

ALS – taudinkuva, diagnostiikka ja genetiikka

26.10.2022

Hannu Laaksovirta

Neurologian erikoislääkäri

HUS Neurokeskus Meilahden sairaala

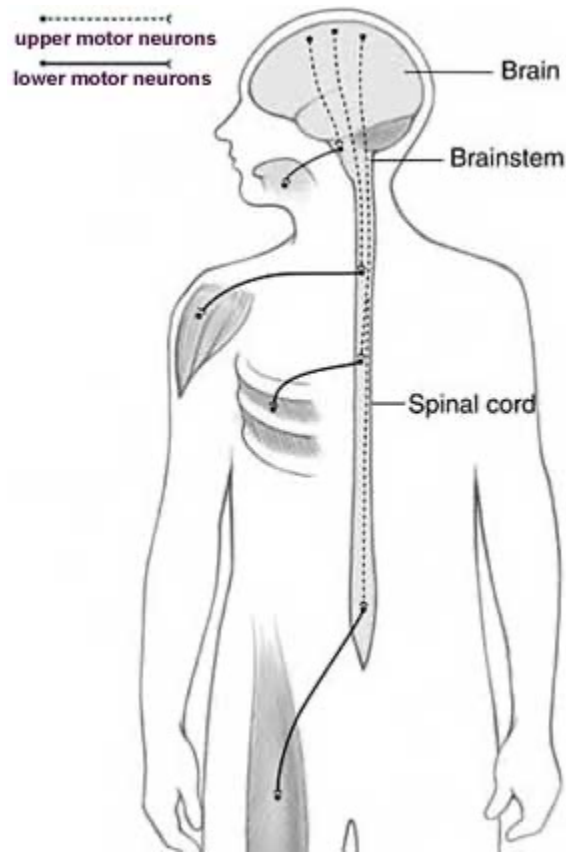
Sidonnnaisuudet

- Luento- ja kongressimatkoja
 - Orion Pharma, Merck Oy, Sanofi Oy
- Vastaava tutkija
 - Rilutek Early Access Program (Rhône-Poulenc-Rorer)
 - REFALS (Orion Pharma)
 - REFALS-ES (Orion Pharma)
- Kannanottoja
 - ENCALS Statement on Edaravone 2017

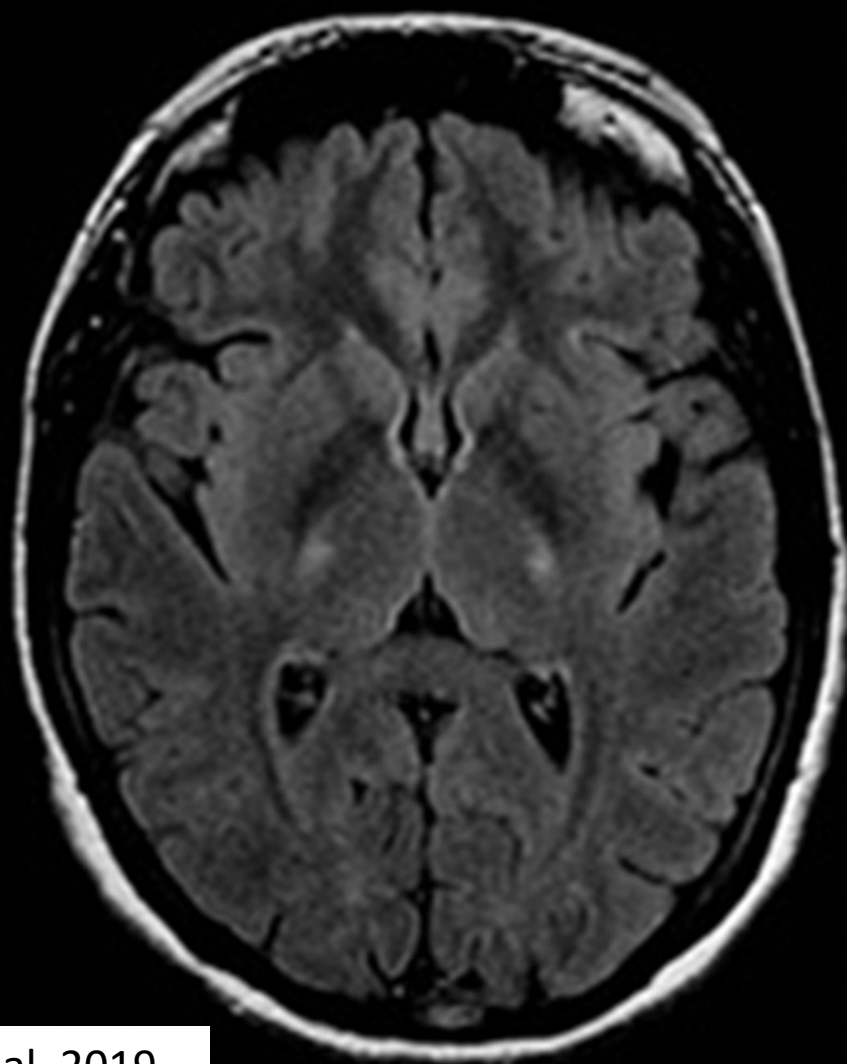
ALS vai motoneuronitauti? Käytännössä lähes sama asia

