

## Tutkimus

# Amantadiinista paras näyttö uupuneisuuden hoidossa

Tarve uupumusta lievittäväälle lääkevalmisteelle on MS-taudin hoidossa kova. Tähän mennessä vain amantadiini on tutkijoiden asettamilla kriteereillä teholtaan merkittävällä tasolla.



Tällä palstalla kerrotaan MS-tautia ja harvinaisia neurologisia sairauksia koskevista tutkimuksista. MS-tutkimusten osalta palstaa toimittaa LL, neurologian erikoislääkäri Juhani Multanen.

Fatiikki eli uupuneisuus on eri muodoissaan yksi tavallisimmista MS-taudin oireista. Siitä kärsii arvioiden mukaan yli 80 prosenttia potilaista, ja heistä suurella osalla se on myös eniten elämänlaatuun negatiivisesti vaikuttava asia.

Uupuneisuudella tarkoitetaan henkisen ja ruumiillisen toimintatarmon puutetta, joka haittaa toimintakykyä. Kyse ei siis ole pelkästään fyysisen suorituskyvyn hiipumisesta, vaan myös henkisen kapasiteetin rajallisuudesta. Tämän ohella oire liitetään kokonaisvaltaiseen ja päivän aikana vaikeusasteeltaan vaihtelevaan yleiseen uupumukseen.

Yleisyydestään huolimatta oireen alkuperä on yhä osin epäselvä. Viime vuosina kertyneen tiedon valossa näyttää kuitenkin todennäköiseltä, että oire voisi johtua suoritusasteen ylläpitävän hermoverkon kohuttomasta kuormituksesta. Kulutus on yksinkertaisesti tarjontaa suurempaa. Ennen kuin hermoverkon kapasiteettia on mahdollista korjata hoidoin lisätä, on hoidossa tyydyttävä lääkkeettömien keinojen ohella erilaisiin oireenmukaisiin lääkevalmisteisiin ja oireistoa myötävaikuttavien syiden eliminointiin. Joskus onneksi taudinkulkuun vaikuttava hoito voi myös olla avuksi.

MS-taudin aiheuttaman uupuneisuuden oireen-

mukaisen lääkehoidon osalta tutkimustieto on kirjavaa. Kiinalaistutkijat tekivät aiheesta laajan kirjallisuuskatsauksen ja kelpuuttivat analyysiinsä mukaan kaikkiaan 11 lumekontrolloitua tutkimusta eri lääkevalmisteilla. Näistä tutkimuksista tehdyssä meta-analyysissä todettiin, että vain amantadiini oli tutkijoiden asettamilla kriteereillä teholtaan merkittävällä tasolla. Muista valmisteista tällä käyttöaiheella meilläkin jonkin verran käytetty modafiniili jäi näytöltään vaatimattomaksi.

Yksittäisissä tutkimuksissa viitteellistä tehoa osoittaneet aspiriini sekä ravintolisäksi luokiteltava l-karnitiini eivät myöskään lopulta vakuuttaneet tutkijoita. 4-aminopyridiini osoittautui niin ikään tässä analyysissä koko lailla tehottomaksi. Merkittäviä haittoja näihin tuotteisiin liittyen ei analysoiduissa tutkimuksissa havaittu.

MS-tautiin liittyvän uupuneisuuden onnistunut oireenmukainen lääkehoito on kokemusperäisesti joskus varsin haastavaa, eikä tutkimustieto toistaiseksi juurikaan tilannetta auta. Yhä kehittyvien MS-taudin kulkuun vaikuttavien hoitojen apu tässä suhteessa jää nähtäväksi, mutta sillä aikaa tarve paremmalle tältä yleiseltä MS-oireelta lievittäväälle lääkevalmisteelle on ilmeinen. ●



Uupuneisuudesta kärsii arvioiden mukaan yli 80 prosenttia MS-tautia sairastavista.

