

Lithium och ALS

Peter M. Andersen, Vetenskaplig sekreterare Svenska neurologföreningen

Överläkare, Neurologiska kliniken, NUS, Universitetslektor, docent, Institutionen för klinisk neurovetenskap, UMU

Francesco Fornai et al. publicerade i Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America (PNAS) i våras (PNAS 2008;105:2052-2057) att behandling med Lithium (Li) har en dramatiskt neuroprotektiv effekt vid ALS (se tabell nedan)¹. Under en 15-månaders behandlingsperiod med Lithiumkarbonat (150 mg 1 X 2) plus Rilutek (50 mg X 2) avled ingen av de 16 patienterna medan 7 av 28 patienter som enbart fick Rilutek (50 mg X 2) avled. Studien har fått mycket uppmärksamhet i media och bland patientföreningar. På flera håll i Sverige och utomlands har man börjad medicinera med Li utan att avvakta resultaten av lege artis utförda dubbelt-blind randomiserade studier. Med all respekt för desperata ALS patienter finner jag denna utveckling mycket olycklig av flera skäl:

1. Studien har beskrivits som en "parallel-grup studie" som på inget sätt kan beskrivas som en fas 1, 2 eller 3 studie. Uppgifter om studie design är mycket sparsamma i artikeln och hur patienterna faktisk randomiserades till studien framgår ej i detalj.
2. Behandlingsgruppen var på endast 16 patienter och kontrollgruppen på 28. Enligt texten i artikeln "matchade" de två grupper varandra: Studerar man siffrorna i artikeln och på PNAS hemsida noteras att Li gruppen var yngre (med i genomsnitt 3-4 år), hade relativt flera män och där var relativt fler patienter med spinal debut, alla tre välkända positiva prognostiska faktorer för lång överlevnad. ALS är ett heterogent syndrom med många subtyper. Det ringa antalet patienter kan i sig själv förklara skillnaderna i de två behandlingsgrupperna efter 15 månaders behandling.
3. Kontrollgruppen förefaller ha haft en ovanlig aggressiv form av ALS, åtminstone statistiskt (25% mortalitet i 0-15 månaders perioden men hela 71% i 15-27 månaders perioden, medan lithium + rilutekgruppen ökade från 0% i första perioden till hela 43% i andra perioden). Enligt fig 5b i artikeln hade kontrollgruppen en ALSFRS på 40 (där 48 är max hos friska) då studien initierades och en ALSFRS på 24 efter 15 månaders behandling med enbart Rilutek. Detta är ett avsevärt mer aggressivt förlopp än Rilutek armen i flera andra stora randomiserade studier (kreatin, minocycline, pentoxyfylline, ONO-2506, TCH-346, Topiramate). I den sannolikt tekniskt bäst välutförda ALS fas-3 behandlingsstudie de senaste tio åren (testning av ämnet xaliproden) hade Rilutek armen en förlängd överlevnadstid på plus 27% jämfört med placeboarmen och enbart xaliproden armen. Detta resultat är i enlighet med fas-4 studier från stora ALS kliniker (London, Paris, Dublin, Madison) där *tidig* medicinering med Rilutek ger en förlängd överlevnadstid i storleksorden plus 10-21 månader, och att Rilutek har bäst effekt hos yngre personer^{2,3,4,5}. (Man ska här komma ihåg att de två första Rilutek studier som ligger till grund för bl a texten i FASS (plus 3 månaders förlängd överlevnadstid efter 18 månaders behandlingstid) utfördes på ALS patienter med *avancerad* sjukdom med relativt få fungerande neuron, vilket till fullt förklarar skillnaderna i outcome jämfört med ovan nämnda fas 4 studier).
4. Mycket osedvanligt är artikeln i PNAS en kombinerad preklinisk-och klinisk studie. Som stöd för hypotesen att Li inducerar autofagi och därmed eliminering av patogena inklusioner i neuroner, presenteras en serie försök på ALS möss transgena för G93A-mutationen i SOD1 genen. Dessa möss har från födseln i deras genom ett tjugo-tal kopior av G93A-muterat humant SOD1 gen och utvecklar en motorneuronsjukdom när de är cirka 90 dagar gamla. I aktuella studier behandlades G93A SOD1 möss med intraperitoneal injektion av med Li från dag 75 (alltså 15 dagar *innan* symtomdebut) och observerar att dessa möss både får ALS senare och lever 25% längre än möss behandlat med koksalt intraperitonealt. Fornai et al. hittar vid obduktion att dessa G93A-möss har fler interneuroner i lamina VII i ryggmärgen jämfört med G93A-möss

Lithium och ALS

Peter M. Andersen, Vetenskaplig sekreterare Svenska neurologföreningen

Överläkare, Neurologiska kliniken, NUS, Universitetslektor, docent, Institutionen för klinisk neurovetenskap, UMU

behandlade med koksalt. Behandling av icke-transgena (normala) möss med Li gav ingen ökning i antalet av interneuroner i lamina VII. Att behandling med Li efter dag 75 skulle inducera neurogenes av spinala interneuroner hos enbart G93A-SOD1 möss tycker jag låter ”mindre sannolikt”. Detta resultat inger misstanke om hela studiens brist på kvalitetskontroll. En annan forskargrupp har tidigare rapporterat att Li givet presymptomatiskt till G93A SOD1 möss medför en lätt fördröjning i när mössen utvecklar symtom, men förkortar överlevnadstiden⁶. I detta sammanhang är det värt att notera att forskargrupper har kommit till mycket olika resultat när de har testat samma läkemedel på dessa G93A SOD1 möss.

