VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Sini Laakso, Aki Hietaharju ja Laura Airas

Neuroimmunologian kehittyvät hoidot

Neuroimmunologisten sairauksien, kuten MS-taudin, myasthenia graviksen, neuromyelitis optica -kirjon sairauksien ja autoimmuunienkefaliittien hoitoon on avautunut merkittäviä uusia mahdollisuuksia. Nämä hyödyntävät paitsi aivan uusia lääkehoidon vaikutuskohteita, myös soveltavat uudella tavalla olemassa olevia, ennen kaikkea hematologisiin sairauksiin kehitettyjä hoitoja. Tässä katsauksessa käsittelemme sekä jo neuroimmunologiassa käyttöön otettuja hoitoja että lupaavia tulevaisuuden hoitomuotoja, joiden osalta kliiniset tutkimukset ovat vielä kesken.

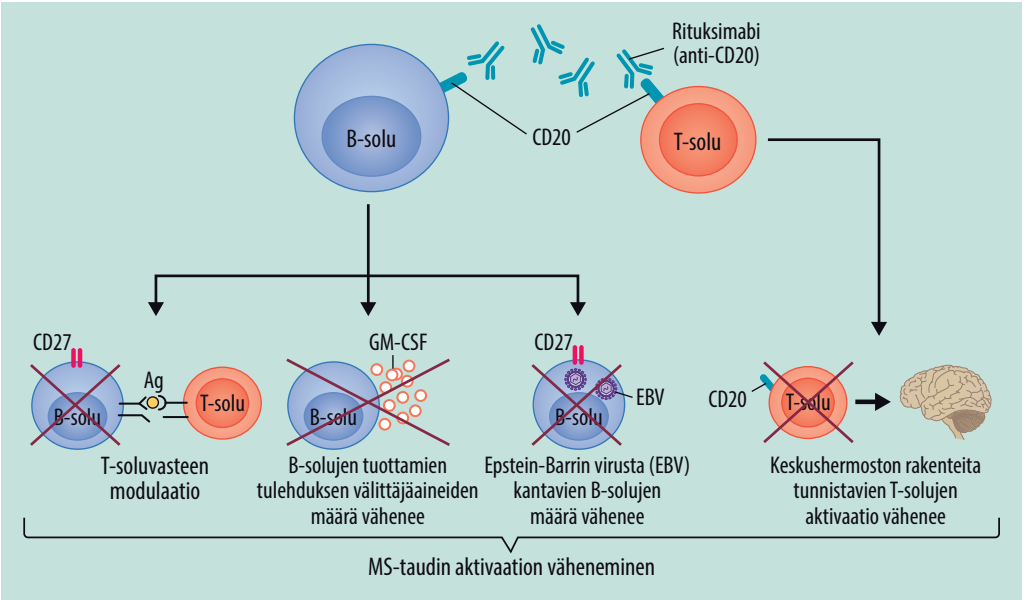
Neuroimmunologisten sairauksien hoidossa on yleisesti käytetty sekä T- että B-lymfosyytteihin laajasti vaikuttavia immunologisia hoitoja, koska tarkemmin tautimekanismeihin kohdistuvat lääkkeet puuttuvat. Toisaalta hoitostrategiana on suosittu eskalaatiomallia, jossa tautiaktiivisuutta seuraten siirrytään tarvittaessa asteittain tehokkaampiin, pääosin biologisiin lääkkeisiin. Kertyvä tutkimusnäyttö varhaisen tehokkaan hoidon merkityksestä ennusteelle ennen kaikkea MS-taudissa, mutta myös esimerkiksi autoimmuunienkefaliitissa, on muuttamassa tätä asetelmaa (1,2). Samalla vain osaan immuunivastetta kohdistuvia ja tätä kautta paremman siedettävyysprofiilin omaavia hoitoja kehitetään kiihtyvää vauhtia, ja niitä opitaan antamaan tehokkaalla mutta turvallisella tavalla.

CD20-monoklonaaliset vasta-aineet

MS-tauti. B-soluja poistavien CD20-monoklonaalisten vasta-aineiden, kuten ofatumumabin, okrelitsumabin ja rituksimabin, hyvä teho aaltomaisen MS-taudin hoidossa on tullut esiin viimeisten 15 vuoden aikana (3,4). Muihin tehokkaisiin hoitoihin, kuten lymfosyyttien pääsyä keskushermostoon estävään natalitsumabiin, nähden rituksimabilla aloittaneilla potilailla on havaittu suurempi todennäköisyys jatkaa pitkäkestoisesti samalla lääkityksellä (5). Toisaalta yli viiden vuoden säännöllisessä hoidossa on nähty, että ainakin infuusiomuotoisiin CD20-monoklonaalisiin vasta-aineisiin liittyy noin kaksinkertainen ja ikäriippuvainen sairaalahoitoa vaativan infektion riski beetainterferonilääkitykseen verrattuna ja noin 10 %:n riski hypogammaglobulinemian kehittymiselle (6,7). Injektiomuotoisen ofatumumabin osalta pitkän aikavälin seurantatietoa ei ole vielä riittävästi saatavilla.

