

Essi Tuominen

**MATALA-ANNOKSINEN NALTREKSONI KROONISEN
VÄSYMYSOIREYHTYMÄN HOIDOSSA**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Toukokuu 2019

TIIVISTELMÄ

Essi Tuominen: Matala-annoksinen naltreksoni kroonisen väsymysoireyhtymän hoidossa
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Toukokuu 2019

Myalginen enkefalomyeliitti (ME)/krooninen väsymysoireyhtymä (CFS) on krooninen sairaus, joka rajoittaa merkittävästi potilaiden toimintakykyä ja voi johtaa työkyvyttömyyteen ja invalideuteen. Sairaudelle on ominaista rasituksen jälkeinen huonovointisuus (post-exertional malaise, PEM). Tällä hetkellä sairauteen ei tunneta yhtään yleisesti hyväksyttyä hoitoa.

1980-luvulla kehitettiin matala-annoksisena naltreksonina (low-dose naltrexone, LDN) tunnettu hoito, jossa naltreksonin päivittäinen annos on noin 1/10 normaaliin opioidiantagonismin tarvittavasta annoksesta, tavallisimmin 3-5 mg vuorokaudessa. LDN-hoidosta on julkaistu tutkijalähtöisiä tutkimuksia, joiden mukaan se lievittää oireita tai hidastaa taudin etenemistä muun muassa HIV:ssä/AIDS:ssa, Crohnin taudissa, MS-taudissa, fibromyalgiassa, syövässä, ihosairauksissa sekä erilaisissa kiputiloissa. Osa tutkimuksista on tapausselestuksia, mutta joukossa on myös kontrolloituja, satunnaistettuja tutkimuksia. Tutkimusten mukaan LDN on hyvin siedetty lääke.

Retrospektiivisen tutkimuksemme tavoitteena oli arvioida matala-annoksisen naltreksonin tehoa ja turvallisuutta kroonista väsymysoireyhtymää sairastavilla potilailla. 218 potilaan aineistossamme hoitovasteen (vähintään yhden ME/CFS-oireen lieveneminen) LDN:lle koki vähintään 73,9 % potilaista. LDN vaikutti myös olevan turvallinen hoitomuoto kroonista väsymysoireyhtymää sairastavilla potilailla.

Avainsanat: väsymys, myalginen enkefalomyeliitti, opioidiantagonisti, naltreksoni, opioidireseptori, haittavaikutus, siedettävyys

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 Kirjallisuuskatsaus

1.1 Krooninen väsymysoireyhtymä	
1.1.1 Kroonisen väsymysoireyhtymän diagnoosi ja esiintyvyys.....	1
1.1.2 Kroonisen väsymysoireyhtymän etiologia ja liitännäissairaudet.....	1
1.1.3 Kroonisen väsymysoireyhtymän hoito.....	2
1.2 Matala-annoksinen naltreksoni	
1.2.1 Opioidireseptorit ja naltreksoni.....	2
1.2.2 Matala-annoksinen naltreksoni (LDN) ja sen siedettävyyys.....	3
1.2.3 LDN sairauksien hoidossa	
1.2.3.1 HIV/AIDS.....	4
1.2.3.2 Crohnin tauti.....	5
1.2.3.3 MS-tauti.....	5
1.2.3.4 Fibromyalgia.....	5
1.2.3.5 Syövät.....	6
1.2.3.6 Muut sairaudet.....	7
1.2.4 LDN:n vaikutusmekanismit	
1.2.4.1 Beeta-endorfiini.....	8
1.2.4.2 Sytokiinit.....	8
1.2.4.3 OGF-OGFr-akseli.....	9
1.3 Lähteet.....	10