- Amantadiini on aikanaan influenssaviruksen estoon ja hoitoon kehitetty lääke. MS-taudin aiheuttamaan uupuneisuuteen valmistetta on käytetty 1990-luvulta lähtien.
- Modafiniili on piristeeksi luokiteltava lääke, jota käytetään ensisijaisesti narkolepsian oireenmukaisena hoitona. Tuotteesta on yksittäisiä tutkimushavaintoja myös MS-taudin aiheuttaman uupumuksen hoidossa.
- L-karnitiini on aminohappo, jonka on ajateltu auttavan solujen energia-aineenvaihdunnassa. Kyse ei ole lääkevalmisteesta, vaan tuote luokitellaan ravintolisäksi. Vuonna 2012 julkaistu Cochrane-työryhmän katsaus ei löytänyt näyttöä L-karnitiinin hyödyistä MS-taudin aiheuttamaan uupuneisuuteen.
- Aspiriini on kipulääkkeeksi luokiteltava valmiste, joka pieninä annoksina suojaa myös valtimosairauksiin liittyvältä tukosriskiltä verihutaleiden kautta välittyvällä mekanismilla. Perustutkimustasolla on saatu viitteitä, että aspiriini voisi toimia keskushermoston korjaavien mekanismien tukena MS-taudissa. Apua myös uupuneisuuden oireenmukaisessa hoidossa on kuvattu.
- 4-aminopyridiini on hermosolukalvojen kaliumkanavia salpaava lääke ja fampridiinin vaikuttava aine. Sen on osoitettu vaikuttavan suotuisasti kävelykykyyn osalla MS-potilaista.

## Ruotsalaistutkimus yhdistää nuoruuden päävammat lisääntyneeseen MS-taudin ilmaantumisriskiin

**P**ään vammojen yhteydestä MS-tautiin on julkaistu vuosien varrella lukuisia tasoltaan vaihtelevia tutkimuksia. Ja onpa aiheesta väiteltä aikanaan oikeudessakin vuosituhatien alkupuolella Iso-Britanniassa. Tuolloin oikeus päätti, että työtilanteessa sattuneen onnettomuuden jälkeen viiveellä ilmaantunut MS-tauti ei ollut suoraa seurausta onnettomuuteen liittyneestä pään vammasta.

Tähän vuoteen mennessä laajin aiheita selvittänyt työ julkaistiin *Journal of Neurological Sciences* -lehdessä vuonna 2014. Tuolloin kanadalaistutkijat penkoivat kaikkiaan reilut 1300 tutkimusta ja kelpuuttivat niistä 40 lopulliseen meta-analyysiin, jossa selvitettiin MS-tautiin sairastuneiden aiempaa fyysistä vammahistoriaa.

Hyvätasoisiksi tulkituissa tapaus-verokki -tutkimuksissa todettiin tilastollisesti merkittävä yhteys sekä lapsuus- ja nuoruusajan fyysisten vammojen että myös yli 20-vuotiaana tulleiden pään vammojen ja MS-taudin myöhemmän ilmaantumisriskin välillä. Sen sijaan neljässä laajassa väestötutkimuksessa yhteys aiemman vammahistorian ja MS-taudin kesken jäi puuttumaan.

Tuore, tänä vuonna julkaistu ruotsalaisjulkaisu on

lajissaan kattavin ja tähän asti merkittävin. Tutkimuksen tiedot saatiin Ruotsin kansallisesta potilas- ja MS-rekisteristä. Mukaan otettiin kaikki vuoden 1964 jälkeen syntyneet ja vuoteen 2012 mennessä MS-diagnoosin saaneet potilaat. Näille 7 292 MS-potilaalle haettiin kullekin kymmenen iän, sukupuolen, asuinpaikan ja muun terveyden osalta vakioitua verrokkaa.

Tutkijat totesivat, että yhdentoista ja kahdenkymmenen ikävuoden välillä yksikin aivotärähdystasoinen pään vamma lisäsi hieman myöhemmän MS-taudin ilmaantumisriskiä. Jos pään vamma oli toistunut tässä ikäryhmässä vähintään kerran, nousi riski jo yli kaksinkertaiseksi. Sen sijaan lapsuusiässä kymmeneen ikävuoteen mennessä tulleet aivotärähdykset eivät yhdistyneet kohonneeseen MS-taudin ilmaantuvuuteen. Myöskään muut vammat (luunmurtumat) sen paremmin lapsuus- kuin nuoruusiässä eivät lisänneet myöhempää MS-riskiä.