Infuusiomuotoisten CD20-monoklonaalisten vasta-aineiden infuusiovälin pidentämistä on tutkittu systemaattisesti erityisesti Ruotsissa, jossa yli 700 rituksimabihoitoa saavan potilaan aineistossa vähintään kaksi puolivuosittaista annoskertaa saaneiden potilaiden riski pahenemisvaiheeseen ei kohonnut merkitsevästi, kun annosväliä pidennettiin yli vuoden pituiseksi (8). Veren B-solujen pitoisuus elpyi pidennetyssä infuusiovälissä vaihtelevalla nopeudella, ilman korrelaatiota relapsiriskiin. Tämä osoittaa induktiovaikutusta ja mahdollistaa pidemmän aikavälin turvallisuusprofiilin kohentamista vuosikymmenienkin kestoisia hoitoja suunniteltaessa. Rituksimabin vaikutusmekanismia esitellään **KUVASSA 1**. Epstein–Barrin virusinfektio on MS-taudin tärkein riskitekijä (32-kertainen riski aikuisiällä infektion saaneilla), ja niinpä on ajateltu, että tätä virusta kantavien B-solujen poistaminen elimistöstä

Duodecim 2025;141:75–83



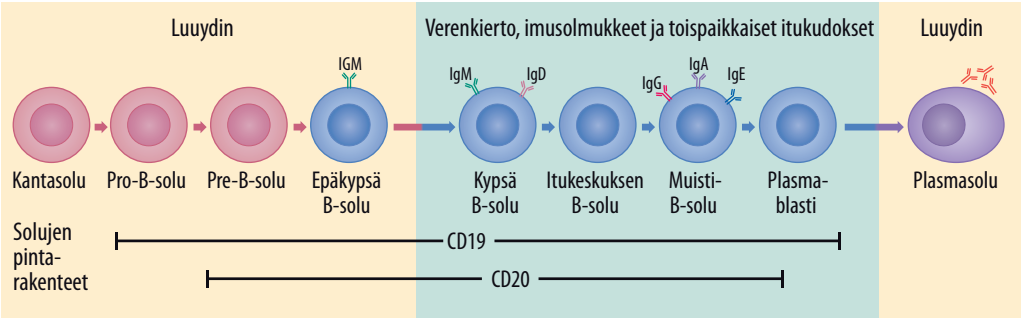
KUVA 1. CD20-monoklonaalisen vasta-aineen, tässä rituksimabin, oletetut vaikutusmekanismit MS-taudin hoidossa. Rituksimabi poistaa CD20-positiivisia B-soluja sekä pienempää CD20-positiivisten T-solujen alaryhmää verenkierrosta. Tämä tapahtuu paitsi soluvälitteisellä hajotuksella, esimerkiksi NK-solujen tunnistaessa vasta-aineiden sitoutumisen B-solujen pintaan, myös komplementin aktivoitumisen takia. Tämän seurauksena vähenevät keskushermoston rakenteita tunnistavien T-solujen aktivaatio, B-solujen tuottamien tulehduksen välittäjäaineiden määrä ja Epstein–Barrin virusta kantavien B-solujen määrä (10).

voisi olla myös tehon taustalla ja selittää mahdollisesti myös induktiovaikutusta (9,10).

Myasthenia graviksen (MG) hoidossa rituksimabin on arveltu sopivan refraktaarisen vaiheen hoitovaihtoehdoksi asetyylikoliinireseptorivasta-ainepositiivisessa (AchRAb+) yleistyneessä tautimuodossa. MuSK (poikkijuovaisille lihaksille spesifinen reseptorityrosiinikinaasi) -vasta-ainevälitteisessä tautimuodossa rituksimabin suuri teho, tavallisesti vaikeampi oirekuva sekä tymektomian tehottomuus ovat puoltaneet sen käyttöä jo varhaisessa vaiheessa (11). Ruotsalainen havainnoiva tutkimus osoitti, että AchRAb+-yleistyneessä MG:ssä rituksimabin teho on parempi, kun se aloitetaan vuoden aikana diagnoosista myöhäisemmän ajankohdan sijaan (12).

RINOMAX oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu kolmannen vaiheen tutkimus (13), jossa tutkittiin kohtalaisen oireisia (kvantitatiivinen oireisuuspisteytys QMG vähintään 6) yli 50 vuoden iässä alkanutta yleistynyttä AchRAb+-tautimuotoa sairastavia potilaita (13). Heidät rekrytoitiin vuoden sisällä oireiden alusta saamaan joko yhden 500 mg:n infuusion rituksimabia (25 potilasta) tai lumeinfuusion (22 potilasta) tavanomaisen hoidon ohessa (prednisoloni korkeintaan 10 mg vuorokaudessa ja steroidia säästävät immunosuppressantit olivat sallittuja). Ensisijainen päätemuuttuja oli osuus potilaista, joilla ei tutkimuksen ensimmäisen kahdeksan viikon jälkeen ollut tarvetta pahenemisvaiheen sairaalahoidoille, oireisuus oli lievää (kvantitatiivinen oireisuuspisteytys QMG korkeintaan 4) eikä prednisolonin päivittäinen annos noussut yli 10 mg:aan vuorokaudessa. Tämän saavutti 16 viikon kuluttua 71 % rituksimabiryhmässä ja 29 % lumeryhmässä, ja teho säilyi ainakin 48 viikkoa. Tutkimusta on kritisoitu siitä, että lumeryhmässä potilaat olivat nuorempia kuin rituksimabiryhmässä (keski-ikä 58 vuotta vs 67 vuotta), tosin vanhempi ikä on vaikeiden pahenemisvaiheiden riskitekijä MG:ssa (14).

