

Aivosoluja tuhoavat taudit askeleen edellä tutkijoita

## Neuroprotektio vielä osoittamatta kliinisissä lääketutkimuksissa

**M**ikäpä olisikaan hienompaa kuin lääke, joka suojaisi aivoja vanhenemiselta ja muulta rappeutumiselta. Neurologisten sairauksien hoitotutkimuksissa mantrana onkin neuroprotektio. Sillä tarkoitetaan mekanismeja, jolla pystytään estämään hermosolujen kuolemaa. Sen varma osoittaminen vaatisi kuitenkin neuropatologisia tutkimuksia, ja tämä on mahdollista vain eläinkokeissa. Niissä usean lääkeaineen on katsottu olevan neuroprotektiivinen. Ihmisen osalta varmaa näyttöä neuroprotektiivisuudesta ei ole toistaiseksi pystytty saamaan. Neuroprotektio koskettaa lähes kaikkia neurologisia sairauksia, mutta eniten sen osoittamiseen on pyritty Parkinsonin taudissa ja aivoinfarktissa (**TAULUKKO**).

Neuroprotektion osoittamisen ongelman kanssa joutuvat painimaan niin lääketehaat, lääkekehityksessä mukana olevat tutkijat kuin viranomaisetkin, joista monet kiertävät asiaa käyttämällä neuroprotektion sijasta ilmausta ”taudin kulkua modifioiva vaikutus”. Alzheimerin ja Parkinsonin taudin osalta Euroopan lääkeviranomaiset ovat antaneet joitakin ohjeita siitä, kuinka tämä vaikutus tulisi osoittaa (CPMP/EWP/553/95, CPMP/EWP/563/95). Yhdysvaltain lääkeviranomaiset (FDA) eivät ole julkaisseet erityisiä ohjeita.

Käytännössä pitäisi osoittaa, että jokin aine hidastaa pysyvästi taudin kulkua tai jopa estää sen etenemisen. Tähän on käytetty mm.

**TAULUKKO.** Esimerkkejä neurologisten sairauksien neuroprotektiotutkimuksista.

Sairaus	Tutkittu aine	Mahdollinen mekanismi	Päätemuuttuja	Tutkimus
Parkinsonin tauti	Selegiliini	Antioksidantti/ antiapoptoottinen	Levodopan käytön aloitus	Parkinson Study Group 1993
Parkinsonin tauti	Rasagiliini	Antioksidantti/ antiapoptoottinen	UPDRS (viivästetty aloitus)	Olanow ym. 2009
Parkinsonin tauti	Ubikinoni	Antioksidantti/ mitondriaalinen stabiloija	UPDRS	Shults ym. 2002
Huntingtonin tauti	Rilutsoli	NMDA-antagonisti	UHDRS	European Huntington Study Group 2007
ALS	Rilutsoli	NMDA-antagonisti	Eloon jääminen	Bensimon ym. 1994
MS	Lamotrigiini	Natriumkanavan salpaus	Aivotilavuuden muutos magneettikuvassa	Meneillään (NCT 00257855)
Aivoinfarkti	NXY-059	Vapaiden radikaalien esto	Omatoimiseksi toipuminen	Shuaib ym. 2007
Aivoinfarkti	Lubelutsoli	Neuronaalisen typpioksidin esto	Omatoimiseksi toipuminen	Gandolfo ym. 2009
Aivoinfarkti	Sitikoliini	Hermosolukalvojen uusiutuminen	Omatoimiseksi toipuminen	Davalos ym. 2002

UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale, UHDRS = Unified Huntington Disease Rating Scale, NCT = National Clinical Trial, NMDA = N-metyyli-D-aspartaatti

seuraavia kriteerejä: 1) taudin kliinisen etenemisen ero aktiivi- ja lumeryhmän välillä, 2) symptomaattisen hoidon aloitusajankohdan ero aktiivi- ja lumeryhmän välillä, 3) aktiiviryhmän tilan huonontuminen verrattuna lumeryhmään, kun lääkitys lopetetaan, 4) läkehoidon viivästetty aloittaminen siten, että osa potilaista aloittaa heti aktiivilääkityksen ja osa tietyn ajanjakson jälkeen ja 5) biokemiallisten tai aivojen kuvantamiseen liittyvien korvikemuuttujien käyttäminen. Kaikki tutkimustavat vaativat suuria potilasmääriä ja vuosien seuranta-aikoja.