- ICD-10 G12.2
- Useita nimityksiä
 - Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS)
 - Motoneuronitauti
 - MND (motor neuron disease)
 - Liikehermorappeumatauti
 - Lou Gehrigin tauti
- Motoneuronitauti on yleisnimitys sille, että liikehermot eli motoneuronit sairastuvat ja kuolevat
- ALS on yleisin aikuisiän motoneuronitaukseista
 - alamuotoja: bulbaarinen ALS, PLS....

ALS: ylemmän ja alemman motoneuronin vaurio



- Ylempi motoneuroni: aivoista selkäyttimeen
- Alempi motoneuroni: selkäytimestä lihaksiin
- Johtaa tahdonalaisen lihaksiston surkastumiseen
- Muut elintoiminnot säilyvät (eräin poikkeuksin)
- ALS alkaa todennäköisesti vuosia ennen havaittavia oireita



Dai Z. et al. 2019

W 514 : L 312



W 657 : L 367

ALS:n esiintymästä

- Suomessa n. 200 uutta tapausta vuodessa
 - 3-4 uutta potilasta viikossa
 - tällä hetkellä enemmän potilaita kuin aiemmin
 - suuret sodanjälkeiset ikäluokat vielä sairastumisiässä
 - USA: 15 uutta potilasta vuorokaudessa
- Suomessa elää noin 450 potilasta
- Suomessa kuoli 1973-2015 n. 6000 potilasta
- Elinaikainen riski sairastua 1:400 Johnston CA et al J Neurol 2006
- ALS:n aiheuttaja on tuntematon – poikkeuksina eräät geenivirheet



Ketkä sairastuvat ALS:iin?

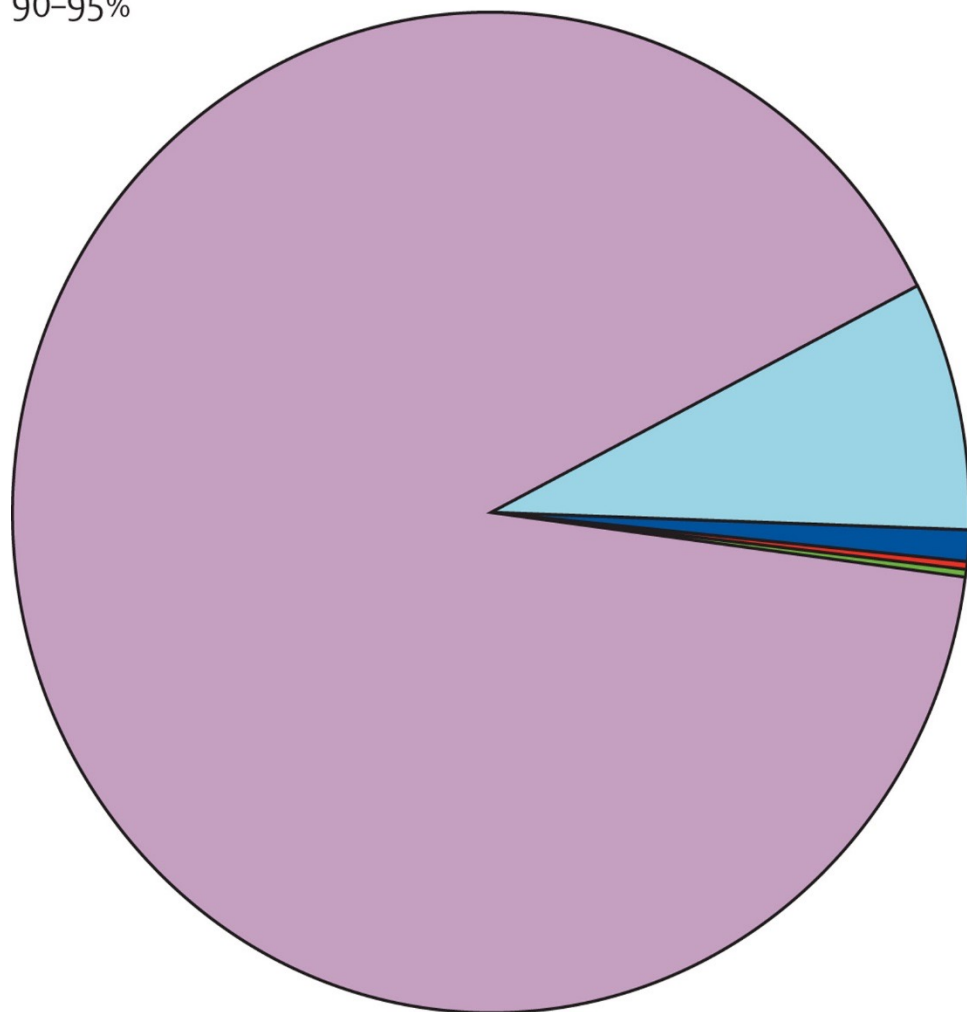
- Yleisin sairastumisikä 55-75 vuotta
 - nuorimmat Suomessa sairastuneet 13v (*FUS-mutaatio*)
- Miehet $\approx$ Naiset
 - FALS-tapauksissa ei mitään eroa (autosomaaliset geenivirheet)
- Yleisin kesto 3-5 vuotta
- 20% elää 5-10 vuotta oireiden alusta
- Aiemmin hyvinkin terveitä
 - hoikkia ja liikunnallisia
 - BMI < 25 on itsenäinen ALS:n riskitekijä
 - Mitään yksiselitteistä ympäristön riskitekijää ei ole osoitettu

