

Lakinimod kan bli alternativ vid skovvis förlöpande MS

Lakinimod (laquinimod) är ett nytt peroralt immunmodulerande farmaka vid MS, framtaget för att vara utan biverkningarna feber och myalgi, och har visat på god effekt vid djurförsök [1].

I en tidigare placebokontrollerad randomiserad MRT-studie tolererades det väl, och lakinimod i dosen 0,3 mg/dygn (N=63) men inte i dosen 0,1 mg (N=61) reducerade medelantalet aktiva lesioner (definierat som gadoliniumkontrastförstärkta (Gd⁺) lesioner, nyttillkomna eller förstörade T2-lesioner) efter 24 veckor med 44 procent (P=0,0498) [2]. Lakinimod är 20 gånger mer potent än dess föregångare rokinimex, som fick sin fas 2-studie avbruten på grund av allvarliga inflammatoriska biverkningar (hjärtinfarkt, serosit) [1, 2]. Verkningsmekanismen för båda läkemedlen är sannolikt en förskjutning i cytokinmönstret från en Th1- till en Th2-cytokinprofil [1].

Syftet med den aktuella studien [3] var att fastställa om 0,6 mg lakinimod per dygn hade en ytterligare dosberoende effekt än 0,3 mg lakinimod samt förekomst av (allvarliga) biverkningar. Patienterna hade haft minst ett eller flera skov under senaste året men inte sista månaden och på MRT minst en Gd⁺-lesion. Av 306 randomiserade patienter fullföljde 283 studien, fördelade till placebo (N=91), 0,3 mg lakinimod (N=92), 0,6 mg lakinimod (N=100).

Studien visade att gruppen som behandlats med 0,6 mg lakinimod hade signifikant lägre frekvens Gd⁺-lesioner vecka 24–36 än placebogruppen (medelantal 2,6 vs 4,2; P=0,0048) med störst skillnad vecka 36, nya T2-lesioner (1,6 vs 2,4; P=0,0013) och tillkomst av lågsignalerande lesioner på T1-viktad sekvens (0,25 vs 0,39; P=0,0064). Den årliga skovfrekvensen var i medeltal 0,52 för 0,6 mg lakinimod mot 0,77 för placebo. Ingen effekt konstaterades vid behandling med 0,3 mg lakinimod. Det förelåg ingen skillnad i biverkningsfrekvens mellan grupperna, men risken att få förhöjda leverenzymmer var dosberoende.

Författarna konkluderar att 0,6 mg lakinimod/dygn minskar den inflammatoriska aktiviteten i CNS, men först efter 12 veckor. Avsaknad av effekt med 0,3 mg lakinimod var överraskande, och författarna anger felkällor som att ingen intention-to-treat-analys hade gjorts, att tre gånger standarddosen för gadolini-

um hade använts i den förra studien och att observationstiden varit kort.

Studien har inskränkningar på grund av urvalet av patienter med i medeltal 4,8 Gd⁺-lesioner vid ingång i studien samt frågan om antalet Gd⁺-lesioner vid detta tillfälle var av betydelse för den uppnådda effekten eller inte. Den sent insättande effekten av 0,6 mg lakinimod/dygn, med 40,4 procents reduktion av Gd⁺-lesioner jämfört med placebo, gör studien högtintressant, eftersom resultatet är jämförbart med det av glatirameracetat [4].

Att 0,3 mg lakinimod hade effekt i den förra studien [2] men inte i denna talar dels för att kort behandlingstid och höga doser gadoliniumkontrasttillförsel kan ge missvisande MRT-resultat, dels för att en dosberoende effekt av läkemedlet saknas eller inte har kunnat visas efter nio månaders behandling. Lakinimod tycks skilja sig biverkningsmässigt från dess föregångare rokinimex, och få patienter avbröt studien på grund av allvarliga händelser.

Effekt kontra risk för (allvarliga) biverkningar är avgörande för val av läkemedel. Riskerna med läkemedel kan dock visa sig först efter att många patienter behandlats [5]. Fortsatta långtidsstudier blir därför avgörande för att visa om tablettbehandling med 0,6 mg lakinimod/dygn kan bli ett alternativ (för vissa patienter) vid skovvis förlöpande MS.

Sven-Erik Eriksson

överläkare, neurologmottagningen, Falu lasarett

1. Brunmark C, et al. The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2002;130:163-72.
2. Polman CH, et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. Laquinimod in relapsing MS study group. *Neurology.* 2005;64:987-91.
3. Comi G, et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet.* 2008;371:2085-92.
4. Comi G, et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging – measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian glatiramer acetate study group. *Ann Neurol.* 2001;49:290-7.
5. Yoursy TA, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006;354:924-33.



Foto: Håkan Bergqvist/IBL

Antalet soltimmar per dygn påverkar aktiviteten av 5-HTT och kan kanske förklara säsongrelaterade depressiva symtom.

Årstider påverkar protein för serotonintransport

Att årstider kan ha en högst påtaglig inverkan på humöret kommer knappast som någon nyhet för de flesta. Nu visar forskare från Kanada och Österrike att aktiviteten av det serotonintransporterande proteinet 5-HTT varierar över årstiderna. Rönen presenteras i tidskriften *Archives of General Psychiatry*.

5-HTT svarar för återupptag av serotonin från synapsen och påverkas av antidepressiva preparat inom gruppen serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Det är sedan tidigare känt att hög 5-HTT-aktivitet är kopplad till minskade halter av serotonin och minskad serotonerg signalering.

Författarna har utgått från 88 friska individer, som under en fyra år lång period genomgått undersökningar med PET-kamera för att följa aktiviteten av det serotonintransporterande proteinet. Aktiviteten av 5-HTT över tid har sedan jämförts med meteorologiska data över bl a antal soltimmar per dygn. Resultaten visar en säsongkorrelation, där få soltimmar per dygn är korrelerat med ökad aktivitet av 5-HTT, något som sedan i förlängningen alltså kan kopplas till lägre halter av serotonin i synapserna.

Rönen skulle kunna bidra till att förklara exempelvis säsongrelaterade depressiva tillstånd, konstaterar författarna. Varför aktiviteten av det serotonintransporterande proteinet påverkas av antalet timmar solljus är dock inte klarlagt.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Arch Gen Psychiatry. 2008;65:1072-8.