Mitä sudenkuoppia on mukana? Usein tutkittavalla aineella on taudin oireita korjaavaa eli symptomaattista vaikutusta, minkä vuoksi kliinisten päätemuuttujien käyttö neuroprotektion mittarina ei ole luotettavaa. Ehkä selvin esimerkki tästä on selegiliinistä tehty DATATOP-tutkimus, jossa ei voitu erottaa lääkkeen symptomaattista ja mahdollista neuroprotektiivista vaikutusta (The Parkinson Study Group 1993). Eloon jäämistä on käytetty eräänä neuroprotektion mittarina, mutta symptomaattinen vaikutus voi myös pidentää elinikää. Esimerkiksi levodopa on lisännyt Parkinson-potilaiden elinikää vuosilla, mutta sitä ei kuitenkaan pidetä neuroprotektiivisena. Symptomaattinen vaikutuskin voi kestää paljon odotettua pidempään lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Näin kävi Fahnin ym. (2004) tutkimuksessa, jossa kahden viikon kuluttua levodopalaäkityksen lopettamisesta potilaat jaksoivat paljon lumeryhmää paremmin. Varhaisella symptomaattisella lääkityksellä voi olla hermoverkkojen toimintaa normaalistava ja liitännäisiä aivorakenteita, ”verkostoaivoja” aktivoiva vaikutus, joka saattaa viivästyä oireitten etenemistä ilman, että kyse olisi määritelmän mukaisesta neuroprotektiosta (Kaakkola 2008).

Aktiivilääkkeen käytön viivästetyssä aloituksessa voi ongelmana olla mm. lumeryhmän potilaiden suurempi alttius lääkityksen keskeytykseen. Lisäksi tämä malli olettaa, että taudin eteneminen on lineaarista, mutta näin ei välttämättä ole useamman vuoden aikana. Tätä mallia käytettiin äskettäisessä rasagiliinia koskevassa tutkimuksessa. Siinäkin lopputulos

jäi neuroprotektion suhteen epäselväksi, erityisesti koska 1 ja 2 mg:n annokset vaikuttivat eri tavalla (Olanow ym. 2009).

Aivojen toiminnalliseen kuvantamiseen (SPECT tai PET) neuroprotektion osoittajana Parkinsonin taudissa ja erityyppisiin magneettikuvausmodaliteetteihin aivoinfarktin ja MS-taudin tutkimuksissa on pantu paljon toivoa. Kliininen vaste ja kuvantamistulokset eivät ole olleet kuitenkaan aina yhdenmukaisia. Tästä ovat esimerkkeinä dopamiiniagonisteilla tehdyt tutkimukset, joissa kliininen vaste on ollut huonompi kuin levodopalla mutta kuvantamistulos viittasi neuroprotektion mahdollisuuteen (Parkinson Study Group 2000, Whone ym. 2003).

Aivoinfarktissa on helppo mitata korvikemuuttujina tukkeutuneen aivovaltimon rekanalisoitumista ja aivoinfarktin kokoa. Edellinen heijastaakin varsin hyvin kliinistä toipumista (Rha ja Saver 2007). Lisäksi huomiota on kiinnitetty eläinkokeissa ja ihmis-tutkimuksissa käytettyjen päätemuuttujien ja tutkimusohjelmien kaltaistamiseen (STAIR-kriteerit) (Fisher ym. 2003). Näidenkään kriteerien täyttyminen kenties lupaavimman neuroprotektiolääkkeen NXY-059:n (radikaalikaappari) vaiheen 3 tutkimuksissa ei osoittanut ainetta tehokkaaksi (Shuaib ym. 2007), mikä johti jopa koko neuroprotektio-käsitteen kyseenalaistamiseen aivoiskemiassa (Sacchetti 2008).