Sporadinen ALS (SALS) ja familiaalinen ALS (FALS) – mitä eroa?

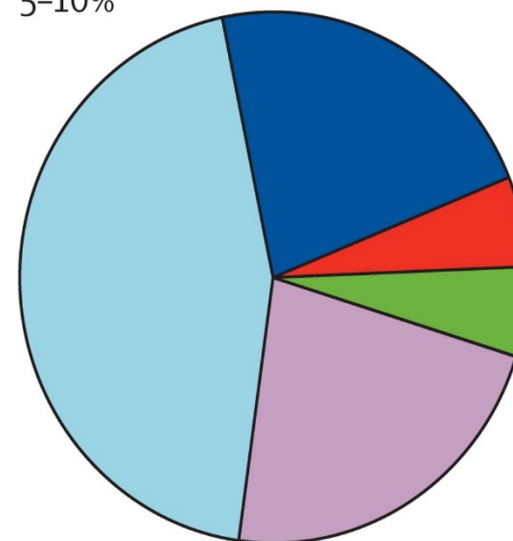
- Ero on sopimuksenomainen, eikä täyttä konsensusta ei ole
- Vanha määritelmä: 2 tai useampia samassa suvussa ei ole pätevä
- Geneettisen tiedon lisääntyessä asialla on merkitystä
 - Käynnissä useita ASO-tutkimuksia
 - ASO-hoidot kohdistuvat geenivirheisiin
 - N. 20% *C9orf72*-kantajista sporadisia tapauksia (*Laaksovirta et al, Neurology 2022*)
- Voiko geenivirheen osoittaminen vaikuttaa palliatiivisen hoidon suunnitteluun?

