

Pirjo Isohanni, Risto Lapatto ja Tuula Lönnqvist

## Intratekaalinen lääkitys – oikotie aivoihin keskushermostosairauksien hoidossa

E teneviin keskushermostosairauksiin liittyy huomattava tautitaakka, eikä niiden lääkehoito ole kehittynyt yhtä nopeasti kuin monien muiden sairauksien (1). Aivo-tautien patogeneesin tutkimisen työläys hidastaa osaltaan lääkehoitojen kehittämistä. Toinen merkittävä hankaluus on aivoja suojaava veri-aivoeste, jonka läpi lääkeaineiden pitää kulkea päätyäkseen aivoparenkyyymiin tai aivo-selkäydinnesteeseen (2). Veri-aivoeste varmistaa aivojen ekstrasellulaarinnesteen elektrolyyttien ja neurotransmittereiden vakaat pitoisuudet, mikä on tärkeää synapsien toiminnalle. Lisäksi se torjuu neurotoksiinien, proteiinien ja polaaristen yhdisteiden pääsyä aivoihin.

Intratekaalinen reitti vie keskushermoston ekstrasellulaaritilaan, ja sitä kautta voidaan antaa lääkkeitä ja muunneltuja viruksia. Jälkimmäisten avulla keskushermostoon voidaan kuljettaa tautispesifisesti muokattuja geenejä. Jopa kokonaisia soluja, kuten mesenkymaalisia kantasoluja, voidaan antaa intratekaalisesti. Intratekaalisella antoreitillä saavutetaan keskushermostossa riittävä lääkeainepitoisuus pienemmällä annoksella, jolloin systeemiset haittavaikutukset vähenevät, koska verenkiertoon kulkeutuu vähemmän vaikuttavaa ainetta. Lisäksi lääkkeen puoliintumisaika keskushermostossa on yleensä huomattavasti pidempi kuin verenkierrossa, mikä mahdollistaa harvemman antorytmin.

Intratekaalinen lääke annetaan lannepistosta. Jos anto toistuu tiheästi, asetetaan pysyvä reitti

ihon alla olevan punktiokammion ja siihen liittyvän katetrin avulla suoraan aivokammioon käyttämällä esimerkiksi Rickhamin kapselia. Pysyvien katetrisysteemien ongelmana on infektioriski, jolloin niitä voidaan joutua poistamaan ja asettamaan uudelleen.

Spinaalisen lihasatrofian (spinal muscular atrophy, SMA) hoitoon on vuonna 2016 hyväksytty intratekaalinen antisense-oligonukleotidi nusinerseeni, jota Suomessa on tähän mennessä saanut noin 30 lasta tai nuorta.

Taudin aiheuttaa *SMN1*-geenin peittyvästi periytyvä geenimuutos, jonka seurauksena toimivaa *SMN* (survival motor neuron) -proteiinia ei muodostu. *SMN2*-geeni on rakenteeltaan lähes samankaltainen kuin *SMN1*, mutta se tuottaa täysimittaista toimivaa *SMN* -proteiinia vain noin 10 % *SMN1*-geeniin verrattuna (3). Nusinerseeni muuttaa *SMN2*-geenin luentaa pre-lähetti-RNA:n silmikoitumisvaiheessa, jolloin täysimittaisen *SMN*-proteiinin määrä lisääntyy (4). Lapsipotilailla varhainen nusinerseenihoito aloitus parantaa motorista toimintakykyä, ja myöhemmin aloitettu hoito hidastaa sairauden etenemistä. Nusinerseeni annetaan lannepistolla latausjakson jälkeen neljän kuukauden välein, niin kauan kun potilaan katsotaan siitä hyötyvän. Lääkkeen antoa hankaloittaa SMA-potilaiden nuori ikä (anestesian tarve) sekä sairauteen liittyvä vaikea skolioosi. SMA:n hoitoon on tulossa myös muita lääkkeitä, joista suonensisäinen geeniterapia on jo hyväksytty käyttöön Yhdysvalloissa, ja suun

Suoraan keskushermostoon vaikuttavat hoidot tulisi keskittää yliopistosairaaloihin

kautta otettavan lääkkeen kehitys on loppusuoralla (5).