2 Tutkimus: Matala-annoksinen naltreksoni kroonisen väsymysoireyhtymän hoidossa

2.1 Yhteenveto.....	13
2.2 Johdanto.....	14
2.3 Aineisto ja menetelmät.....	15
2.4 Tulokset.....	17
2.5 Pohdinta	
2.5.1 Hoitovaste.....	18
2.5.2 LDN-hoidon haittaoireet.....	19
2.5.3 Tutkimusasetelman asettamat rajoitukset.....	20
2.5.4 Lumevaste.....	21
2.5.5 Loppusanat.....	22
2.6 Lähteet.....	23
2.7 Taulukot ja kuvat.....	26
2.8 Tiivistelmä.....	36

1 KIRJALLISUUSKATSAUS

1.1 Krooninen väsymysoireyhtymä

1.1.1 Kroonisen väsymysoireyhtymän diagnoosi ja esiintyvyys

Myalginen enkefalomyeliitti (myalgic encephalomyelitis, ME)/ krooninen väsymysoireyhtymä (chronic fatigue syndrome, CFS) on krooninen sairaus, joka voi johtaa työkyvyttömyyteen ja merkittävään invaliditeettiin. Vuonna 2015 Institute of Medicine (IOM) ehdotti kroonisen väsymysoireyhtymän nimen vaihtamista sairauden luonnetta paremmin kuvaavaksi systeemiseksi rasisintoleranssisairaudeksi (systemic exertion intolerance disease, SEID). Uusissa diagnostisissa kriteereissä SEID-diagnoosin kulmakivi on merkittävä toimintakyvyn aleneminen (työ, opiskelu, sosiaalinen kanssakäyminen tai itsestä huolehtiminen), joka on kestänyt vähintään kuusi kuukautta. Toimintakyvyn laskuun liittyy uupumus, joka on usein vaikea-asteinen ja jolla on selkeä alkamisajankohta. Uupumus ei selity liiallisella rasituksella eikä merkittävästi lievene levossa. Pääkriteereihin kuuluvat myös virkistämätön yöuni sekä oireiden paheneminen normaaliin elämään liittyvän fyysisen, kognitiivisen tai psyykkisen rasituksen seurauksena (post-exertional malaise = PEM). IOM:n laajan kirjallisuuskatsauksen perusteella onkin näyttöä siitä, että juuri PEM erottaa kroonisen väsymysoireyhtymän muista sairauksista. Yllä mainittujen kolmen pääkriteerin lisäksi SEID-diagnoosi edellyttää kognitiivisia ongelmia tai oireiden pahenemista pystyasennossa (ortostaattinen intoleranssi). Muita oireita voivat olla esimerkiksi kipu (lihaskipu, nivel-, kurkku-, pääkipu jne.), ruoansulatuskanavan oireet, arat imusolmukkeet kainaloissa ja kaulalla sekä yliherkkyydet (ruoat, lääkkeet, kemikaalit). (1)

Kroonisen väsymysoireyhtymän vallitsevuudeksi on arvioitu 0,5-1 % yleisessä aikuisväestössä (1). Tämän mukaan Suomessa olisi noin 27 500–55 000 CFS-potilasta. Arviolta 84–91 % potilaista on diagnosoimatta (1).

1.1.2 Kroonisen väsymysoireyhtymän etiologia ja liitännäissairaudet

Kroonisen väsymysoireyhtymän etiologia on edelleen avoin. Useissa tutkimuksissa se on liitetty immuunijärjestelmän heikentyneeseen toimintaan. CFS-potilailla on todettu esimerkiksi alentunut

luontaisten tappajasolujen aktiivisuus sekä muutoksia sytokiinien tuotannossa ja tulehdusmerkkiaineissa verrattuna terveisiin verrokkeihin. (1, 2). On näyttöä, että ainakin tietyllä joukolla CFS-potilaita sairauten liittyy autoimmuunimekanismeja. Useissa tutkimuksissa krooninen väsymysoireyhtymä on liitetty autovasta-aineiden esiintymiseen esimerkiksi tuman rakenteita, solukalvon rakenteita ja hermovälittäjäaineiden reseptoreita kohtaan. (3)

