireseptori-vasta-ainepositiivisille potilaille, iäkkäämmille potilaille, joiden haittojen mukaan. Jos on todettu tymooma, toimenpidettä suositellaan aina riskit huomioiden. Jos potilas ei ole leikkauskelpoinen, sädetymektomia on vaihtoehto. Vaste ilmaantuu 1-2 kk kuluttua ja täysi vaste havaittavissa noin 2 vuoden kuluttua. Tymektomia lievittää taudin oireita noin 80% potilaista ja noin 20% tulee oireettomiksi. Tymektomiasta ei näytä olevan hyötyä MuSKAB-positiivisilla potilailla.

Myöhemmässä vaiheessa tautityyppi ohjaa hoidon valintaa. Indikaationa riittämättömän oirenmukaisen lääkityksen vaste, johon viittaavat sitkeät bulbaarioireet ja tarvittava korkea antikoliniesteraasiannos. Sairastettu myastheeninen kriisi puoltaa pitkäaikaista immunomodulatorista hoitoa. Joskus on käytetty hoitoresistenteissä tilanteissa myös metotreksaattia, siklosporiinia tai takrolimuusia.

Myasthenia graviksen immunomodulatorinen hoito on aktiivisen tutkimuksen kohteena ja mm. komplementti C5-estäjät (ravulitsumabi, patselimabi), C19-vasta-aineet (inelitsumabi, satralitsumabi) FcR-inhibiittorit (nipokalimabi, bataklimabi) ovat edenneet kliinisen vaiheen tutkimukseen (8) ja myös CAAR- (kimeerinen autovasta-aine reseptori) ja CAR- (kimeerinen antigeeni reseptori) T-soluhoidot voivat tulevaisuudessa olla vaihtoehtoja hoidossa ainakin vaikeimpien tautitapauksien osalta (9).

Neurosarkoidoosi

Neurosarkoidoosi voi olla hankalasti diagnosoitava ja mimikoida lähes mitä tahansa neurologista oireyhtymää. Glukokortikoidit muodostavat hoidon ensilinjan, tilanteesta riippuen alkuvaiheessa

käytetään joko pulssihoitoa tai lievemmissä tilanteissa prednisonia 0,5-1 mg/kg/vrk, akuuttihoitoon ylläpitoannosta jatketaan yleensä 2-4 viikkoa, jolloin pyritään hitaaseen an-

noslaskuun. Pitkäaikaishoidossa voidaan kokemustemme mukaan päivittäisen glukokortikoidin sijasta antaa hoito pulsseina 1 g/vrk 1 kk välein.

Mikäli glukokortikoidit ovat vasta-aiheisia, tehottomia tai siedettävyyden ongelma, vaihtoehtoina on käytetty mykofenolaattia, metotreksaattia, leflunomidia ja atsatiopriinia. Mikäli neurosarkoidoosi ei

” TNF-salpaajien käytön suojaavan myöhemmältä Parkinsonin taudilta.



reagoi näille hoidolle, toisen linjan hoitona käytetään TNF-salpaajia. Eniten kokemusta on infliksimabista.

Autoimmuunienkefaliitti

Autoimmuunienkefaliitit ovat joukko sairauksia, joille on yhteistä neuronien rakenteisiin kohdentuvien funktionaalisten, eli

hermosolujen toimintaan vaikuttavien vasta-aineiden esiintyminen ja niistä seuraavat oirekuvat. Tautiryhmä on kunnolla tunnistettu vasta 2000-luvulla ja ne ovat suhteellisen harvinaisia, joten hoitosuosituksien pohjautuvat yleisimpien muotojen (NMDA-reseptori ja LGI1 vasta-ainet) kohdalla tehtyihin pieniin kohorttitutki-

muksiin ja asiantuntija-arvioihin. Kuitenkin hoitamattomana tautien ennuste on huono, joten varhainen ja tehokas interventio on perusteltua (10).

Hoito suositellaan aloittamaan heti tautia epäiltäessä. Glukokortikoidipulssihoito muodostaa ensilinjan hoidon pohjan. Hoitoon lisätään plasmafereesi ja/tai IVIG-hoito. Tämän lisäksi suositellaan rituksimabia tai syklofosfamidia (11). Näihin on viime aikoina yhdistetty myös tosilitsumabia (12), daratumumabia (13) ja bortetsomibia (14), josta alustavan näytön perusteella potilaat ovat hyötäneet.

Osa autoimmuunienkefaliiteista assosioituu kasvaintauteihin (NMDAR-Ab ovarioteratoomiin, AMPAR-Ab pienisoluisen keuhkosityöpään ja rintasyöpään), joten näitä tulisi aktiivisesti etsiä ja löydettyä hoitaa. Erittäin hoitoresistentissä NMDAR-Ab-kefaliitissa edetään joskus munasarjojen poistoon, vaikkei suoraa näyttöä teratoomasta olisi.

Hermoston rappeumasairaudet; Alzheimerin tauti ja Parkinsonin tauti

Immuunijärjestelmän toiminnan häiriöiden merkitys on pitkään ajateltu sivujuonteeksi monissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa, mutta uudet havainnot patofysiologiasta viittaavat perifeerisen immuunijärjestelmän ja keskushermoston mikroglialin säätelyhäiriöihin monissa tiloissa.

Esimerkin omaisesti Alzheimerin taudin osalta on käynnissä useita tutkimuksia immunomodulatorisen hoidon vaikutuksista; rapamysiini (mTOR-estäjä) on vaikuttanut lupaavalta prekliinisissä tutkimuksissa Alzheimerin taudin etenemisen estossa, erityisesti vaikutus (sub-)kliinisiin kohtausoireisiin on arvioitu merkittäväksi. CD38-vasta-aine, daratumumabi on myös tutkimuksen kohteena.