Miten neuroprotektiota sitten tulisi tutkia? Vai palveleeko käsite sittenkään kliinistä tutkimusta, kun varsinkin degeneratiivisissa sairauksissa relevantimpi ilmiö voi olla hermojen solukuoleman ja uusiutumisen tai uudelleen haaroittumisen tasapaino (Lindsberg 2003)? Tarvitaan parempia päätemuuttujia, jotka korreloisivat luotettavasti hermosolujen kuoleamisen kanssa. Paljon pannaan toivoa uusiin isotooppimerkkiaineisiin, jotka todella mittaisivat hermosolujen määrää. Todennäköisesti magneettitutkimuksilla pystytään tulevaisuudessa mittamaan paitsi yhtenäisen kudospaution kokoa myös melko tarkasti pienenkin alueen hermosolumääriä. Viisasten kivelle olisi sija uusien kliinisten tutkimusten suunnittelussa. ■

## KIRJALLISUUTTA

- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, the ALS/Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1994;330:585–91.
- CPMP/EWP/553/95. Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. European Medicines Agency 2008. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf).
- CPMP/EWP/563/95. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease. European Medicines Agency 2008. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/056395en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/056395en.pdf).
- Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, ym. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850–7.
- European Huntington Disease Initiative Study Group. Riluzole in Huntington's disease: a 3 year, randomised controlled study. *Ann Neurol* 2007;62:262–72.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, ym. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498–508.
- Fisher M, Stroke Therapy Academic Industry Roundtable. Recommendations for advancing development of acute stroke therapies: Stroke Therapy Academic Industry Roundtable 3. *Stroke* 2003;34:1539–46.
- Gandolfo C, Sandercock P, Conti M. Lubeluzole for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. Art. No CD001924.
- Kaakkola S. Pitäisikö Parkinsonin taudin lääkehoito aloittaa aikaisemmin? *Duodecim* 2008;124:961–2.
- Lindsberg PJ. Aivot, muuntuva pääomamme – neurogeneesi tulee, miten käy neuroprotektion? *Duodecim* 2003;119:293–8.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, ym. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268–78.
- Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;328:176–83.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1931–8.
- Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967–73.
- Sacchetti MS. Is it time to definitely abandon neuroprotection in acute ischemic stroke? *Stroke* 2008;39:1659–60.
- Shuaib A, Lees K, Lyden P, ym. NXY-059 for acute ischaemic stroke: results of the SAINT II trial. *N Engl J Med* 2007;357:562–71.
- Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, ym. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002;59:1541–50.
- Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, ym. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93–101.



**SEPPO KAAKKOLA, LKT, dosentti, osastonylilääkäri**  
HYKS:n neurologian klinikka  
PL 340, 00029 HUS



**PENTTI TIENARI, LKT, dosentti, erikoislääkäri**  
HYKS:n neurologian klinikka  
ja Helsingin yliopisto, Biomedicum  
Helsinki, molekyylineurologian  
tutkimusohjelma



**PERTTU J. LINDSBERG, LT, vt. professori, osastonylilääkäri**  
HYKS:n neurologian klinikka  
ja Helsingin yliopisto, Biomedicum  
Helsinki, molekyylineurologian  
tutkimusohjelma

## SIDONNAISUUDET

**SEPPO KAAKKOLA:** Kutsuttuna luennoitsijana lääkealan yritysten järjestämissä koulutustilaisuuksissa (Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Orion Pharma). Osallistunut ulkomaiseen kongressiin työnantajan määräämänä ja lääkeyrityksen kustantamana (Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Orion Pharma).

**PERTTU LINDSBERG:** Toiminut asiantuntijana lääketehdas Orionille. Toimii puheenjohtajana aivoinfarktin Käypä hoito -työryhmässä.

**PENTTI TIENARI:** Kutsuttuna luennoitsijana lääkealan yritysten järjestämissä koulutustilaisuuksissa (Sanofi-Aventis, Merck-Serono, Bayer-Schering). Osallistunut ulkomaiseen kongressiin työnantajan määräämänä ja lääkeyrityksen kustantamana (Biogen Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, UCB Pharma).