Koska myasteenisen kriisin ilmaantuvuus on suurin sairauden kahden ensimmäisen vuoden aikana, näyttäisi varhaiselle hoidon tehostamiselle olevan tarvetta (14). HUS:ssa hoitokäy-



KUVA 2. B-solujen pintarakenteet monoklonaalisten vasta-aineiden kohteina. B-lymfosyyttien kehitysasteet kantavat tiettyjä pintarakenteita, joilla niitä voidaan tunnistaa ja näihin kohdistuvilla vasta-aineilla myös kohdennetusti tuhota. CD20-monoklonaaliset vasta-aineet poistavat siten pääosin muisti-B-soluja mutta myös epäkypsiä uusia B-soluja. CD19-pintarakennetta tunnistavat monoklonaaliset vasta-aineet poistavat näiden lisäksi laajemmin B-solujen esiasteita luuytimessä mutta myös plasmablasteja (20).

täntöihin on omaksuttu pohjoismainen hoitosuositus, jonka mukaisesti rituksimabin aloituksen tarvetta on syytä harkita vuoden sisällä diagnoosista huomioiden potilaan oireisuus, ikä ja muut sairaudet (15).

Neuromyelitis optica -kirjon sairaudessa (NMOSD) rituksimabi on noussut hoitosuosituksissa muiden monoklonaalisten vasta-aineiden kanssa ensi linjan hoidoksi, ja sen teho on osoitettu atsatiopriinia ja mykofenolaattia paremmaksi (16,17). Japanissa rituksimabilla on virallinen käyttöaihe NMOSD:n hoitoon. Sen myöntämiseen riitti 38 glukokortikoidihoidossa olleen potilaan tutkimus, jossa neljän viikon induktiohoidon jälkeen 1 000 mg rituksimabi-infuusioita puolen vuoden välein saaneita potilaita verrattiin lumeinfuusioita saaneisiin 72 viikon seuranta-ajalla, jonka aikana steroidiannosta asteittain vähennettiin (18). Rituksimabiryhmässä pahenemisvaiheita ei todettu lainkaan, lumeryhmässä niitä oli seitsemän (37 %). Meta-analyysissa arvioitiin rituksimabin pienentävän vuosittaista relapsien (ARR) määrää NMOSD:ssa keskimäärin 0,79 (95 %:n LV -1,08– -0,49) (19).

CD19-monoklonaaliset vasta-aineet

Vasta-ainevälitteisissä sairauksissa, joissa autovasta-aine itsessään aiheuttaa oireita, hoidon kohdentaminen muisti-B-solujen lisäksi vasta-aineita tuottaviin plasmasoluihin niiden pintarakenteita hyödyntäen voisi tuoda lisähyötyä (**KUVA 2**) (20). CD19-monoklonaalisella vasta-aineella inebilitsumabilla on osoitettu hyvä teho NMOSD:n pahenemisvaiheiden estoon lumeeseen verrattuna, mutta tutkimusta CD20-monoklonaalisiin vasta-aineisiin suoraan verraten ei ole tehty (21). Neljän vuoden seurantatutkimuksessa infektioita nähtiin paljon, 71/100 potilasvuotta, ja vakavia haittoja esiintyi seitsemällä 75 potilaasta (9 %) (22).

Interleukiini 6 -reseptorin estäjät

Interleukiini 6 (IL-6) on keskeinen akuutin vaiheen sytokiini, jonka reseptoreita esiintyy varsinkin lymfosyyttien, makrofagien ja maksasolujen pinnalla. Dendriittisolut esittelevät IL-6:ta reseptoriinsa sitoutuneena T-soluille. IL-6-reseptoria on myös liukoisena verenkierrossa, mikä mahdollistaa muiden solutyyppien aktivoimista (23). Tosilitsumabi on IL-6-reseptorin monoklonaalinen vasta-aine, joka vaikuttaa näihin kaikkiin kolmeen IL-6-signaloinnin mekanismiin. Tosilitsumabin lisääminen NMDAR-enkefaliitin hoitoon glukokortikoidin, immunoglobuliinien, rituksimabin ja teratooman etsinnän oheen näyttää parantavan ennustetta (24). Munasarjateratoomaa esiintyy NMDAR-enkefalopatiapotilailla noin 40 %:ssa tapauksista (24).

Kuumeisen infektion jälkeisen hallitsemattoman status epilepticuksen (FIRES) hoidossa tosilitsumabi on toisen linjan hoito, jota tulisi harkita jo viikon kuluttua sairauden puhkeamisesta (25). Tosilitsumabilla on osoitettu atsatiopriiniin verrattuna parempi teho NMOSD:n

Ydinasiat

- Rituksimabi on edelleen neuroimmunologian perustyökalu, mutta pitkäaikaiskäytössä lääkkeen annosvälejä tulee pidentää.
- Vasta-ainevälitteisissä neuroimmunologian sairauksissa, kuten myasthenia graviksessa, NMOSD:ssa ja autoimmuunienkefaliitissa, on tullut useita uusilla vaikutusmekanismeilla toimivia lääkkeitä käyttöön.
- CAR-T-solu-teknologian hyödyntäminen neuroimmunologiassa, silloin kun autoimmuunireaktion kohderakenne on tunnettu (CAAR-T), saattaa olla läpimurto parantavan hoitomuodon etsinnässä.
- Etenevän MS-taudin tehokasta hoitoa joudutaan edelleen odottamaan.

pahenemisvaiheiden estossa ja hyvä teho ja erittäin suotuisa turvallisuusprofiili MOG-vasta-aineeseen liittyvässä sairaudessa (MOGAD) (26,27). Tosilitsumabia pitkävaikutteisempi IL6-reseptorin estäjä satralitsumabi pienensi NMOSD:n pahenemisvaiheen riskiä lumeeseen verrattuna noin kahden vuoden seurannassa, kun tämä tuotiin aiemman vakaan immunosuppressiivisen hoidon oheen (riskisuhde 0,38; 95 %:n LV 0,16–0,88) (28). IL6-reseptorin estäjät estävät myös CRP-pitoisuuden suurenemista ja kuumeen nousua, vaikka potilaalla olisi merkittävä bakteeri-infektio, jolle nämä lääkkeet altistavat.