Lenalidomidi on talidomidin sukulaisvalmiste ja 2. faasin tutkimus mahdollisesti tehosta anti-inflammatorisella mekanismilla Alzheimerissa on käynnissä. Myös XPro1595, liukoinen TNF-inhibiittori, on osoittautunut hiirikokeissa lupaavaksi anti-inflammatorisen vaikutuksen kautta ja on siirtymässä 1. faasin klinisiin tutkimuksiin (15). Hiirimalleissa myös checkpoint inhibiittoreilla on kuvattu suojavaikutusta beeta-amyloidi- ja tau-patologiaan (16).

FDA (Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto) on hyväksynyt kaksi beeta-amyloidia poistavaa vasta-ainetta Alzheimerin taudin hoitoon, adukanumabin ja lekanemabin. Adukanumabiin on kuvattu liittyvän vasogeenisen ödeeman ja aivoverenvuodon riski sekä marginaalinen teho (17). Lekanemabi vaikuttaa hidastavan kognitiivista heikkenemää taudin varhaisissa vaiheissa noin 6 kk ajan (18), mutta iv-valmistemuoto ja korkea hinta (26 500 USD/potilas/vuosi pelkän lääkkeen hinta, edellyttää lisäksi mm. kuvantamisseurantaa) tulevat rajaamaan lääkkeen käyttömahdollisuuksia vielä pitkään.

USA:n medicare tietokantojen avulla on havaittu immunosuppressanttien ja TNF-salpaajien käytön suojaavan myöhemmältä Parkinsonin taudilta (19,20). Erityisen voimakas suojavaikutus todettiin TNF-salpaajilla (20). Tulehdussellisten suolistosairauksien vuoksi hoidettuja potilaita seurattiin yli 500 000 henkilövuotta, ja tässä analyysissä havaittiin noin 80 %:n alenema Parkinsonin taudin ilmaantuvuudessa potilailla, jotka olivat saaneet TNF-salpaajia.

Immuunijärjestelmää muokkaavat hoidot ovat tällä hetkellä viimeistä huutoa syöpätaudeissa; tulevaisuudessa niillä saattaa olla merkitystä myös neurodegeneratiivisissa sairauksissa.

Kirjallisuutta:

- Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ, Wiendl H. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2023 May;19(5):289–304.
- Islam MA, Alam SS, Kundu S, Ahmed S, Sultana S, Patar A, et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Sep 30;12(19):6311.
- Maple PA, Ascherio A, Cohen JL, Cutter G, Giovannoni G, Shannon-Lowe C, et al. The Potential for EBV Vaccines to Prevent Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022 Jun 24;13:887794.
- Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMO. *Ann Neurol*. 2021 Jun;89(6):1088–98.
- Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMENTUM): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019 Oct 12;394(10206):1352–63.
- Siuko M, Nieminen JK, Tienari PJ. Neuromyelitis optica – harvinaissairaus, joka on tärkeä erottaa MS-taudista. *Duodecim*. 2021;137:1951–8.
- Healy S, Elhadd KT, Gibbons E, Whittam D, Griffiths M, Jacob A, et al. Treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G-associated disease. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2021;12(1):22–41.
- Vanoli F, Mantegazza R. Current drug treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2023 Oct;36(5):410.
- Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, Miljković MD, Chahin N, Sahagian G, et al. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *Lancet Neurol*. 2023 Jul;22(7):578–90.
- Hietaharju A, Tienari PJ. Autoimmuunienkefaliitit. *Duodecim*. 2021;137:1933–40.
- Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol Seoul Korea*. 2016 Jan;12(1):1–13.
- Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics*. 2016 Oct;13(4):824.
- Scheibe F, Ostendorf L, Reincke SM, Prüss H, von Brünneck AC, Köhnlein M, et al. Daratumumab treatment for therapy-refractory anti-CASPR2 encephalitis. *J Neurol*. 2020 Feb;267(2):317–23.
- Scheibe F, Prüss H, Mengel AM, Kohler S, Nümann A, Köhnlein M, et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2017 Jan 24;88(4):366–70.
- Munafò A, Burgalotto C, Di Benedetto G, Di Mauro M, Di Mauro R, Bernardini R, et al. Repositioning of Immunomodulators: A Ray of Hope for Alzheimer's Disease? *Front Neurosci*. 2020 Dec 4;14:614643.
- Rosenzweig N, Dvir-Szternfeld R, Tsitsou-Kampeli A, Keren-Shaul H, Ben-Yehuda H, Weill-Raynal P, et al. PD-1/PD-L1 checkpoint blockade harnesses monocyte-derived macrophages to combat cognitive impairment in a tauopathy mouse model. *Nat Commun*. 2019 Jan 28;10(1):465.
- Wojtunik-Kulesza K, Rudkowska M, Orzeł-Sajdłowska A. Aducanumab—Hope or Disappointment for Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 22;24(5):4367.
- Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, Ma Y. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Aging Neurosci*. 2023 May 5;15:1169499.
- Racette BA, Gross A, Vouri SM, Camacho-Soto A, Willis AW, Searles Nielsen S. Immunosuppressants and risk of Parkinson disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Jul;5(7):870–5.
- Peter I, Dubinsky M, Bressman S, Park A, Lu C, Chen N, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Incidence of Parkinson Disease Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Neurol*. 2018 Aug 1;15(8):939–46.

Ilmoittaudu ehdokkaaksi

sely.fi/vaaliehdokkaaksi

Lisätietoja SELYN toiminnasta sely.fi



Skannaa
itsesi SELYN
ehdokkaaksi!

sely.fi