Miten toistuvat pään vammat nuoruusiässä voisivat johtaa immunologisella mekanismilla syntyvään keskushermostosairauteen? Siihen tämänkaltaisen epidemiologinen tutkimus ei anna vastausta. Tutkimuksen löydökset olisi kuitenkin syytä huomioida etenkin nuorten harrastamisessa kontaktiurheilulajeissa. ●



SHUTTERSTOCK

Pään vammojen mahdollinen yhteys keskushermostosairauksiin olisi hyvä huomioida esimerkiksi nuorten harrastamisessa kontaktiurheilulajeissa.

## Kladribiinin teho erittäin aktiivisen MS-taudin hoidossa vaikuttaa lupaavalta

**E**uroopan komissio on myöntänyt elokuun lopussa myyntiluvan kladribiinille erittäin aktiivisen aaltomaisen MS-taudin hoitoon. Kladribiini on solusalpaaja-luokkaan kuuluva tablettimuotoinen valmiste, jolla on varsin mielenkiintoisia ominaisuuksia.

Ensinnäkin kyse on esilääkkeestä, joka vaatii solunsäisen aktivaation, jotta toivottu vaikutus ilmaantuu. Tämän seurauksena nähdään MS-taudin tulehdusajureina tunnettujen B- ja T-lymfosyyttisolujen spesifi ja väliaikainen väheneminen. Toiseksi valmiste annostellaan lyhytkestoisina hoitajaksoina.

Myyntilupaan johtivat useat eri tutkimukset, joissa valmisteiden teho ja turvallisuus on varmistettu. Näistä tärkein oli yli 1300 potilaan lumekontrolloitu kaksoissokko-tutkimus (CLARITY), jossa kladribiini annosteltiin yhteensä 3,5 mg/kg jaettuna kahteen vuoden välein toistettuun hoitajaksoon. Hoitajakso toteutettiin puolestaan kahtena viiden vuorokauden kuurina kuukauden välein toistaen. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrä väheni 58 prosenttia lumevalmisteeseen nähden ja myös sairauden etenevän haitan todennäköisyys pieneni tilastollisesti merkittävästi aktiivilääkkeen myötä. Aktiivisten MS-plakkien ilmaantuminen aivojen magneettikuviin oli kladribiini-ryhmässä myös erittäin merkittävästi vähäisempää kuin lumeryhmässä. Äskettäin julkaistut neljän vuoden seurantatulokset osoittivat, että vaikka uusia hoitajaksoja ei annettu, valtaosa potilaista välttyi uusilta

pahenemisvaiheilta.

Tyypillinen hoitoon liittyvä haittavaikutus on lymfosyyttisolujen määrän lasku hoitajakson seurauksena, mutta nämä korjaantuivat turvalliselle tasolle ajan myötä käytännössä kaikilla alkuperäistutkimuksessa kladribiinia saaneilla. Infektioherkkyys lisääntyi myös lääkähoidon myötä jonkin verran etenkin herpesvirusten aiheuttamien tautien osalta. Kasvaimia todettiin kahden vuoden aikana kuudella kaikkiaan 430 potilaasta, jotka saivat edellä mainittua kladribiiniannosta. Kasvaimista kolme osoittautui pahanlaatuisiksi. Nämä havainnot suhteessa lumeryhmään herättivät alkuun huolta, mutta myöhemmät tiedot turvallisuudesta ovat olleet rauhoittavia. Lisäksi alkuperäistutkimuksen havainnot väärin todennäköisesti lumeryhmän odotettua vähäisemmät kasvaintapaukset.

Kladribiini on osoittanut tehonsa myös ensimmäisen MS-tautiin viittaavan oirejakson (KEO, kliinisesti eriytynyt oireyhtymä) jälkeisen uuden pahenemisvaiheen estossa. Lumevalmisteeseen nähden tämän tapahtuman todennäköisyys väheni kahden vuoden seurannassa 67 prosentilla.