Krooniseen väsymysoireyhtymään liittyy läheisesti useita muita sairaustiloja, joista jotkut voivat kehittyä vuosia ennen CFS:ää. Tällaisia liitännäissairauksia ovat esimerkiksi myofaskiaalinen kipuoireyhtymä, purentaelimistön toimintahäiriöt, ärtyvän suolen oireyhtymä, interstitiaalinen virtsarakkotulehdus, yliaktiivinen virtsarakko, Raynaud'n oireyhtymä, hiippaläpän prolapsi, masennus, migreeni, allergiat, tuoksuyliherkkyys, Hashimoton tyreoidiitti sekä kuivasilmäisyys. (4)

Yksi yleisimmistä liitännäissairauksista on fibromyalgia. Fibromyalgiaan ja krooniseen väsymysoireyhtymään liittyy paljon samoja oireita, kuten kipu, väsymys, unihäiriöt ja kognitiiviset vaikeudet (1). Fibromyalgiassa kipu on pääasiallinen oire, mutta toisaalta myös joillain CFS-potilailla kipu on merkittävä ongelma (4). Arviolta 20–70 % CFS-potilaista sairastaa myös fibromyaliata (1).

1.1.3 Kroonisen väsymysoireyhtymän hoito

Krooniseen väsymysoireyhtymään ei ole vakiintunutta hoitoa. Vuonna 2011 julkaistun PACE-tutkimuksen tulokset, joiden mukaan kognitiivinen käyttäytymisterapia (cognitive behavioral therapy, CBT) ja asteittainen liikuntaterapia (graded exercise therapy, GET) lieventävät kroonisen väsymysoireyhtymän oireita, osoittautuivat myöhemmin virheellisiksi, eikä näitä hoitomuotoja voida enää pitää tehokkaina (5,6,7).

1.2 Matala-annoksinen naltreksoni

1.2.1 Opioidireseptorit ja naltreksoni

Opioidireseptorit kuuluvat G-proteiinikytkentäisiin reseptoreihin, ja niitä on esimerkiksi aivoissa, selkäytimessä, suolistossa sekä immuunijärjestelmän soluissa (8,9). Opioidireseptoreja on kolme

päätyyppiä: μ -, δ - ja κ -opioidi reseptori. Lisäksi on löydetty neljäs reseptori, nosiseptiiniopioidi reseptori (NOP-reseptori), jolla on opioidi reseptoreja muistuttava rakenne, mutta se ei kuitenkaan sido samoja ligandeja (9). Opioidi reseptoreilla on tärkeä rooli kivun säätelyssä, mutta lisäksi ne vaikuttavat esimerkiksi mielialaan, suoliston toimintaan sekä verenpaineen sentraaliseen säätelyyn (8).

Endogeeniset opioidit ovat opioidi reseptoreihin sitoutuvia peptidejä, ja niihin kuuluvat esimerkiksi endorfiinit, enkefaliinit, dynorfiinit sekä endomorfiinit (8).

Naltreksoni on pitkävaikutteinen, puolisynteettinen opioidi antagonistti, jolla on suurin affiniteetti μ -opioidi reseptoriin. Ensikierron metaboliassa maksassa naltreksoni muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi, 6- β -naltreksoniksi. Naltreksonin puoliintumisaika on noin 10 tuntia ja erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Naltreksonia käytetään alkoholi- ja opiaattiriippuvuuden hoidossa annoksen ollessa tyypillisesti noin 50 mg vuorokaudessa. Aivoissa etanoli lisää endogeenisten opioidien vapautumista, mikä johtaa aivojen palkkiojärjestelmän aktivaatioon ja sitä kautta mielihyvän tunteeseen. Naltreksoni estää endogeenisten opioidien sitoutumisen opioidi reseptoreihin, minkä seurauksena alkoholinkäyttöön liittyvä euforia vähenee. (10) Naltreksonin aiheuttamia haittavaikutuksia ovat esimerkiksi pahoinvointi, päänsärky, huimaus, hermostuneisuus, nukkumisvaikeudet sekä harvinainen maksan toiminnan häiriöt (8).