ALS – yleisimmät geenivirheet

Apparently sporadic ALS
90–95%

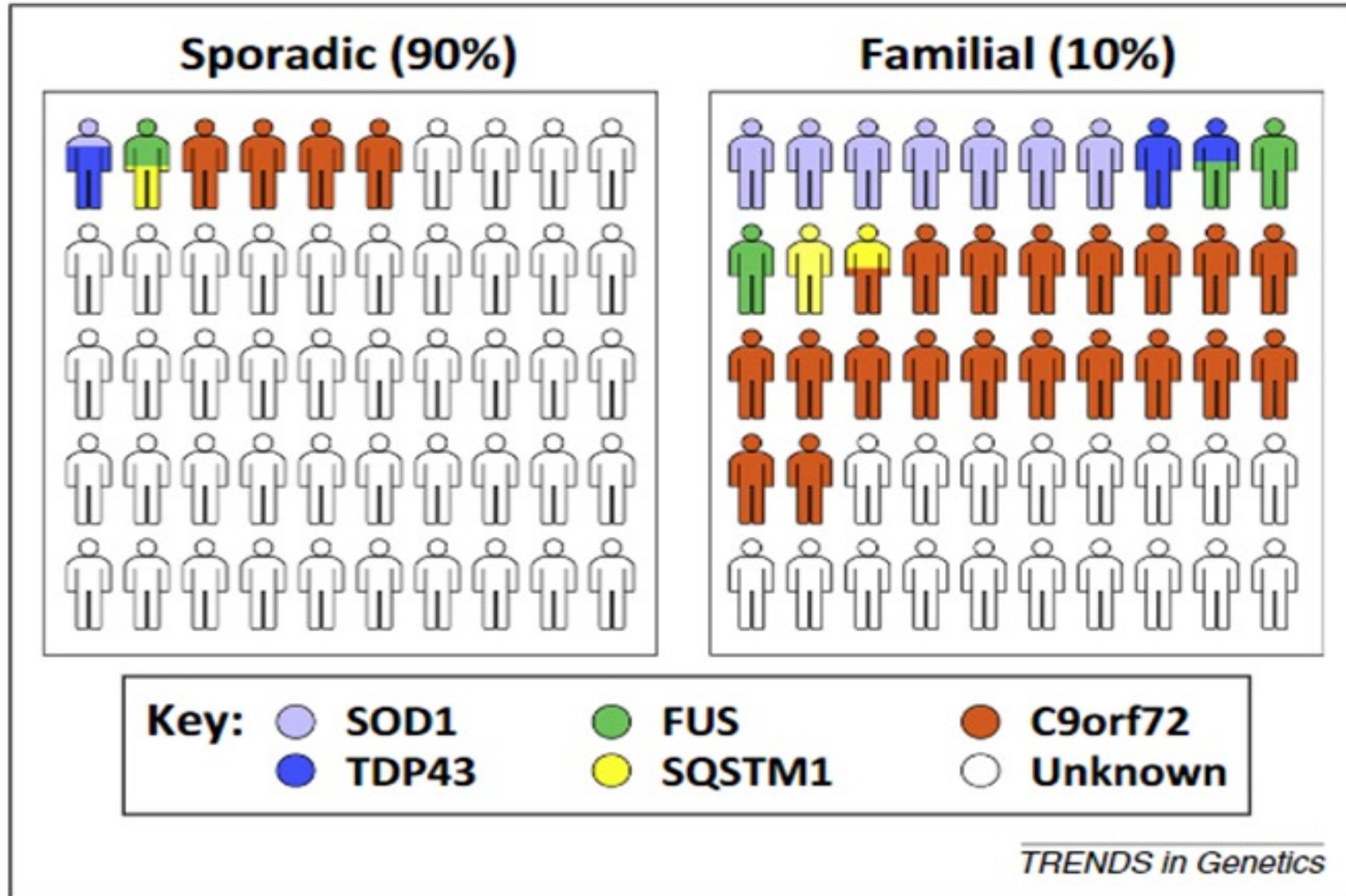


Familial ALS
5–10%



- SOD1
- TDP-43
- FUS
- Unknown
- C9orf72

ALS geenivirheet



2 tärkeintä mutaatiota ALS:n taustalla

- *SOD1p.D91A*
 - Skandinavia
 - Väistytvästi periytyvä => potilaan lapset ovat kantajia eivätkä sairastu
 - Käytännössä aina alaraaja-alkuinen
 - Ei liity dementiaa
 - Erittäin hidas => taudin kesto jopa yli 20 vuotta
 - vaikuttaa hoitolinjauksiin
- *SOD1p.A5V*
 - USA
 - Aiheuttaa nopeasti etenevän rajun taudin ⇔ SOD1-hoitokokeilujen ensisijainen kohde

2 tärkeintä mutaatiota ALS:n taustalla

- *C9ORF72*

- Toistojaksomutaatio
- Aiheuttaa myös frontotemporaalista dementiaa FTD (otsa-ohimolohkorappeuma)
- 15% kantajista kehittää myös toisen taudin (ALS $\Leftrightarrow$ FTD)
- Jos FTD on mukana, vaikuttaa myös palliatiivisen hoidon ja PEG:n linjauksiin
- Jälkeläisten riski 50%
- Harkittava tarkkaan, onko perusteita testata
 - kokonaisen suvun arvot voivat mennä uusiksi

Tutkimukset epäiltäessä ALS:ia

- Oirehistoria
- Sukuhistoria
- Kliininen neurologinen tutkimus
- Perusverikokeita, mm. CK
- Poissulkuverikokeita,
 - Borrelia-va, gangliosidi-va, neuronaalet-va, akoR-va, ionikanava-va jne
- Pään ja kaulan MRI
- Harvoin selkädinneste
- Harkinnan mukaan geenitestejä (*C9ORF72, SOD1, SBMA, CHCHD10...*)
- **ENMG** (toistetusti)
- MEP

Tavallisimmat (imitoivat) poissuljettavat diagnoosit

- Kaularangan degeneraatio (motoriset pinnetilat)
- Polyneuropatiat (perinnölliset, HSMN, CMT)
- MMN (Multifokaalinen Motorinen Neuropatia)
- SMA-ryhmän taudit
- LOSMoN-tauti (SMAJ)
- Sdr. Kennedy (SBMA)
- Sdr. Post-polio
- HSP
- Hirayaman tauti
- Paraneoplastiset (syöpä) tilat
- Sdr. Lambert-Eaton

ALS – lääkityksestä (syyperusteiset hoidot) 1.