FcRn-estäjät

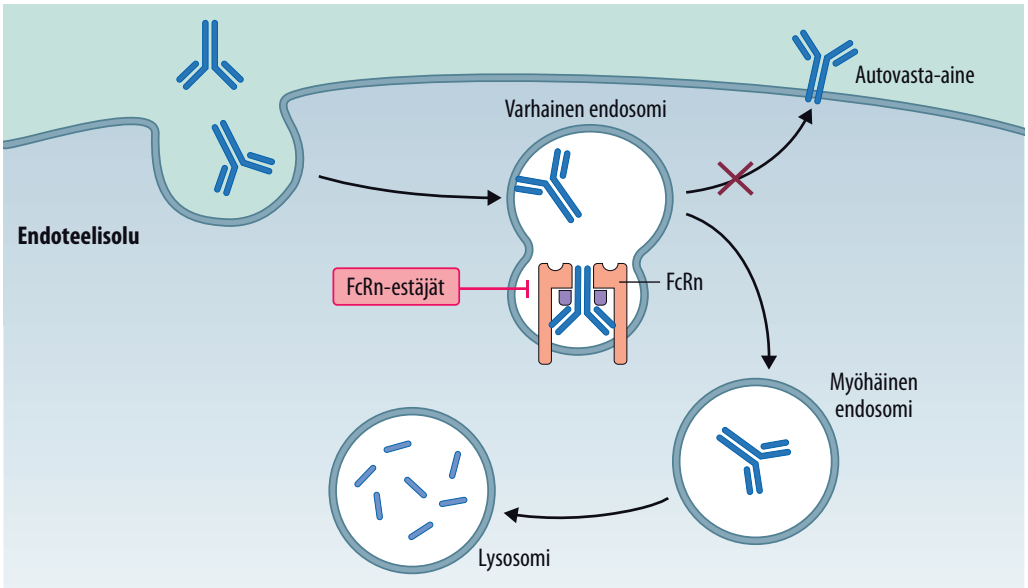
Vasta-aineiden tuottaminen taudinaiheuttajia vastaan vie elimistön voimavaroja, ja niinpä näiden eliniän pidentämiseen on kehossa aktiivinen mekanismi, jossa keskeinen on neonataalinen Fc- reseptori (FcRn). FcRn-estäjien lääkeryhmä sitoutuu tähän reseptoriin ja estää sen toiminnan, ja siten ne auttavat vasta-aineiden hajotusta ja lyhentävät niiden puoliintumisaikaa verenkierrossa (**KUVA 3**) (29). Vasta-ainevälitteisissä autoimmuunisairauksissa tällä niin sanotulla lääkkeellisellä plasmanvaihdolla saavutetaan terapeuttista hyötyä.

AchRAb+ yleistyneessä MG:ssa efgartigimodi alfan tehoa ja turvallisuutta selvitettiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (ADAPT), jossa potilaita satunnaistettiin saamaan joko efgartigimodia 10 mg/kg kerran viikossa neljän viikon sykleinä tai lumeinfuusioita. Potilaat jatkoivat aiempaa oireenmukaista lääkitystä, ja glukokortikoidit ja niitä säästävät immunosuppressantit olivat sallittuja tutkimuksen ajan, kunhan potilaan kliininen tilanne oli vakaa tutkimusta aloitettaessa ja MG-ADL pisteitä oli vähintään 5 (30). Ensisijainen päätemuuttuja, MG-ADL-pisteiden vähenemä vähintään kaksi pistettä yli neljän viikon ajan, saavutettiin 68 %:lla efgartigimodi alfa- ja 30 %:lla lumeryhmässä. Vakavien haittatapahtumien määrässä ei esiintynyt ryhmien välillä eroa, mutta ylähengitystie -ja virtsatieinfektioita todettiin efgartigimodi alfa -ryhmässä noin kaksinkertainen määrä (11 % vs 5 % ja 10 % vs 5 % potilaista, vastaavasti). Potilaat olivat sairastaneet myastheniaa noin yhdeksän vuotta ennen tutkimusta. FcRn-estäjien tehoa ja turvallisuutta muissakin vasta-ainevälitteisissä sairauksissa, kuten kroonisessa demyelinoivassa polyneuropatiassa (CIDP) tutkitaan parhaillaan.