1.2.2 Matala-annoksinen naltreksoni (LDN) ja sen siedettävyys

1980-luvulla kehitettiin matala-annoksisena naltreksonina tunnettu hoito (low-dose naltrexone, LDN), jossa naltreksonin päivittäinen annos on noin 1/10 normaaliin opioidi antagonisttiin tarvittavasta annoksesta, tavallisimmin 3-5 mg/vrk.

Pienissä aineistoissa, joissa LDN-hoidon siedettävyttä on verrattu lumehoittoon, LDN on ollut hyvin siedetty lääke. Fibromyalgiaa sairastavilla potilailla LDN oli yhtä hyvin siedetty kuin lumehoito (siedettävyys asteikolla 0-100: $89,2 \pm 15,1$ vs $89,4 \pm 15,6$; $P = 0,809$). Vilkkaita unia (37 % vs 13 %, $P = 0,037$) ja päänsärkyä (16 % vs 3 %, $P = 0,044$) esiintyi LDN-hoidon aikana merkitsevästi enemmän kuin lumehoidon aikana. (11) Crohnin tautia sairastavilla potilailla väsymyksen ilmaantuvuus (0 potilasta vs 3 potilasta, $P = 0,04$) oli pienempi LDN:ää kuin lumehoittoa saaneilla. Muiden sivuvaikutusten ilmaantuvuuksissa ei todettu merkitsevää eroa ryhmien välillä. (12) 12 Crohnin tautia sairastavalla lapsella puolestaan sivuvaikutusten ilmaantuvuudessa ei ollut merkitsevää eroa LDN:ää ja

lumelääkettä saaneiden lasten välillä, mutta esimerkiksi epätavallisia unia raportoitiin ainoastaan LDN:ää saaneessa ryhmässä (2 lasta vs 0 lasta) (13).

Retrospektiivisessä analyysissä, jossa oli mukana 215 MS-tautia sairastavaa potilasta, LDN-hoidon (3,5 mg/vrk) keskimääräinen pituus oli 817 päivää. Raportoituja haittavaikutuksia olivat esimerkiksi unettomuus (6 %) sekä vilkkaat unet (5 %), kun taas 77 % potilaista ei raportoinut ollenkaan haittavaikutuksia LDN-hoidon aikana. Kukaan potilaista ei joutunut sairaalaan haittavaikutusten vuoksi. (14)

1.2.3 LDN sairauksien hoidossa

1.2.3.1 HIV/AIDS

LDN-hoidon kehitti amerikkalainen neurologi, professori Bernard Bihari 1980-luvun puolivälissä. Vuosina 1985–86 Biharin tutkimusryhmä suoritti ensimmäisen kliinisen LDN-tutkimuksen 38 AIDS-potilaalla. Tutkimuksessa LDN-hoidon todettiin pienentävän patologisen korkeita IFN alfa – pitoisuuksia, mikä puolestaan oli yhteydessä pienempään kuolleisuuteen sekä opportunististen infektioiden määrään. (15) Vuonna 1995 Biharin tutkimusryhmä raportoi 158 LDN:ää käyttävän HIV/AIDS -potilaansa tulokset (vain 10:llä antiviraalinen lääkitys). LDN-hoitoon sitoutuneilla potilailla keskimäärin 18 kuukauden hoidon aikana CD4-solujen määrän lasku pysähtyi, samoin taudin eteneminen. (16)

Vuonna 2011 julkaistiin kaksi Malissa tehtyä LDN-tutkimusta, joissa oli mukana HIV-positiivisia aikuisia, joilla ei vielä ollut AIDS-oireita (17, 18). Toinen tutkimuksista oli satunnaistettu ja kontrolloitu, ja siinä tutkittiin LDN:n tehoa yhdistettynä antiretroviraaliseen hoitoon (ART) 9 kuukauden ajan. CD4-tason nousu oli suurempi hoitoryhmässä (ART + LDN, 51 potilasta) kuin kontrolliryhmässä (ART + lumelääke, 49 potilasta), ja tutkimusryhmä suosittelee jatkotutkimuksia. (17)