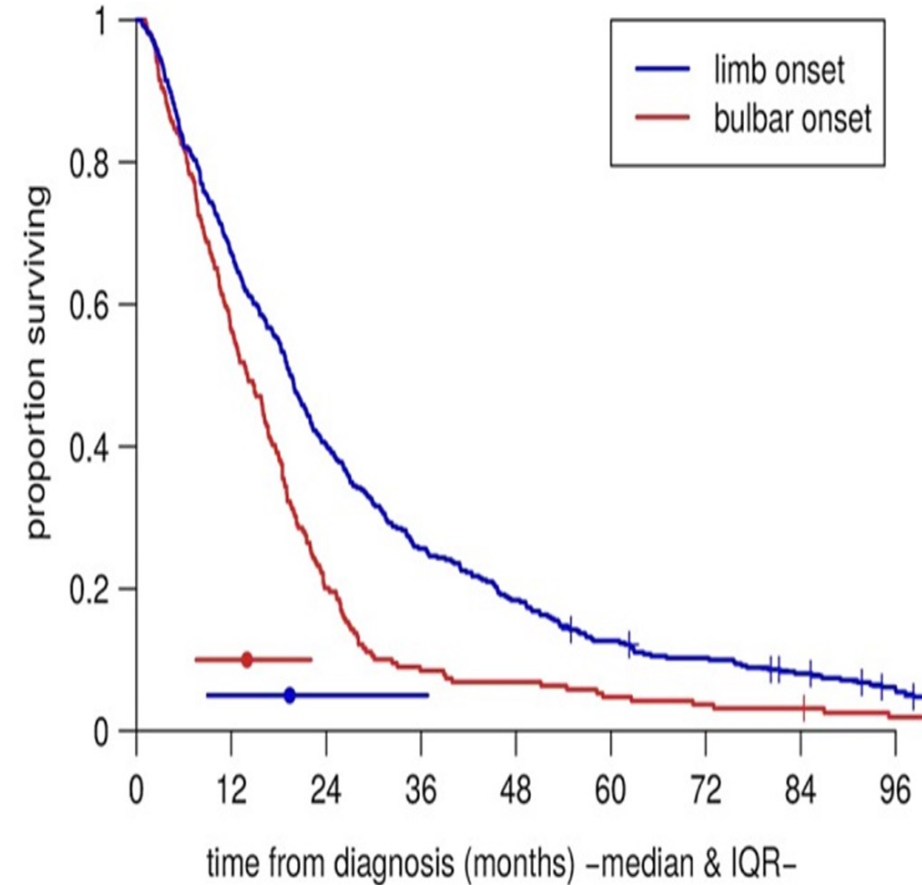
- Rilutsoli (Rilutek[®])
 - lisää elinaikaa 2-3 kk, real life data viittaa useampaan kk:een
 - jos aiheuttaa pahoinvointia, tauolle viikoksi
 - lihasheikkous subjektiivista, palautuu lähtötasolle kun lääkitys lopetetaan
- Edaravoni (Radicut[®], Radicava[®])
 - 9 maassa, Japani, USA, Kanada, Sveitsi, ei käytössä EU:ssa. Suun kautta otettava muoto nykyään myös markkinoilla
- Na-fenyylibutyraatti + taurursodioli (Albrioza[®], Relyvrio[®])
 - USA, Kanada, ei käytössä EU:ssa

ALS – lääkityksestä (syyperusteiset hoidot) 2.

- Metyylikobalamiini
 - Vahvempi muoto kuin Suomessa markkinoilla oleva B12-vitamiini
- Geenivirheisiin kohdennetut hoidot
 - ASO:t (antisense oligonucleotide)
 - Toferseeni (*SOD1*-mutaatiot, ei kuitenkaan *SOD1*p.D91A)
 - ASO:ja on markkinoilla SMA-tautien hoitoon
- Kysymys vitamiineista, hivenaineista, ei virallisista hoidoista:
 - <https://www.alsuntangled.com/>

ALS:n ennusteesta

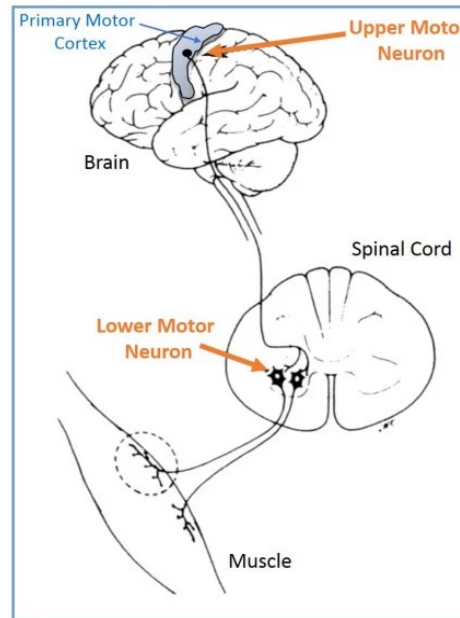
- Keskimääräinen elinaika 3 – 5 vuotta
- 10- 20% elää yli 10 vuotta
- Virallinen maailmanennätys 44 vuotta
- Stephen Hawking on huono esimerkki – olisi kuollut vuosikymmeniä sitten ilman respiraattorihoitoa (1985-2018)