Rotsanoliksitsumabi on toinen Euroopan lääkeviraston hyväksynnän saanut FcRn-estäjä refraktaarisen yleistyneen MG:n hoitoon, vastaavan kaltaisin teho- ja turvallisuusnäytöin, ja muitakin lienee kohta arvioitavana (31–33). Keskeisin tämän lääkeryhmän käyttöä rajoittava tekijä on erittäin kallis hinta, jonka palveluvalikoimaneuvosto arvioi efgartigimodin osalta olevan julkisin tukkumyyntihinnoin noin 280 000 euroa/vuosi potilasta kohti, ja se teki kielteisen päätöksen sen käytöstä. Innovatiivisuudestaan huolimatta lääkeryhmän aikaansaaman vasteen tilapäisyys ja siten tarve toistuvalle annolle on ilmeinen haaste kustannus-hyötysuhteelle.

Komplementin estäjät

Komplementtikaskadin loppuvaiheen C5-proteiinin pilkkomista C5b-alamuotoon, joka ajaa vasta-aineiden merkitsemien kohdesolujen



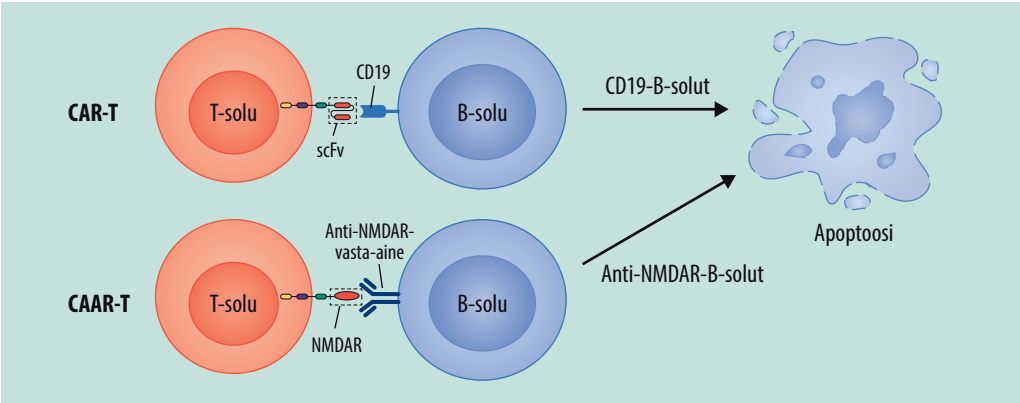
KUVA 3. FcRn-estäjien toimintamekanismi. Solunulkoisia proteiineja poimitaan solunsisäisiin endosomeihin ja hajotetaan näistä muodostuvissa lysosomeissa. IgG-luokan vasta-aineita suojelee kehossa tältä hajotusprosessilta neonataalinen Fc-reseptori (FcRn), joka sitoo vasta-aineita endosomin solukalvolle, jossa ne kulkeutuvat luonnollisen endosomien kierron mukana takaisin solunulkoiseen tilaan ja lopulta verenkiertoon. FcRn-estäjien lääkeryhmä sitoutuu tähän reseptoriin estäen sen toiminnan ja siten auttaa vasta-aineiden hajotusta ja lyhentää niiden puoliintumisaikaa verenkierrossa (29).

hajottamista, voidaan estää nyt jo useammalla eri lääkemolekyylillä. Ekulitsumabin tulokset NMOSD:ssä pahenemisvaiheiden eston suhteen olivat selvän myönteiset lumeeseen verrattuna (34). Koska toimintakyvyssä ei kuitenkaan nähty merkitsevää eroa eikä vertailua muihin hoitoihin ole tehty, Palveluvalikoimaneuvosto otti kielteisen kannan tämän kalliin lääkkeen käyttöön NMOSD:n hoidossa. Yleistyneen MG:n hoidossa ekulitsumabin tulokset ensisijaisen päätemuuttujan (MG-ADL) suhteen jäivät saavuttamatta, mutta sen jälkeen ihonalaisesti annettava tsilukoplaani ja pitkävaikutteinen infuusiomuotoinen ravulitsumabi tuottivat keskimäärin noin kahden MG-ADL-pisteen vähenemän lumeeseen verrattuna (35–37). Kustannusvaikuttavuus on edelleen tämän lääkeryhmän haasteena neuroimmunologian osalta. Meningokokkirokote tarvitaan ennen komplementin estäjien aloitusta.

CAR-T-soluhoito

Kimeerisen antigeenireseptorin omaavien T-solujen (CAR-T-solut) tuottaminen lymfooman ja leukemian hoidoksi sai Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksynnän vuonna 2017. Menetelmä perustuu potilaan valkosolujen keräämiseen ja T-solujen geneettiseen räätälöintiin virusvektorilla niin, että solut rakentavat pinnalleen CD19-pintarakenteeseen sitoutuvan osan ja tämän tunnistuksen myötä T-solun sisäisesti aktivoivan osan. Kun nämä solut siirretään potilaaseen solunsalpaajilla toteutettavan esihoidon jälkeen, mahdollistuu CAR-T-solujen monistuminen ja CD19-pintarakennetta ilmentävien syöpäsolujen tehokas tuho (38).