1.2.3.2 Crohnin tauti

LDN:n tehosta ja turvallisuudesta aktiivisen Crohnin taudin hoidossa on tehty kaksi satunnaistettua, lumekontrolloitua tutkimusta. Smithin ym. (2011) suorittamassa tutkimuksessa oli mukana 34 Crohnin tautia sairastavaa aikuista, joiden sairaus oli kliiniseltä vaikeusasteeltaan vähintään keskivaikea (Crohn's Disease Activity Index = CDAI vähintään 220). Potilaat saivat 12 viikon ajan iltaisin LDN:ää (4,5 mg) tai lumelääkettä. Pääasiallisen vastemuuttujan eli vähintään 70 pisteen laskun CDAI:ssä 12 viikon jälkeen saavutti 88 % LDN:ää saaneista ja 40 % lumelääkettä saaneista ($p=0.009$). Myös kolonoskopiaan perustuvissa mittareissa nähtiin merkittävä vaste 12 viikon LDN-hoidon jälkeen. (12)

Vuonna 2013 puolestaan tehtiin pilottitutkimus vähintään keskivaikeaa Crohnin tautia sairastavilla lapsilla. 12 lasta satunnaistettiin saamaan kahdeksan viikon ajan LDN:ää (0,1 mg/kg/vrk, max 4,5 mg) tai lumelääkettä. Crohnin taudin aktiivisuus (Pediatric Crohn's Disease Activity Index = PCDAI) väheni keskimäärin enemmän LDN:ää saaneilla, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. (13)

1.2.3.3 MS-tauti

LDN-hoidosta MS-taudissa on julkaistu kaksi satunnaistettua, lumekontrolloitua tutkimusta. Kummatkin tutkimukset olivat crossover-tutkimuksia, joissa tutkittavat käyttivät kahdeksan viikon ajan joko LDN:ää (4,5 mg iltaisin) tai lumelääkettä ja yhden viikon ”wash out”-jakson jälkeen kahdeksan viikkoa toista vaihtoehtoa. Toisessa tutkimuksessa itseraportoitu elämänlaatu (MSQLI) henkistä suorituskyykyä arvioivissa osa-alueissa parani merkitsevästi enemmän LDN- kuin lumehoidon aikana, kun taas toisessa tutkimuksessa elämänlaadun (MSQoL-54) muutoksessa ei ollut eroa ryhmien välillä. (19, 20)

1.2.3.4 Fibromyalgia

LDN-hoidosta fibromyalgiaa sairastavilla potilailla julkaistiin vuonna 2009 10 potilaan pilottitutkimus, jossa LDN:n todettiin vähentävän fibromyalgiaoireita lumelääkettä enemmän (21). Saman tutkimusryhmän vuonna 2013 julkaistu satunnaistettu, lumekontrolloitu crossover-tutkimus käsitti 28

fibromyalgiaa sairastavaa naista. Tutkittavat käyttivät LDN:ää (4,5 mg iltaisin) 12 viikon ajan ja tämän jälkeen lumelääkettä neljän viikon ajan tai ensin lumelääkettä neljä viikkoa ja sen jälkeen LDN:ää 12 viikkoa. Kipu asteikolla 0-100 väheni LDN-hoidon aikana 28,8 % lähtötasosta ja lumehoidon aikana 18,0 % (p=0,016). Lisäksi mielialassa ja yleisessä tyytyväisyydessä elämään havaittiin merkitsevä paraneminen LDN-hoidon aikana mutta unenlaadussa tai uupumuksessa ei. (11)