Amyotrofisesta lateraaliskleroosista (ALS) 10–15 % on geneettisesti tunnistettuja. Näistä *SOD1*- ja *C9orf72*-geenivirheisiin pohjautuviin tauteihin on kehitteillä antisense-oligonukleotidihoitoja, jotka ovat vaiheen 1–2 tutkimuksissa (6). Toisessa vaiheessa on intratekaalinen ja intramuskulaarinen yhdistelmähoito, jossa autologiset mesenkymaaliset kantasolut on indusoitu erittämään neurotrofisia tekijöitä (NurOwn) (7).

Myös toistojaksosairauksiin, kuten Huntingtonin tautiin, on kehitteillä intratekaalihoitoja. Huntingtonin tauti on vallitsevasti periytyvä aikuisiällä alkava vaikea, etenevä keskushermostosairaus, johon liittyy liikehäiriöitä sekä kognition ja käyttäytymisen pulmia. Toisen vaiheen tutkimuksessa mutatoituneen huntingtiini-proteiinin määrä väheni neljän intratekaalisesti annetun antisense-oligonukleotidihoidon myötä, mutta kliinisen hyödyn osoittamiseen tarvitaan lisätutkimuksia (8).

Lysosomit ovat solujen puhtaanapitolaitoksia: lysosomaaliset entsyymit huolehtivat solun eri aineosien hajotus- ja kierrätystoiminnasta. Lysosomaaliset kertymäsairaudet ovat synnynnäisiä aineenvaihduntasairauksia, joissa tämä hajotus- ja kierrätystoiminta on häiriintynyt ja soluihin kertyy aineenvaihduntatuotteita. Monien lysosomaalisten kertymäsairauksien varhaisena hoitona käytetään hematopoeettista kantasolusiiirtoa ja entsyymikorvaushoitoja, joista verenkiertoon antamalla on saatu hyviä vaikutuksia muun muassa maksan ja munuaisten osalta, mutta keskushermostomanifestaatioihin näillä ei ole saavutettu merkittävää tehoa intratekaalisestikaan annettuna (9).

Neuronaaliset seroidilipofuskinoosit (NCL-taudit) ovat vaikeita, eteneviä, yleensä lapsuudessa alkavia keskushermostoa rappeuttavia sairauksia, joissa keskushermostoon kertyy seroidilipofuskiinia. Suomessa tavallisimpia näistä ovat CLN1 eli infantiili neuronaalinen seroidilipofuskinoosi (INCL) ja CLN3

(Spielmeyer–Sjögrenin tauti eli juveniili neuronaalinen seroidilipofuskinoosi, JNCL) (10). Intratekaalista entsyymikorvaushoitoa on vain CLN2-tautiin (11), joka on meillä harvinainen. Vain varhain aloitettu hoito hidastaa taudin etenemistä.

Sanfilippon oireyhtymään eli mukopolysakkaridoosiin, johon liittyy vaikeita käytöshäiriöitä ja kehitysvammaisuus, on annettu vaiheen 1–2 tutkimuksessa neurokirurgisesti samanaikaisesti useaan eri aivoalueeseen (intracerebraalisesti) virusvektorivalitteistä geeniterapiaa (12). Kertymäsairauksien keskushermostomanifestaatioiden tehokkaampaan ehkäisyyn ja hoitoon on kehitteillä useita erilaisia intratekaalisesti virusvektorien avulla annettavia geeniterapioita (13).

Kansanterveydellisesti suuren sairastavuuden aiheuttavan Alzheimerin taudin ja myös Parkinsonin taudin suoraan keskushermostoon annettavien hoitojen kehittäminen on alkuvaiheessa ja vaikeaa liittyen tautien monimuotoiseen patogeneesiin. Parkinsonin taudin osalta on Suomesakin meneillään vaiheen 1–2 tutkimus, jossa CDNF (cerebral dopamine neurotrophic factor) annetaan kuuden kuukauden välein suoraan putamen-tumakkeisiin (14).