Hoito on tuottanut erinomaisia tuloksia muuhun hoitoon reagoimattomissa syöpätapauksissa, mutta hoidon haittavaikutuksetkin ovat olleet merkittäviä. Sytokiinien vapautumisen oireyhtymä (CRS) eli laaja-alainen tulehdus, johon kuuluvat veren suurentunet sytokiinipitoisuudet ja vakavat systeemiset tulehdusoireet ja sekundaariset elinten toimintahäiriöt, sekä neurologiset haittavaikutukset ovat yleisiä haittoja (39). Keskushermostoon kohdistuvat haitat (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) vaihtelevat va-



KUVA 4. CAR-T- ja CAAR-T-soluhoidon periaate vasta-ainevälitteisten neurologisten sairauksien hoidossa. Tässä esimerkkinä on NMDAR-enkefaliitti. CAR-T-soluhoidossa tuodaan yleensä CD19-pintarakennetta eli valtaosaa B-soluista tunnistava ja tunnistuksesta T-solun sisäisen aktivaation välittävä, rakenne tappaja-T-solun pinnalle. CAAR-T-soluhoidossa sen sijaan tunnistuksen kohteena on kullekin autoimmuunisairaudelle spesifinen autoantigeeni (tässä NMDA-reseptori), jolloin ohjelmoituun solukuolemaan päätyvät vain autoimmuunisairaudessa aktiiviset B-solut (53).

pinasta ja lievistä kognitiivista oireista vaikean aivoturvotuksen aiheuttamaan tajunnantason heikkenemiseen ja kouristuksiin (40). Haittoja nähdään jopa 50 %:lla CAR-T-soluhoidetuista potilaista, valtaosalla kuitenkin lievinä. Miten sitten tyypillisesti keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia tuottava hoitomuoto voisi olla hyödyllinen neuroimmunologisten sairauksien hoidossa?

Plasmasolut ja kypsät B-solut ilmentävät pinnallaan BCMA-nimistä rakennetta (B cell maturation antigen), jota tarvitaan B-solujen homeostaattisessa säätelyssä sekä erilaistumisessa plasmasoluiksi (41). Tätä rakennetta tunnistavien CAR-T-solujen tehoa ja turvallisuutta selvitettiin etenevässä avoimessa monikeskustutkimuksessa yleistynyttä, kohtalaisen oireista MG:tä sairastavilla aikuispotilailla (MG-ADL vähintään kuusi pistettä) (42). Suurin siedetty annos selvitettiin ensin kolmen potilaan aineistossa, ja toisessa vaiheessa yksitoista potilasta sai tätä hoitoa kuutena annoskertana, minkä jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli viisi kuukautta. MG-ADL-pisteet laskivat 12 viikon kohdalla keskimäärin kuusi pistettä (95 %:n LV -9–-3). Sytokiinien vapautumisen oireyhtymää tai neurologisia haittoja ei havaittu. Paremman turvallisuuden taustalla ajatellaan olevan erilainen CAR-T-solujen valmistustekniikka, jossa kohderakennetta tunnistava osa siirretään T-soluun RNA:na eikä DNA:na. Tällöin soluun tuodut osat eivät monistu solujakautumisten yhteydessä, vaan toiminnan muutos on lyhytkestoisempi ja farmakokinetiikaltaan hallitumpi. Solunsalpaajia ei tarvita esihoitona, koska riittävä T-solumäärä tuotetaan kehon ulkopuolella. Toisaalta antokertoja tarvitaan useita, ja kysymys hoitovasteen pitkäkestoisuudesta on vielä vastaamatta (43).

CD19-pintarakenteeseen kohdistuvaa CAR-T-soluhoitoa on kokeiltu yksittäisellä potilaalla vaikeaan yleistyneeseen MG:hen ilman merkittäviä haittoja, myös MG/Lambert–Eatonin yhdistelmää sairastavilla kahdella potilaalla, ja tutkimuksia NMOSD:n ja CIDP:n osalta on niin ikään kesken (44–46). Muuhun hoitoon reagoimattoman vaikean lupus erythematosus disseminatuksen hoidossa nähtiin merkittävä vaste ilman vaikeita haittoja, joten tämä tavanomaisempi CAR-T-solutekniikka DNA-pohjaisella CD19-kohdennuksella voi olla autoimmuunisairauksissa turvallisempaa kuin hematologisten syöpien hoidossa (47).

Todellista täsmäiskua vasta-ainevälitteisten autoimmuunisairauksien hoitoon etsitään kimeerisistä autoantigeenia esittelemään räätälöidyistä T-soluista (CAAR-T-solut) (**KUVA 4**) (18). Esimerkiksi MuSK-vasta-ainepositiivisessa MG:ssa CAAR-T-solu voisi MuSK-rakennetta esitellessään poimia tuhottavaksi vain niitä

B-soluja, joilla on pinnallaan MuSK-rakennetta tunnistava B-solureseptori. Näin valtaosa B-soluista jäisi koskemattomiksi, eikä immuunipuolustusta heikentävää haittavaikutusta oleteta kehittyvän. Tutkimustuloksia on saatavilla vasta prekliinisistä tutkimuksista myasthenian hiirimallissa, jossa toimintamekanismi näytti toimivan juuri näin elegantisti (48). Käynnissä on ensimmäisen vaiheen kliininen tutkimus MuSK-vasta-ainepositiivisessa MG:ssä. NMDA-reseptorienkefaliitti on toinen neurologinen autoimmuunisairaus, jossa CAAR-T-soluhoidon prekliiniset tutkimukset ovat lupaavia ja johon näin ollen voi tulevaisuudessa olla pysyvän remission tuova hoito (49). Teknologian kehittyessä toivotaan myös tähän hoitoon liittyvien kustannusten kohtuullistumista.

Keskushermoston sisäisen inflammaation pysäyttäjät?