ALS:in oireet

- **Ylempi liikehermo**

- heikkous
- spastisuus
- heijasteiden kiihtyminen
- pseudobulbaarioireet

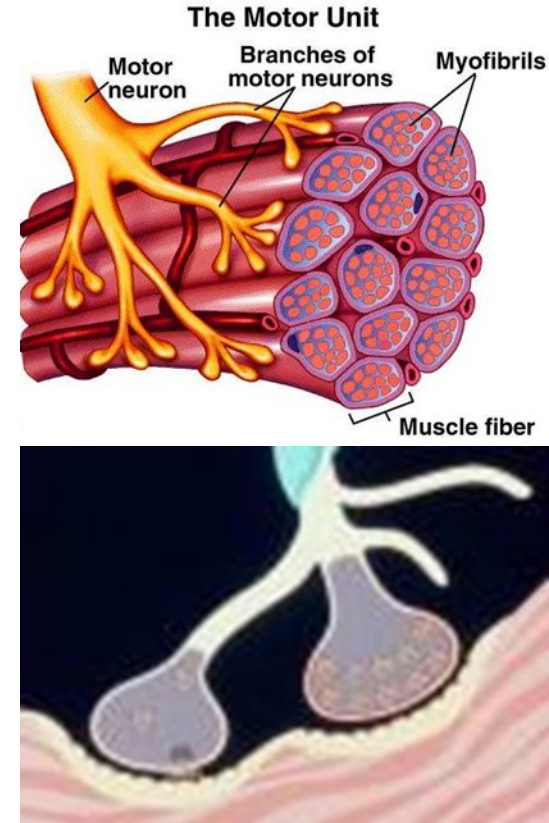


- **Alempi liikehermo**

- heikkous
- heijasteiden vaimeneminen
- lihasten surkastuminen
- lihasten krampit
- faskikulaatiot

Lihasheikkous

- Ainoa oire, johon ei voida tehokkaasti vaikuttaa
- Ylläpitävä liikunta erittäin tärkeätä
- Ylimitoitettu liikunta todennäköisesti vahingollista
- Vika on liikehermoissa, ei lihaksissa
- Sairaita liikehermoja ei voi ”bodata” tai kuntouttaa vahvemmiksi
- Treenaava ALS-potilas väsyä tavanomaista herkemmin



ALS-potilas puheterapiassa

- Puheen tuoton häiriö ei ole puhekeskuksessa vrt. sentraaliset syyt kuten aivoverenkiertohäiriö
- Dysartria Ei ole dysfasiaa!
 - Tämä voi unohtua lähes joka terveydenhuollon portaassa
- Potilaat toivovat puheterapeutin palauttavan puheentuoton
 - ei onnistu
- *Voice massage*[®] on sallittua – KELA ei korvaa
- Musiikkiterapia parantaa elämänlaatua



ALS - nielemisvaikeudet

- Aspiraatiovaara => PEG
- Suurin ongelma se, että PEG:n asennus jää liian myöhäiseen vaiheeseen
- Halvin (ja riittävä) tapa testata nieleminen:
- Limaisuus ja syljen erityys
- Käytössä olevat hoidot perustuvat lääkkeiden sivuvaikutuksiin
- Scopoderm[®]-laastari leukakulmiin
- Myöhemmän vaiheen ALS:n hankalimpia oireita
- Imulaite



PEG-gastrostomialetku

- PEG ei estä nielemistä, jos sitä on jäljellä
- *”..... olisipa tullut laitettua aiemmin”*
- Suurin ongelma: potilaat lykkäävät PEG:n laittoa
- Teknisesti hankalampi laittaa jos ventilaatiofunktio pudonnut
- Varmistava keskustelu välttämätön
- Tulehdusta ei saa olla [CRP]
- **Meilahdessa selkeä ohjeistus olemassa**
- Vuodeosastolla 1-2 vrk, ravitsemusterapeutti
- Syöttönappi mahdollistaa mm. uimisen





