

Lavdose-naltrekson (LDN) ved multippel sklerose (MS)

KJELL-MORTEN MYHR

Professor/Overlege • Institutt for klinisk medisin 1, Universitetet i Bergen og Norsk MS-Register og Biobank, Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Naltrekson

Naltrekson er i «vanlige» doser på 50 mg en opioid antagonist som tidligere var godkjent for behandling av narkotikamisbruk. Lavdose-naltrekson (LDN) er imidlertid rapportert å kunne midlertidig blokkere opioid-reseptorer og gjennom det indusere b-endorfiner og opioid-reseptorer i dyremodeller. b-endorfiner kan blant annet virke på hypothalamiske nevroner som kan influere stemningsleie og smerte.

Lavdose-naltrekson (LDN) og multippel sklerose

LDN har over lengre tid vært brukt i flere pasientgrupper med kronisk sykdom, deriblant multippel sklerose (MS). Det hevdes at behandlingen har effekt på forskjellige MS-symptomer som eksempelvis smerter og følesansforstyrrelser, fatigue, spastisitet og blæredysfunksjon. Noen hevder også at LDN påvirker selve sykdomsutviklingen relatert til angrep og progresjon av funksjonssvikt. Problemstillingen ble nylig igjen aktualisert etter oppslag på TV2¹ og fornyet aktivitet på en «LDN-lobbyist»-nettside².

Til nå foreligger det imidlertid ingen dokumentasjon for slik effekt av LDN ved MS. Det er publisert tre PubMed-indekserte kliniske studier og i tillegg to MS-dyremodellstudier som omhandler LDN-behandling. De kliniske studiene inkluderer to fire-måneders placebo-kontrollerte cross-over undersøkelser av LDNs effekt på livskvalitet, og en tredje åpen studie over seks måneder evaluerer sikkerhet og tolerabilitet – med tillegg av MS-relaterte symptomer. Databasesøk³ etter pågående og planlagte studier med søkeordene «multiple sclerosis – MS – low dose naltrexone – LDN) viser ingen nye studier registrert.

1. <http://www.tv2.no/nyheter/vartlilleland/ukjent-medisinkan-gi-haap-for-tusenvis-av-pasienter-3996970.html>
2. <http://www.ldn.no/>
3. <http://clinicaltrials.gov/>

LDN-Studier & MS

Sharafaddinzadeh og medarbeidere (1)

gjennomførte en dobbel-blindet, placebo-kontrollert studie med parallell-gruppe og cross-over design, ved to universiteter i Iran. Totalt ble 96 pasienter med attackvis MS (RRMS) eller sekundær progressive MS (SPMS) inkludert for behandling med 4,5 mg «low-dose naltrexone» (LDN) i totalt 17 (8+1+8) uker.

Primært endepunkt var å undersøke effekt av LDN på livskvalitet og generell helse målt ved MS-spesifikk livskvalitet (MSQoL-54).

Resultatene viste ingen effekt av LDN. Det ble ikke registrert alvorlige bivirkninger, men de vanligste bivirkningene var kvalme, magesmerter, endret stemningsleie, irritabilitet, hodepine og leddsmerter.

Cree og medarbeidere (2)

gjennomførte en dobbel-blindet, placebo-kontrollert studie med parallell-gruppe og cross-over design, ved ett universitet i USA. Totalt ble 80 pasienter med attackvis MS (RRMS), sekundær progressiv MS (SPMS) eller primær progressiv MS (PPMS) inkludert for behandling med 4,5 mg LDN i totalt 17 (8+1+8) uker.

Primært endepunkt var å undersøke effekt av LDN på selvrapportert livskvalitet målt ved MSQOL.

Resultatene viste at kun 60/80 pasienter (75 prosent) ble inkludert i hoved-analysen, grunnet drop-out (n=10) og mangelfull registrering (n=10). Analysene viste effekt av LDN på SF-36 mental helse summasjonsskår (SF-36 MCS), understøttet av bedre skår i dimensjonene «Role Emotion» og «Mental Health». Funnene ble også bekreftet av bedre skår på «Mental Health Inventory» (MHI). Det ble også rapportert om bedre skår målt ved «Pain Effects Scale» (PES), men dette ble ikke bekreftet i SF-36 dimensjonen (Bodily Pain). Det ble ikke vist effekt på fatigue eller autonome symptomer som blære-, tarm- og seksuell dysfunksjon. Ved sensitivitetsanalyse som inkluderte data som ved en «intention to treat»-analyse forsvant den mentale helseeffekten målt med SF-36 MCS og smerteeffekten målt ved PES, og MHI viste kun antydningvis effekt. Det ble ikke rapportert om alvorlige bivirkninger, men den vanligste bivirkningen var livlige drømmer.