Aaltomaisen MS-taudin hoito perustuu adaptiivisen immuunijärjestelmän toiminnan rauhoittamiseen ja soluliikennöinnin estoon verenkierrosta keskushermostoon. MS-taudissa on toiminnassa kuitenkin samanaikaisesti toinenkin, keskushermostossa tapahtuva tulehdusprosessi, jota ylläpitää keskushermoston oma luonnollinen immuunijärjestelmä ja sen mikrogliasolut (50). Optimaalisesti mikroglioja targetoiva lääkeaine olisi pienimolekulaarinen keskushermostoon penetroituva valmiste, jolla olisi suora vaikutus joko mikrogliasoluihin tai neurotoksisiin astrogliasoluihin. Tätä lääkitystä annettaisiin samanaikaisesti perinteisen antiinflammatorisen MS-lääkityksen kanssa.

Etenevän MS-taudin lääkekehitystä on hidastanut sekä sopivien kohdemolekyylien että kytevää tulehdusta mittaavien markkerien puute. Mikroglia-aktivaatiota mittaavat PET-kuvausmenetelmät, keskushermostopatologiasta kertovat verestä mitattavat liukoiset biomarkkerit, ja proinflammatoristen mikrogliojen sisäänsä ottaman raudan detektioon pystyvät magneettikuvaussekvenssit ovat tuomassa ratkaisua tähän ongelmaan (50). Brutonin tyrosiinikinaasin estäjät ovat lääkeryhmä, jonka on uskottu tuovan nopeimmin apua kytevän tulehduksen rauhoittamiseen. Tämän ryhmän lääkkeistä tolebrutinibilla osoitettiinkin hiljattain kolmannen vaiheen tutkimuksessa teho toimintakyvyn heikkenemisen hidastamisessa lumeeseen verrattuna (51). Potilaat sairastivat toissijaisesti etenevää MS-tautia, ilman pahenemisvaiheita kahden tutkimusta edeltävän vuoden aikana. Sen sijaan aaltomaisen MS-taudin pahenemisvaiheiden estossa tolebrutinibi ja aiemmin evobrutinibi eivät olleet teriflunomidia tehokkaampia (51,52). Tarkan potilasvalinnan merkitys korostuu myös maksavaurion riskin hallitsemiseksi.

Lopuksi

Neuroimmunologisten sairauksien hoito on murroskohdassa, jossa paitsi opimme yhdistelemään immuunijärjestelmän eri kohteisiin kohdentuvia lääkityksiä turvallisesti ja tehokkaasti, myös tekninen hoitovalikoima monipuolistuu tavoin, joka tuo näköpiiriin autoimmuunisairauden pysyvän parantamisen mahdollisuuden. Yhteistyö hematologien ja reumatologien kanssa on neuroimmunologeille tulevaisuudessa entistäkin tärkeämpää. Toisaalta uusien vaikutusmekanismien lääkehoitojen kustannukset vaikeuttavat näiden laajaa käyttöönottoa, mikä korostaa varhaisessa vaiheessa tehokkaiden hoitojen aktiivisemman harkinnan tarvetta. ■

SINI LAAKSO, dosentti, neurologian erikoislääkäri
HUS Aivokeskus, Meilahden sairaala, neurologian klinikka ja Helsingin yliopisto, Translationaalisen immunologian tutkimusohjelma

AKI HIETAHARJU, dosentti, neurologian erikoislääkäri
Tays, neuroalojen ja kuntoutuksen vastuualue, neurologian vastuuyksikkö ja Tampereen yliopisto, lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

LAURA AIRAS, professori, neurologian erikoislääkäri
Turun yliopistollinen keskussairaala, neurologian klinikka, Turun yliopisto, InFLAMES-huippuyksikkö ja Turun Kansallinen PET-keskus