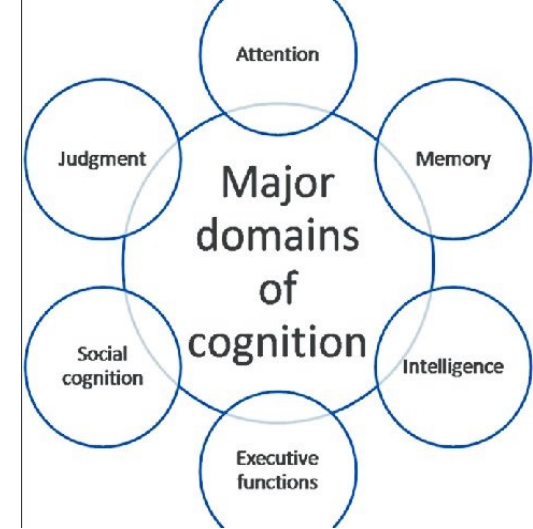
Limaisuus ja syljen valumisen ongelmat

- Usein hankalimpia elämänlaatua heikentäviä oireita
- Syljenerityksen jarruttaminen
 - Haetaan useimmiten lääkkeen **sivuvaikutusta**
 - antikolinergit ⇔ silmätipat ⇔ botuliini ⇔ glykopyrrolaatti
 - Limaisuusongelmat
 - antikolinergit ⇔ imulaite ⇔ hengitysfysioterapia ⇔ yskityskone
- Palliatiivisen ja keuhkoyksikön käytännöt toimivimpia

ALS ja kognitio

(muisti, älylliset, psykologiset, henkiset toiminnot....)

- ALS-potilailla on kognitiivista tasonlaskua 10-50% tapauksista
- ALS-potilaille tehdään liian vähän neuropsykologisia tutkimuksia
- Hieman yleisempää bulbaarioireisilla potilailla
- ALS:iin liittyy 15%:ssa frontotemporaalinen dementia (FTD)
 - yleisin ALS-mutaatio *C9ORF72* aiheuttaa myös FTD:iaa
- Jos dementia on mukana, on ALS:n ennuste huonompi
- Dementoituvaa ALS-potilasta ei pidä hoitaa respiraattorilla eikä PEG:llä



Mikä on FTD (Frontotemporaalinen dementia)?

- Tappava muistisairaus
- Työikäisten toiseksi yleisin muistisairaus
- Erilainen kuin Alzheimerin tauti
 - Muistifunktiot säilyvät paremmin
 - Persoonallisuus muuttuu (apatia ⇔ estottomuus)
 - Toiminnanohjaus heikkenee
 - Sosiaaliset taidot heikkenevät
 - Faux pas
 - Kielelliset kyvyt heikkenevät merkitsevästi
 - Erilaisia alamuotoja
- Taustalla erilaisia geenivirheitä, *C9ORF72* aiheuttaa FTD:aa ja ALS:ia

ALS:n hoidollisesti haastavimmat ydinkohdat

- Lihasheikkous
- Puheentuoton vaikeutuminen => kommunikaatioapuvälineet
- Nielemisvaikeudet => PEG-letku
- Syljen valuminen => antikolinergiset lääkkeet
- Limaisuus => imulaite
- Henkinen kuormitus => Palliatiivisen yksikön psykologinen tuki
- Hengityksen heikentyminen => I-III

ALS-hoitoketjut

- Terveysportti
 - => Lääkärin tietokannat
 - => Hoitoketjut
 - => HUS-Helsinki
 - => Neurologia
 - => HUS-Lohja
 - => Neurologia
- Lohjan hoitoketju (17.3.2021) on erinomainen: [ALS-hoitoketju \(HUS-Lohja\) - Duodecim \(terveysportti.fi\)](#)
- Toimii mm. käytännön ohjeistuksena ottaen huomioon sen, että esim. käytännöt hengitysapuvälineiden ja imulaitteiden luovutuksen suhteen vaihtelevat HUS-piirin kuntien välillä
- HUS-HYKS-palliatiivinen hoitoketju (2018): [ALS-potilaiden palliatiivisen hoidon ja saattohoidon hoitoketju HYKS-sairaanhoitoalueella \(HUS-HYKS\) - Duodecim \(terveysportti.fi\)](#)

ALS: Ventilaativajauksen hoidon vaihtoehdot

- I. Oireenmukainen hoito ja saattohoito
- II. Noninvasiivinen ventilaattori (NIV)
- III. Henkitorviavanteen vaativa invasiivinen hengityskonehoito (respiraattori)



ALS ja hengityksen heikentyminen



- Vältä puhtaan hapen antoa neuromuskulaaripotilaalle akuuttitilanteessa
 - Pelkkä hapen anto voi johtaa hiilidioksidin vaaralliseen nousuun
 - Matala happitaso voi olla ainoa hengityslihasten käskyttäjä kun potilas on jo tottunut kohonneeseen hiilidioksidiin
 - Happea voidaan tarvita, jos mukana kaasujen vaihdon häiriö kuten keuhkokuume
 - Hapen anto ei poista hiilidioksidia
 - Hengittäminen on tuuletusta – ei yhden kaasun sisäänajoa