5. De senaste 15 åren har vi upplevt flera ”breaking news” superlativa rapporter om effekten av nya läkemedel mot neurodegenerativa sjukdomar inkl ALS. Rapporterna är oftast utförda på cellkultur eller på transgena möss. Dessa rapporter har ofta fått mycket uppmärksamhet i massmedia och hos desperata patienter. Som ALS-kliniker är det svårt inte att notera att merparten av dessa rapporter härstammar från pre-kliniska forskare med begränsad kunskap om ALS sjukdomens klinik, epidemiologi och heterogenitet. Ett flertal av dessa läkemedel har i senare stora kostsamma dubbelt-blind randomiserade studier visat att inte ha signifikant klinisk effekt, och för fyra läkemedel (minocycline, topiramid, EDTA, penicillamin) var överlevnadstiden kortare i behandlingsgruppen än i placebogruppen.
6. En olycklig konsekvens av de mycket positiva ord som används i Fornai et al’s artikel är att det har blivit mycket svårt att rekrytera patienter till de fem planerade dubbelt blind randomiserade lithium studier i Italien, Holland, Storbritannien, USA och Kanada (patientföreningarna har lagd mycket stor press för att få dessa studier genomfört). Enligt uppgift har det även visat sig svårt att rekrytera patienter till andra nya studier (talampanel, ceftriaxon).
7. Fornai et al. har fått kritik för att de i artikeln i PNAS ej diskuterar svagheterna vid deras resultat. I sitt tal vid Fondation André-Delambre ALS symposiet på McGill Universitet i Montreal 2008-09-26 betonade Francesco Fornai att han för närvarande ej kan rekommendera behandling med Lithium vid ALS. Det är tråkigt att han inte skrev detta i sin artikel i PNAS.
8. Vad ytterligare är anmärkningsvärt med denna artikel är sättet den är publicerat på: Artikeln är publicerad i PNAS som en direkt artikel (s k track 1) utan oberoende peer-review granskning av manuskriptet. Om resultaten verkligen är så bra som författarna hävdar, varför försökte de inte att publicera resultaten i de mera respekterade kliniska tidskrifter med peer-review, t ex Lancet eller N Eng J Med?

Som ALS läkare och forskare hoppas jag att Li har en neuroprotektiv effekt. Det är bara tråkigt att Fornai et al. har skrivit en synnerligen dålig artikel som mest förefaller vara riktad till media, patienter och anslagsgivare och inte till det vetenskapliga samhället. Vi får hoppas att *lege artis* utförda kliniska studier visar att Li har en neuroprotektiv effekt och att Li kan användas som del i behandlingen vid ALS.

Referencer:

1. Fornai F, Longone P, Cafaro L, et al. Lithium delays progression of Amyotrophic lateral sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:2052-2057.

Lithium och ALS

Peter M. Andersen, Vetenskaplig sekreterare Svenska neurologföreningen

Överläkare, Neurologiska kliniken, NUS, Universitetslektor, docent, Institutionen för klinisk neurovetenskap, UMU

2. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS/motor neuron disease (MND)). Cochrane Database Syst Rev (2):CD001447, 2002.
3. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis--a population-based study in Ireland, 1996-2000. J Neurol 2003;250:473-479.
4. Brooks BR, Belden DS, Roelke K et al. Survival in Non-Riluzole treated ALS patients is identical before and since 1996: a clinic-based epidemiological study. ALS and other motor neuron disorders 2001;2, suppl 2:60-61 (abstract #P15).
5. Turner MR, Bakker M, Sham P, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2002;3:15-21.
6. Shin JH, Cho SI, Lim HR et al. Concurrent administration of Neu2000 and lithium produces marked improvement of motor neuron survival, motor function, and mortality in a mouse model of ALS. Mol Pharmacol 2007;71:965-975.

Tabell: Francesco Fornai et al. Behandling av ALS med Rilutek plus/minus lithium

	kontrollgrupp Rilutek 50 mg X 2	behandlingsgrupp Rilutek 50 mg X 2 Lithiumkarbonat 150 mg X 2
antal patienter <i>n</i>	28	16
antal kvinnliga patienter	16	8
antal manliga patienter	12	8
antal med bulbär presentation (PBP)	7	4
antal med spinal presentation	21	12

Francesco Fornai et al., PNAS 2008;105:2052-2057:

0-15 månader	Antal avlidna	7/28	0/16
	%	25	0
	Bulbär	4/7	0/0

Follow-up resultat presenterad av Francesco Fornai vid Fondation André-Delambre ALS symposiet, Montreal, Kanada, 2008-09-26:

15-27 månader	Antal avlidna	15/21	7/16
	%	71	43
	Bulbär	3/3	1/4