1.2.3.5 Syövät

LDN-hoidon kehittäjä Bihari käytti LDN:ää vuodesta 1999 lähtien myös eri syöpien hoidossa noin 450 potilaalla. Organisaation internetsivuilla esitettävien tulosten mukaan vuonna 2004 Biharilta puuttui seurantatiedot 21 % potilaista ja 19 % oli kuollut (suurin osa ensimmäisten 8-12 viikon aikana ollessaan jo hoidon alussa huonokuntoisia). Niistä 220 potilaasta, jotka olivat käyttäneet LDN:ää yli 6 kuukautta, lähes kaikilla (211 potilaalla) tuumorimassa ja oireet olivat vähentyneet tai taudin eteneminen oli pysähtynyt. (22)

LDN:n tehosta eri syöpien hoidossa on julkaistu lukuisia eläinkokeisiin perustuvia artikkeleita. Ihmisten osalta julkaistut tutkimukset ovat olleet tapausselostuksia. Yleensä näissä tutkimuksissa potilaat ovat aiemmin saaneet perinteisiä syöpähoitoja, kuten sytostaatteja, mutta ne on lopetettu tehottomuuden tai haittavaikutusten vuoksi. Jotkut potilaat ovat kieltäytyneet sytostaattihoidosta. Yhteistä näille tutkimuksille on myös se, että yleensä LDN-hoitoa ei ole käytetty ainoana hoitona vaan esimerkiksi ravintolisiin yhdistettynä.

Berksonin ym. (2006, 2009) tapausselostuksissa neljä metastaattista haimasyöpää sairastavaa potilasta sai vaihtoehtoisena hoitona LDN:ää 4,5 mg iltaisin, suonensisäisesti alfalipoiinihappoa (ALA) kaksi kertaa viikossa sekä oraalista antioksidanttiyhdistelmää (ALA, selenium, silymariini). Hoidon aloittamisen jälkeen kaikkien potilaiden oireilu lieveni huomattavasti tai loppui ja kuvantamistutkimusten perusteella taudin eteneminen pysähtyi tai saavutettiin remissio. Yksi potilaista oli edelleen oireeton eikä taudin etenemisestä ollut merkkejä 78 kuukautta haimasyöpä-diagnoosin saamisen jälkeen. (23,24) Sama tutkimusryhmä julkaisi tapausselostuksen 61-vuotiaasta follikulaarista lymfoomaa sairastavasta miehestä, joka päätti lopettaa ALA-infuusiot viikon jälkeen ja jatkoi pelkällä LDN:llä (3 mg/vrk). LDN-hoidon aikana taudin aktiivisuus väheni selvästi ja imusolmukealueet pienenivät. (25) Keuhkoon metastasoinutta munuaissyöpää sairastava mies sai LDN:ää (4,5 mg/vrk)

sisältävää yhdistelmähoitoa (LDN, C-vitamiini i.v., ALA i.v., antioksidanttivalmiste p.o., hydroksisitraatti p.o., elintapamuutokset), jonka myötä potilaan oireet helpottivat ja keuhkojen metastaasi hävisi. Edelleen seitsemän vuotta diagnoosin jälkeen CT:ssä ei näkynyt merkkejä syövän uusiutumisesta. (26) Schwarzin ym. (2014) mukaan LDN:ää (5 mg/vrk) sisältävä yhdistelmähoito (LDN, ALA i.v., hydroksisitraatti p.o.) metastaattisia eri syöpiä sairastavilla, palliatiivisessa hoidossa olevilla potilailla saattaa joidenkin kohdalla hidastaa syövän etenemistä (27).

1.2.3.6 Muut sairaudet

LDN-hoidosta on julkaistu useita tapausselostuksia eri ihosairauksista kärsivillä potilailla, joiden ihosairauteen ei ole saatu riittävää vastetta perinteisillä hoidoilla. Ihokeliakiapotilaalla, jolla gluteenittomasta dieetistä huolimatta oli ihottumaa, kolmen kuukauden LDN-hoito (4,5 mg/vrk) hävitti ihottuman kokonaan ja kahden vuoden hoidon jälkeen ihottuma oli edelleen poissa (28).