Keskushermostoon suoraan kohdistuvien lääkkeiden teho on paras, kun hoito aloitetaan mahdollisimman varhain. Kun tauti on kliinisesti diagnosoitavissa, keskushermostovaurioita on useimmiten jo olemassa, joten varhaisdiagnostiikkaa pitää kehittää.

Näiden uudella tavalla suoraan keskushermostoon vaikuttavien hoitojen kehittäminen on vaativaa ja kallista. Kun tehoa on osoitettu, hoito halutaan saada mahdollisimman nopeasti kliiniseen käyttöön. Tässä vaiheessa ei kuitenkaan tunneta pitkäaikaisia haittavaikutuksia eikä -tehoa. Kliinikoilta edellytetään erityisen huolellista haittavaikutusten ja tehon seurantaa ja raportointia, minkä vuoksi hoidot tulisi keskittää yliopistosairaaloihin, mielellään 1–2 keskukseen. ■

## KIRJALLISUUTTA

1. Chen HH, Sawamoto K, Mason RW, ym. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *J Hum Genet* 2019;64:1153–71.
2. Scarpa M, Orchard PJ, Schulz A, ym. Treatment of brain disease in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2017;122S:25–34.
3. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, ym. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 2002;4:20–6.
4. Finkel RS, Chiriboga CA, Vaijsar J, ym. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388:3017–26.
5. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy – new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis* 2020;7:1–13.
6. Bennett CF, Krainer AR, Cleveland DW. Antisense oligonucleotide therapies for neurodegenerative diseases. *Annu Rev Neurosci* 2019;42:385–406.
7. Berry JD, Cudkowicz ME, Windebank AL, ym. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, and biomarker results. *Neurology* 2019;93:e2294–305.
8. Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, ym. Targeting huntingtin expression in patients with Huntington’s disease. *N Engl J Med* 2019;380:2307–16.
9. Giugliani R, Vairo F, Kubaski F, ym. Neurological manifestations of lysosomal disorders and emerging therapies targeting the CNS. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:56–68.
10. Kestilä M, Ikonen E, Lehesjoki AL. Suomalainen tautiperintö. *Duodecim* 2010;126:2311–20.
11. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, ym. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med* 2018;378:1898–907.
12. Tardieu M, Zerah M, Gougeon ML, ym. Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial. *Lancet Neurol* 2017;16:712–20.
13. ClinicalTrials [verkko sivu]. US National Library of Medicine. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
14. Clinical Trials. Safety of CDFN by brain infusion in patients with Parkinson’s disease. Extension to HP-CD-CL-2002 clinical study. US National Library of Medicine, julkaistu verkossa 13.1.2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03775538?term=NCT03775538&draw=2&rank=1>.



**PIRJO ISOHANNI, LT, dosentti, osastonylilääkäri,**  
Uusi lastensairaala, lastenneurologian linja,  
HY ja HUS

**RISTO LAPATTO, LKT, dosentti, erikoislääkäri**  
Uusi lastensairaala, yleispediatrian linja, HY ja HUS

**TUULA LÖNNQVIST, LT, dosentti**  
Helsingin yliopisto

## SIDONNAISUUDET

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

**Risto Lapatto:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Avexis, Merck, Orphan Europe, Sanofi, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Kyowa Kirin, Merck, Sanofi, SOBI, Takeda), luottamustoimet (Lääkäriliiton professiovaliokunta, European Academy of Paediatrics, UEMS Harvinaissairauksien komitea, SSIEM advisory board, Suomen metabolisen klubin puheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (Sanofi, kliininen lääketutkimus; Orion, osakeomistus)

**Tuula Lönnqvist:** Apuraha (HUS VTR, LTS-apurahoja), luottamustoimet (Lääkäriliiton eettisen neuvottelukunnan jäsen Duodecimin edustajana, HUS eettinen toimikunta)