Gironi og medarbeidere (3)

gjennomførte en åpen ukontrollert studie ved fire sykehus i Italia. Totalt ble 40 pasienter med primær progressive MS (PPMS) ble inkludert for behandling med 4,0 mg LDN i seks måneder.

Primært endepunkt var å undersøke sikkerhet (bivirkninger) og tolerabilitet, med tillegg av utvalgte MS-symptomer som inkluderte spastisitet (Modified Ashworth Scale), fatigue (Fatigue Severity Scale; FSS), smerte (Visual Analogue Scale; VAS) og depresjon (Beck Depression Inventory; BDI).

Resultatene viste at 35/40 pasienter (87,5 prosent) fullførte seks måneder behandling. Det var generell god tolerabilitet, men det ble rapportert om forhøyede leverenzymmer og leukopeni. I tillegg ble det rapportert om en pasient med forhøyet bilirubin og patologiske funn på ultralyd av lever. Andre bivirkninger var magesmerter, endret stemningsleie, irritabilitet og leddsmerter. Det ble registrert alvorlige hendelser hos to pasienter; en med lungekreft og en med øvre urinveisinfeksjon og nyresvikt, men disse ble vurdert å være uavhengig av behandling. Symptom-effekter er vanskelig å vurdere i en åpen studie, men det ble rapportert om forverring av smerter, bedring av spastisitet og ingen påvirkning av fatigue og depresjon.

LDN-studier og MS-dyremodeller

Zagon, Rahn og medarbeidere (USA)

har rapportert to studier (4, 5) som beskriver effekt av LDN på eksperimentell autoimmun encephalomyelitt (EAE – musmodell sykdom for MS). Begge studiene viser en moderat (~30 prosent) reduksjon i sykdomsinduksjon hos mus som mottok LDN.

Oppsummering/vurdering

Alle de kliniske studiene har begrensinger i studiedesign med hensyn til blant annet antall inkluderte pasienter, behandlingsvarighet, endepunkt og kontrollgruppe.

Ingen av studiene viser holdepunkt for sykdomsmodulerende effekter. Standard analyser av livskvalitetsstudiene viser prinsipielt ingen effekt. Det er heller ikke vist effekt på fatigue, smerte, blæredysfunksjon eller depre-

sjon. Den åpne studien indikerer faktisk forverring av smerter og samtidig bedring av spastisitet. Men på grunn av manglende kontroll-gruppe kan dette ikke vektlegges.

Dyremodellstudiene indikerer noe effekt av LDN. Effekten er moderat – og gir ikke grunnlag for klinisk bruk av medikamentet. I denne sammenheng er det viktig å understreke at det ikke nødvendigvis er samsvar mellom dyremodellstudier og kliniske effekter. Dette er godt illustrert fra kliniske studier som har vist at interferon-gamma og anti-tumor nekrose faktor (TNF)-alfa forverrer MS sykdommen (6–7), til tross for at sykdomsreduksjon var indikert ut i fra dyremodellstudier (8–10).

Konklusjon

Det foreligger ingen dokumentasjon på at LDN har effekt ved MS – verken på sykdomsutvikling eller symptomer. På bakgrunn av dette kan en ikke anbefale bruk av LDN

ved MS – og en må advare mot å stoppe pågående immunmodulerende behandling for i stedet å starte LDN-behandling.

REFERANSER

1. Sharafaddinzadeh N et al. The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler* 2010; 16: 964–9.
2. Cree BA et al. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 145–50.
3. Gironi M et al. A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1076–83.
4. Zagon IS et al. Endogenous opioids regulate expression of experimental autoimmune encephalomyelitis: a new paradigm for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Biol Med* 2009; 234: 1383–92.
5. Rahn KA et al. Prevention and diminished expression of experimental autoimmune encephalomyelitis by low dose naltrexone (LDN) or opioid growth factor (OGF) for an extended period: Therapeutic implications for multiple sclerosis. *Brain Res* 2011; 1381: 243–53.
6. Panitch HS et al. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* 1987; 1: 893–5.
7. van Oosten BW et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996; 47: 1531–4.
8. Voorthuis JA et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by intraventricular administration of interferon-gamma in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* 1990; 81: 183–8.
9. Ruddle NH et al. An antibody to lymphotoxin and tumor necrosis factor prevents transfer of experimental allergic encephalomyelitis. *J Exp Med* 1990; 172: 1193–200.
10. Baker D et al. Control of established experimental allergic encephalomyelitis by inhibition of tumor necrosis factor (TNF) activity within the central nervous system using monoclonal antibodies and TNF receptor-immunoglobulin fusion proteins. *Eur J Immunol* 1994; 24: 2040–8.

 Kjell-Morten.Myhr@k1.uib.no