Läiskäpsoriasista sairastavalla potilaalla puolestaan ihottuma-alueiden pinta-ala väheni kymmenesosaan kuuden kuukauden LDN-hoidon (4,5 mg/vrk) aikana (29). Lisäksi on julkaistu tapausselostuksia LDN-hoidosta hyötyneistä potilaista, jotka ovat sairastaneet sklerodermaa, karvatuppien punajäkälää (lichen planopilaris), pisarapsoriasista tai dermatomyosiittia. Leen ja Elstonin katsauksen (2018) mukaan ihotautien osalta LDN-hoitoa on eniten tutkittu ja sen tehosta on eniten näyttöä perinnöllistä rakkulasairautta, Hailey-Hailey tautia (familial benign chronic pemphigus) sairastavilla potilailla. Hailey-Hailey taudin osalta tapausselostuksia on julkaistu yhteensä 11 potilaasta, joista osalla taudin aiheuttamat ihomuutokset katosivat kokonaan LDN-hoidon myötä ja muillakin selvästi lievenivät. Joillain potilailla jo parin päivän tauko LDN-hoidossa sai ihomuutokset pahenemaan tai palaamaan. (30)

Lisäksi LDN-hoidosta on julkaistu tapausselostuksia erilaisiin kiputiloihin liittyen. Kahdella CRPS:ää (complex regional pain syndrome) sairastavalla potilaalla LDN:n (4,5 mg/vrk) lisääminen muuhun kipulääkitykseen vähensi selvästi kipua ja vaikutti muutenkin positiivisesti potilaiden vointiin (31). Diabeettista sensomotorista polyneuropatiaa seitsemän vuotta sairastaneella miehellä kivun voimakkuus väheni selvästi ja hyperalgesia katosi LDN-hoidon (4 mg/vrk) aikana (32). Kroonisessa epäspesifisessä alaselkävivussa LDN-hoito (4 mg/vrk) lievitti selkäkipua huomattavasti sekä paransi potilaan työ- ja toimintakykyä (33).

1.2.4 LDN:n vaikutusmekanismit

1.2.4.1 Beeta-endorfiini

LDN:llä on paradoksaalisia fysiologisia vaikutuksia, jotka eroavat selvästi naltreksonin tyypillisistä vaikutuksista. Erään hypoteesin mukaan LDN salpaa opioidireseptorit vain lyhyeksi aikaa, korkeintaan kuudeksi tunniksi. Hypoteesin mukaan tämä johtaa opioidireseptorien ilmentymisen lisääntymiseen sekä beeta-endorfiinin ja met-enkafaliinin lisääntyneeseen eritykseen. (34)

Perifeerisen veren mononukleaaristen solujen (PBMC) beeta-endorfiinikonsentraation todettiin olevan merkitsevästi matalampi CFS-potilailla ($13.85 \pm 1.32 \text{ pg}/10^6 \text{ solua}$, $n=17$) ja fibromyalgiapotilailla (16.7 ± 1.87 , $n=5$) verrattuna terveisiin verrokkeihin (25 ± 1.43 , $n=8$) (35). Sama havainto on tehty myös MS-tautia ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla (36, 37).

40 primääristä progressiivista MS-tautia sairastavaa potilasta käsittäneessä pilottitutkimuksessa perifeerisen veren mononukleaaristen solujen (PBMC) beeta-endorfiinikonsentraation todettiin kasvavan merkitsevästi kuuden kuukauden LDN-hoidon aikana sekä kuukausi hoidon päättymisen jälkeen verrattuna joka kerta edellisen mittauskerran arvoon (lähtötaso, 3 kk:n hoidon jälkeen, 6 kk:n hoidon jälkeen, 1 kk hoidon päättymisestä) (38).

