

# Tjáningarhindrar sem meðferð við ættlægu formi *Amyotrophic lateral sclerosis* (ALS)

*Amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) var fyrst lýst um 1869 og er enn þann dag í dag sjúkdómur sem er erfiður viðureignar og meðal lifun eftir greiningu er aðeins um 2-4 ár.<sup>1</sup> ALS er hrörnunarsjúkdómur í hreyfitaugum bæði í mið- og úttaugakerfinu. Helstu einkenni eru vöðvamáttleysi í höndum, fótum og vöðvum sem stýra tali, kyngingu og öndun. Um 10% einstaklinga með ALS hafa ættlægt form og hefur um það bil 40 genum verið lýst sem orsaka sjúkdóminn og er þá oft ættarsaga en þó ekki alltaf.<sup>2</sup> Stökkbreyting í Superoxide dismutase 1 (SOD1) geninu er að finna hjá 15% þeirra sem hafa ættlæga formið en einnig hjá 1% þeirra með stakstæða (*sporadic*) formið.<sup>2</sup>

Miklum tíma og fjármunum hefur verið varið í rannsóknir á ALS með það að markmiði að finna meðferð. Tjáningarhindrar (*antisense oligonucleotides* (ASO)) komu til sögunnar 1998 sem tækni til að hafa áhrif á genatjáningu. Tofersen kom fram sem sértæk meðferð fyrir sjúklinga með SOD1-stökkbreytinguna árið 2023. Lyfið binst við SOD1-mRNA og hindrar umritun þess í SOD1-próteinið. Lyfið er gefið í mænuvökvahólf á fjögurra vikna fresti. Aðeins ein slembiröðuð rannsókn hefur verið gerð á lyfinu og sýndi hún ekki fram á marktækan mun á klínískum mælingum miðað við lyfleysu (*primary outcome*). Má þó benda á að rannsóknin tók til sjúklinga sem höfðu mismunandi stökkbreytingar í SOD1-geninu og eftirfylgdin var stutt, aðeins 28 vikur. Í opna og lengri hluta rannsóknarinnar varð aftur á móti marktækur klínískur munur á ALS-kvarða, vöðvastyrkleika og öndunargetu milli þeirra sem fengu lyfið í heilar 52 vikur og þeirra sem byrjuðu síðar. Ennfremur sást lækkun á NFL í blóði sem er lífmerki (*biomarker*) sem gefur til kynna niðurbrot taugafrumna og hátt gildi þess hefur verið tengt verri horfum hjá ALS-sjúklingum.<sup>3</sup> Auk þess varð lækkun á SOD1-próteininu í mænuvökva. Þess vegna er erfitt að fullyrða að meðferðin geti ekki gagnast einhverjum sjúklingum til að hægja á sjúkdómsgangi. Klínísk reynsla út frá *Early access program* á vegum framleiðanda og birting á áhorfs (*observational*) rannsóknum frá Þýskalandi og Ítalíu<sup>4,5</sup> lýsa í vissum tilfellum framförum hjá hluta sjúklinga sem hafa fengið lyfið og Evrópska lyfjastofnunin (*European Medicines agency* EMA) samþykkti meðferðina árið 2024.

Meðferðin er mjög kostnaðarsöm og með nei-

kvæða niðurstöðu fasa þriðju rannsóknarinnar að leiðarljósi hafa Svíþjóð og Danmörk ekki leyft almenna notkun hennar. Niðurstaða liggur ekki fyrir í Noregi eða á Íslandi.

Saga tofersens hingað til undirstrikar erfiðleikana við hönnun rannsókna á lyfjum þar sem áhrifin gætu fyrst og fremst hægt á sjúkdómsgangi. Einnig getur skipt máli hvenær í ferlinu meðferðin er hafin. Þetta undirstrikar mikilvægi þess að slembiraðaðar rannsóknir á nýjum lyfjum séu gerðar eins vel og kostur er svo hægt sé að svara spurningunni hvort lyfið hjálpi eða ekki.

Óvissan sem skapast þegar þessu er ábótavant gerir eftirlitsstofnunum erfitt fyrir þegar meta á virkni lyfsins. Svo ekki sé minnst á álagið fyrir sjúklinga og fjölskyldur þeirra að greinast með alvarlegan sjúkdóm og fá ekki aðgang að nýjum lyfjum. Almennt er talið að sjúklingar með alvarlega, lífshótandi sjúkdóma eigi að fá að njóta vafans í þessum efnum en þegar kostnaðurinn við meðferðina hleypur á tugum miljóna króna fyrir hvern einstakling á ári verður spurningin ekki alveg jafn auðveld. Í ljósi þessa er grein blaðsins um langtíma eftirfylgd íslenskra sjúklinga sem hafa hlotið meðferð með tofersen áhugaverð þar sem höfundar lýsa lofandi klínískri reynslu af 11-21 mánaða meðferð með lyfinu hjá fjórum íslenskum sjúklingum.



**Ólöf Jóna Elíasdóttir**  
taugalæknir,  
taugalækningadeild  
Landspítalans

**Tofersen kom fram sem sértæk meðferð fyrir sjúklinga með SOD1-stökkbreytinguna árið 2023. Lyfið binst við SOD1-mRNA og hindrar umritun þess í SOD1-próteinið.**

## Heimildir

- Chió A, Logroscino G, Hardiman O, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10(5-6):310-23.
- Berdyński M, Miszt P, Safranow K, et al. SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity. *Sci Rep.* 2022;12(1):103.
- Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1099-110.
- Meyer T, Schumann P, Weydt P, et al. Clinical and patient-reported outcomes and neurofilament response during tofersen treatment in SOD1-related ALS-A multicenter observational study over 18 months. *Muscle Nerve.* 2024;70(3):333-45.
- Sabatelli M, Cerri F, Zuccarino R, et al. Long-term treatment of SOD1 ALS with tofersen: a multicentre experience in 17 patients. *J Neurol.* 2024;271(8):5177-86.

**Antisense oligonucleotides-potential treatment for familial Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)**

**Ólöf Jóna Elíasdóttir**  
MD, PhD, Neurologist,  
Neurology Department,  
Landspítali University  
Hospital

doi 10.17992/ibl.2025.0708.846