Mielenkiintoinen on myös MSBase-potilasrekisteristä tehty tuore vertailututkimus. Tässä tilastollisin menetelmin samanarvoistetussa potilasjoukossa verrattiin eri taudinkulkuun vaikuttavien hoitojen tehoa kliinisin mittarein keskenään. Tehdyssä analyysissä kladribiini oli yhtä tehokas kuin fingolimodi sekä pahenemisvaiheiden että sairauden etenevän haitan eston suhteen. Vertailun arvoa tosin heikentää kladribiinilla hoidettujen potilaiden pieni lukumäärä.

Kladribiini on tervetullut lisä aktiivisen MS-taudin hoitoon. Hoito on potilaalle varsin yksinkertainen toteuttaa, eikä hoidon seurannan taakkakaan ole kovin merkittävä. Myös siedettävyyden suhteessa todettuun tehoon vaikuttaa lupaavalta. Valmiste saapuneen apteekkeihin lähikuukausien aikana, mutta meillä laajamittaisemman käytön mahdollistavaa Kela-korvattavuutta jouduttaneen odottamaan vielä hyvän matkaa ensi vuoden puolelle. ●

Lähteet tarvittaessa Avaimen toimitukselta.

”Vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrä väheni 58 prosenttia lumevalmisteeseen nähden.”

# Tutkimuksessa löytyi uusia mutaatioita mitokondriotautien taustalla

Nykyään yhä suurempi osuus perinnöllistä mitokondriotautia sairastavista henkilöistä saa geneettisen diagnoosin, mikä mahdollistaa kohdennetumman hoidon ja perinnöllisyysneuvonnan.

Teksti LAURA KYTÖVUORI

Tutkin tuoreessa väitöskirjatyössäni geneettisiä syitä ja riskitekijöitä, jotka ovat mitokondriotaudeissa yleisesti esiintyvien oireiden taustalla. Mitokondriot ovat soluelimiä, joiden tärkein tehtävä on energiantuotanto. Mitokondrioilla on keskeinen rooli solujen toiminnan kannalta, joten niiden toimintahäiriöt johtavat kirjajaan joukkoon erilaisia sairauksia.

Mitokondrioiden toimintaan vaikuttaa suorasti tai epäsuorasti valtava määrä geenejä. Näistä geeneistä suurin osa sijaitsee tuman DNA:ssa, mutta mitokondrioilla on myös oma 37 geeniä sisältävä DNA:nsa, jota kutsutaan mtDNA:ksi. Näin ollen mitokondriotauteja aiheuttava geenimutaatio voi sijaita kummasa DNA:ssa tahansa. Jos mutaatio on mtDNA:ssa, se periytyy ainoastaan äidin kautta, koska lapset saavat mitokondrionsa äidiltä.

Mitokondriotaudit oireilevat lievimmillään esimerkiksi kuulonalenemana, eivätkä tällöin vaikuta elinajonodotteeseen. Vakavimmillaan taudit johtavat kuolemaan jo varhaisessa vaiheessa kehitystä. Tyypillisimmillään taudit aiheuttavat oireita niissä kudoksissa, joiden energiantarve on suurin. Tällaisia kudoksia ovat esimerkiksi lihas- ja hermokudos. Yleisiä oireita mitokondriotaudeissa ovat muun muassa ataksia, kuulonalenema ja lihasheikkous. Suomessa tavallisim-

pia mitokondriotauteja aiheuttavia mutaatioita ovat mtDNA:n MELAS, valtamutaatio, joka johtaa lievimmillään diabeteksen ja kuulonaleneman yhdistelmään ja vakavimmillaan vaikeaan aivo-lihassairauteen sekä POLG-geenin mutaatiot, jotka aiheuttavat muun muassa mitokondriaalista ataksiaa. Wolframin syndrooma on erittäin harvinainen perinnöllinen hermoston rappeumasairaus, joka muistuttaa suurelta osin mitokondriaalista syndroomaa. Viimeaikaisissa tutkimuksissa maailmalla onkin saatu viitteitä siitä, että tautiin liittyy mitokondrioiden toimintahäiriö. Pääasiallisina oireina potilailla on nuoruusiällä alkanut diabetes ja näköhermosurkastuma. Usein potilailla on myös kuulonalenema, erilaisia hermoston poikkeavuuksia sekä psyykkisiä oireita. Wolframin syndrooma aiheutuu yleensä WFS1-geenin peittyvästi periytyvistä haitallisista mutaatioista, joita tunnetaan jo useita kymmeniä. Mutaatioiden kantajilla on havaittu suurempi riski sairastua diabetekseen ja kuulonalenemaan sekä psykiatrista sairaalahoitoa vaativiin mielenterveysongelmiin. Suomesta ei ole vielä kuvattu yhtään potilasta, jolla olisi Wolframin syndrooma.