USEIMMAT ALS-POTILAAT KUOLEVAT RAUHALLISESTI – LÄÄKKEITÄ KUITENKIN TARVITAAN

- 47-vuotias mies, aiemmassa anamneesissa atooppinen ekseema. Omannut terveet elämäntavat ja harrastanut aktiivisesti kilpaurheilua. Maaliskuussa 2011 oikeaan alaraajaan heikkousoire, jonka taustalta diagnosoitiin ALS 12/2011. Diagnoosihetkellä vielä liikkui varsin hyvin ilman apuvälineitä. 26.5.2012 Meilahden päivystykseen yleistilan laskun vuoksi. Aloitettiin kaksoispaineventilaatio-hoito ja asennettiin PEG. Keuhkolääkärin toimesta DNR-päätös. Jatkossa potilas oli kotihoidossa vaimon ja henkilökohtaisen avustajan turvin. Viimeiset viikot täysin vuodepotilaana, joka tarvitsi ventilaattoria 24 h/vrk. Yleiskunto heikkeni tasaisesti ja tarvitsi opiaattilääkitystä 2 h välein hengenahdistukseen. Yöt olivat hankalia. Allekirjoittanut kävi kotikäynnillä 9.10. aamulla klo 9 aikaan. Potilas oli täysin tajuissaan ja kommunikoi vaimon ja avustajan välityksellä. Samana iltana potilas oli viime sanoikseen sanonut vaimolleen että ”nyt aletaan nukkumaan”. Kuoli rauhallisesti 10.10. yöllä nukkuessaan ja ambulanssilääkäri kävi toteamassa kuoleman.

III Invasiivinen hengitystukihoito

- 2015-19 kotona toteutettua invasiivista ventilaatiohoitoa saavista potilaista 41/141 (29%) oli motoneuronitautia sairastavia
 - Kotanen et al, *ERJ Open Res* 2020
- Vaatii henkitorviavanteen (trakeostomian)
- Hengityshalvauspotilaiden ryhmäkoti (5+1) paikkaa
- Hengityshalvauspäätös
 - Hallinnollinen toimenpide
 - Tulee muuttumaan Vammaispalvelulain uudistamisen myötä 2023 (?)

HUS- Hengityshalvaustyöryhmä

- HUS-hengityshalvaustyöryhmä kokoontuu 2 kertaa vuodessa
 - Pj, KEU-vastuuyllilääkäri Hanna-Riikka Kreivi
 - Aikuisneurologia: Hannu Laaksovirta

Locked-in eli loukkuhalvaus

- Suomen ennätys tiettävästi 17 vuotta (ALS)
- Potilaslaki 6§: respiraattori voidaan periaatteessa kytkeä irti
- Suomessa irtikytkemisestä on tehty jopa rikosilmoitus
- Jos hoitotahtoa ei ole ja/tai dementia tulee kuvaan mukaan, on tilanne lähes mahdoton
- Onko respiraattorihoito koskaan perusteltu hoito ALS:ia sairastavalle?
 - Voi olla
 - Respiraattoripotilaat usein nuorehkoja ja perheellisiä
- Respiraattoriin voi päätyä myös vastoin toivettaan
 - Intubointi päivystyspoliklinikalla

Pitkäaikaisessa respiraattorihoidossa kohdattua

Viimeinen havaittava reaktio oli pupillan vähäinen laajeneminen kun potilas kuuli rakkaimpansa nimen mainittavan. Sen jälkeen ei vuosikausiin mitään.

Avioeron jälkeen potilasta ei ole omaisten toimesta käyty katsomassa. Lain edellyttämät avustajat ovat enimmäkseen kouluttamattomia ja ahdistuvat potilaan vierellä öisin, koska pelkäävät että tämä on kuollut. Hankittu käytöstä poistettu sydänmonitori osoittamaan, että potilas on elossa.

Elämänlaatu on suhteellinen ja henkilökohtainen käsite



Viimeinen haastattava potilas oli pupillan vähäinen laajeneminen kun potilas kuuli rakkaan vaimonsa nimen mainittavan. Sen jälkeen ei vuosikausiin mitään.



- "ALS-potilaan elämä on nykyään ihan OK elämää, mitä se ei ollut vielä parikymmentä vuotta sitten"

Stephen Hawking 8.1.1942 – 14.3.2018



Haastavin eettinen ongelma

- Respiraattorihoidon lopettaminen kommunikaatiokyvyttömällä tajuissaan olevalla potilaalla
 - Onko hoitotahto voimassa?
 - Onko potilas dementoitunut?
 - Pohdintaan, arvon kandit – ETENE ei osannut antaa tyhjentävää ohjeistusta

“I am quite often asked: How do you feel about having ALS?
The answer is, not a lot. I try to lead as normal a life as possible, and not think about my condition, or regret the things it prevents me from doing, which are not that many.”

Stephen Hawking