TEEMAN TOIMITTAJAT
Seppo Meri ja Eliisa Kekäläinen

KIRJALLISUUTTA

1. MS-tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2024 [päivitetty 21.5.2024]. www.kaypahoito.fi.
2. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, ym. Use and safety of immunotherapeutic management of N-methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis: a meta-analysis. JAMA Neurol 2021;78:1333–44.
3. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, ym. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med 2008;358:676–88.
4. Svenningsson A, Frisell T, Burman J, ym. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Neurol 2022;21:693–703.
5. Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, ym. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. JAMA Neurol 2018;75:320–7.
6. Langer-Gould AM, Smith JB, Gonzales EG, ym. Multiple sclerosis, disease-modifying therapies, and infections. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023;10:e200164.
7. Mears V, Jakubecz C, Seeco C, ym. Predictors of hypogammaglobulinemia and serious infections among patients receiving ocrelizumab or rituximab for treatment of MS and NMOSD. J Neuroimmunol 2023;377:578066.
8. Starvaggi Cucuzza C, Longinetti E, Ruffin N, ym. Sustained low relapse rate with highly variable B-cell repopulation dynamics with extended rituximab dosing intervals in multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2022;10:e200056.
9. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, ym. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science 2022;375:296–301.
10. Ineichen BV, Moridi T, Granberg T, ym. Rituximab treatment for multiple sclerosis. Mult Scler 2020;26:137–52.
11. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, ym. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. Neurology 2021;96:114–22.
12. Brauner S, Eriksson-Dufva A, Hietala MA, ym. Comparison between rituximab treatment for new-onset generalized myasthenia gravis and refractory generalized myasthenia gravis. JAMA Neurol 2020;77:974–81.
13. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, ym. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial. JAMA Neurol 2022;79:1105–12.
14. Claytor B, Cho SM, Li Y. Myasthenic crisis. Muscle Nerve 2023;68:8–19.
15. Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, ym. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: a guidance for treatment. Eur J Neurol 2024;31:e16229.
16. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, ym. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: attack therapy and long-term management. J Neurol 2024;271:141–76.
17. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, ym. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efcacy. JAMA Neurol 2014;71:324–30.
18. Tahara M, Oeda T, Okada K, ym. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2020;19:298–306.
19. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol 2016;73:1342–8.
20. Shang H, Shen X, Yu X, ym. B-cell targeted therapies in autoimmune encephalitis: mechanisms, clinical applications, and therapeutic potential. Front Immunol 2024;15:1368275.
21. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, ym. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet 2019;394:1352–63.
22. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, ym. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOmentum trial. Mult Scler 2022;28:925–32.
23. Garbers C, Heink S, Korn T, ym. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. Nat Rev Drug Discov 2018;17:395–412.
24. Lee WJ, Lee ST, Shin YW, ym. Teratoma removal, steroid, IVIG, rituximab and tocilizumab (T-SIRT) in anti-NMDAR encephalitis. Neurotherapeutics 2021; 18:474–87.
25. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, ym. International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): statements and supporting evidence. Epilepsia 2022;63:2840–64.
26. Zhang C, Zhang M, Qiu W, ym. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Neurol 2020;19:391–401.
27. Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, ym. Interleukin-6 receptor blockade in treatment-refractory MOG-IgG-associated disease and neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;9:e1100.
28. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, ym. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019;381:2114–24.
29. Iorio R. Myasthenia gravis: the changing treatment landscape in the era of molecular therapies. Nat Rev Neurol 2024;20:84–98.
30. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, ym. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2021;20:526–36.
31. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, ym. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. Lancet Neurol 2023;22:383–94.
32. Antozzi C, Guptill J, Bril V, ym. Safety and efficacy of nipocalimab in patients with generalized myasthenia gravis: results from the randomized phase 2 vivacity-MG study. Neurology 2024;102:e207937.
33. Yan C, Yue Y, Guan Y, ym. Batoclimab vs placebo for generalized myasthenia gravis: a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2024;81:336–45.
34. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, ym. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019;381:614–25.
35. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, ym. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 2017;16:976–86.
36. Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, ym. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Neurol 2023;22:395–406.
37. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, ym. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. NEJM Evid 2022;1:EVIDoa2100066.
38. Larson RC, Maus MV. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. Nat Rev Cancer 2021;21:145–61.
39. Kaivola J, Matikainen S, Eklund K. Sytokiinimyrsky. Duodecim 2023;139:3–10.
40. Tallantyre EC, Evans NA, Parry-Jones J, ym. Neurological updates: neurological complications of CAR-T therapy. J Neurol 2021;268:1544–54.
41. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, ym. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. J Exp Med 2004;199:91–8.
42. Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, ym. 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;22:578–90.
43. Schaible P, Bethge W, Lengerke C, ym. RNA therapeutics for improving CAR

T-cell safety and efficacy. Cancer Res 2023;83:354–362.
44. Haghikia A, Hegelmaier T, Wolleschak D, ym. Anti-CD19 CAR T cells for refractory myasthenia gravis. Lancet Neurol 2023;22:1104–5.
45. Motte J, Sgodzai M, Schneider-Gold C, ym. Treatment of concomitant myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome with autologous CD19-targeted CAR T cells. Neuron 2024;112:1757–63.e2.
46. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. Lancet 2023;402:2034–44.
47. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, ym. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. Nat Med 2022;28:2124–32.
48. Oh S, Mao X, Manfredo-Vieira S, ym. Precision targeting of autoantigen-specific B cells in muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis with chimeric autoantibody receptor T cells. Nat Biotechnol 2023;41:1229–38.
49. Reincke SM, von Wardenburg N, Homeyer MA, ym. Chimeric autoantibody receptor T cells deplete NMDA receptor-specific B cells. Cell 2023;186:5084–97.
50. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, ym. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. Lancet Neurol 2023;22:78–88.
51. Press release: Tolebrutinib meets primary endpoint in HERCULES phase 3 study, the first and only to show reduction in disability accumulation in non-relapsing secondary progressive multiple sclerosis. Pariisi: Sanofi 2024. www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2024/2024-09-02-05-00-00-2938875.
52. Study of evobrutinib in participants with RMS (evolutionRMS 2). ClinicalTrials.gov 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04338061.
53. Shang H, Shen X, Yu X, ym. B-cell targeted therapies in autoimmune encephalitis: mechanisms, clinical applications, and therapeutic potential. Front Immunol 2024;15:1368275.

SIDONNAISUUDET

Sini Laakso: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (luentopalkkio: Merck, Biogen, Novartis; Advisory board member: Janssen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Meck, Roche, Novartis), muut sidonnaisuudet (subinvestigator kliinisessä lääketutkimuksessa Fenhance (Roche))

Aki Hietaharju: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sandoz, Takeda, Merck, Sanofi, Lundbeck, Fresenius Kabi, Pfizer, CSL Behring, Teva), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Chiesi), luottamustoimet (NeuPSIG (The IASP Neuropathic Pain Special Interest Group) Suomen Neurologisen yhdistyksen neuroimmunologian alajaos), hankkeet (STM:n Kansallinen Long covid asiantuntijaryhmä)

Laura Airas: Apuraha (BiogenIdec, Novartis, Roche, Merck), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche, Novartis)