Tutkin väitöstyössäni muun muassa mtDNA:n mutaatioita ataksiapotilailla. Tutkimuksessa löytyikin suomalaisesta perheestä aiemmin kuvaamaton mutaatio kahden geenin, MT-ATP6:n ja MT-ATP8:n, pääl-

*”Valtamutaatioiden etsimisen sijaan mtDNA kannattaa aina tutkia läpikotaisin, mikäli herää epäily sen osallisuudesta taudin synnyssä.”*



Laura Kytövuori

lekkäin olevalta alueelta. Näiden geenien tuottamat proteiinit ovat osa mitokondriaalista ATPaasi-entsyymiä, jonka tehtävä on tuottaa runsasenergistä adensiinitrifosfaattia, ATP:tä. Mutaatio aiheutti muutoksen molemmissa geenituotteissa. Perheen potilaiden oirekuva oli harvinainen ataksian ja hypergonadotropiisen hypogonadismien yhdistelmä. Potilailla oli lisäksi muita mitokondriotaudeille tyypillisiä oireita, kuten kuulonalenema ja diabetes. Löytyneen mutaation vaikutusta tutkittiin myös potilassoluissa, joissa havaittiin mutaation aiheuttavan energia-aineenvaihdunnan häiriön virheellisesti rakennetun ATPaasi-entsyymin vuoksi. Mitokondriaalisen DNA:n kaksi tunnetuinta ataksiaa aiheuttavaa mutaatiota sijaitsevat MT-ATP6-geenin alueella. Kyseiset mutaatiot aiheuttavat yleisimmin NARP-syndroomaa. NARP-syndroomassa oireina ovat neuropatian ja ataksian lisäksi silmänpohjarappeuma ja näitä tautitapauksia on kuvattu myös Suomessa.

Väitöstutkimuksen löydösten pohjalta voidaan todeta, että valtamutaatioiden etsimisen sijaan mtDNA kannattaa aina tutkia läpikotaisin, mikäli herää epäily sen osallisuudesta taudin synnyssä.

Tutkin väitöstyössäni myös WFS1-geeniä potilailla, joilla oli diabetes, kuulonalenema ja näköhermos-

urkastuma. Tutkimuksessa löydettiin harvinaisia haitallisia ja mahdollisesti haitallisia mutaatioita WFS1-geenistä. Tulokset viittaavat vahvasti siihen, että myös Suomessa on potilaita, joilla on Wolframin syndrooma, mutta taudin erittäin harvinaisen luonteen vuoksi tapauksia ei ole osattu tunnistaa terveydenhuollossa.

Ikäkuulo taas on aikuisiällä alkaneista kuulonalenemista yleisin. Ikäkuulo on monimutkainen kokonaisuus, jonka syntyyn vaikuttavat perintötekijöiden lisäksi muut riskitekijät, kuten meluallistus ja erilaiset korvasairaudet.

Yllättäen tutkimuksessa havaittiin, että WFS1-geenin mutaatiot voivat myös aiheuttaa ikäkuuloa tai altistaa sen kehittymiselle. Tutkimuksen tulokset lisäivät WFS1-geenin toimintahäiriöihin liitettyjen oirekuvien määrää sekä nostavat esiin epäilyn, että myös suomalaisessa populaatiossa on tautitapauksia, jotka odottavat geneettistä diagnoosia.

Nykyään teknologian huikkeen kehityksen myötä yhä suurempi osuus perinnöllistä mitokondriotautia sairastavista henkilöistä saa geneettisen diagnoosin, mikä mahdollistaa kohdennetumman hoidon ja perinnöllisyysneuvonnan. ●