1.2.4.2 Sytokiinit

Vuonna 2017 julkaistussa pilottitutkimuksessa tutkittiin LDN-hoidon vaikutusta proinflammatoristen sytokiinien plasmapitoisuuksiin kahdeksalla fibromyalgiaa sairastavalla naisella. Useiden proinflammatoristen sytokiinien (IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-15, IL-17A, IL-27, IFN- α , TGF- α , TGF- β , TNF- α ja G-CSF) pitoisuudet laskivat merkitsevästi kahdeksan viikon LDN-hoidon aikana verrattuna lähtötasoon. (39)

1.2.4.3 OGF-OGFr-akseli

Joidenkin lähteiden mukaan opioidireseptoreihin luetaan mukaan myös tumakalvolla sijaitseva α -reseptori, josta käytetään myös nimeä OGF-reseptori (OGFr, opioid growth factor receptor). Endogeenisella opioidilla [Met5]-enkefaliinilla havaittiin olevan inhibitorisia vaikutuksia solujen kasvuun sen sitoutuessa OGF-reseptoriin, minkä vuoksi se nimettiin opioidikasvutekijäksi (OGF, opioid growth factor). (40) OGF:n on todettu inhiboivan solujen jakautumista normaaleissa soluissa, syöpäsoluissa sekä bakteereissa (41).

Naltreksoni on OGF-reseptorin antagonistisi. LDN:n ajatellaan inhiboivan solujen kasvua OGF-OGFr-akselin säätelyn kautta. LDN:n vaikutus näyttäisi perustuvan sen vaikutusaikaan: LDN:n salpatessa OGF-reseptorin vain lyhyeksi aikaa OGF:n ja OGF-reseptorin ilmentyminen lisääntyy. Tämä saattaa selittää LDN:n hyödyllisiä vaikutuksia autoimmuunisairauksien ja syöpien hoidossa. Jatkuva OGF-reseptorin salpaus normaaliannoksella naltreksonilla puolestaan edistää solujen jakautumista, mikä on hyödyllistä esimerkiksi haavojen paranemisessa. (40, 42)

1.3 Lähteet

- (1) IOM-report. Committee on the diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine. *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness*. Washington, D.C.: The National Academies Press (US); 2015.
- (2) Nijs J, Nees A, Paul L, De Kooning M, Ickmans K, Meeus M, Van Oosterwijck J. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev*. 2014;20:94-116.
- (3) Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, Scheibenbogen C, European Network on ME/CFS (EUROMENE). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome—evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):601–609.
- (4) Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. Myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2003;11(1).
- (5) White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, Baber HL, Burgess M, Clark LV, Cox DL, Bavinton J, Angus BJ, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M, PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 2011;377(9768):823-36.
- (6) Vink M. The PACE Trial Invalidates the Use of Cognitive Behavioral and Graded Exercise Therapy in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Review. *J Neurol Neurobiol* 2(3).
- (7) Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, Levin B. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol*. 2018;6(1):6
- (8) Koulu, Mervaala (toim.). *Farmakologia ja toksikologia*. 9. uudistettu painos 2013.
- (9) Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *Eur J Pharmacol*. 2015;763(Pt B):206-13.
- (10) Sudakin D. Naltrexone: not just for opioids anymore. *J Med Toxicol*. 2016;12(1):71-5.
- (11) Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):529-38.
- (12) Smith JP, Bingaman SI, Ruggiero F, Mauger DT, Mukherjee A, McGovern CO, Zagon IS. Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2011;56(7):2088–97.
- (13) Smith JP, Field D, Bingaman SI, Evans R, Mauger DT. Safety and tolerability of low-dose naltrexone therapy in children with moderate to severe Crohn's disease: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(4):339-45.
- (14) Turel AP, Oh KH, Zagon IS, McLaughlin PJ. Low dose naltrexone for treatment of multiple sclerosis: a retrospective chart review of safety and tolerability. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(5):609–11.
- (15) Bihari B, Drury F, Ragone V, Ottomanelli G, Buimovici-Klein E, Orbe M, Foeste W, Thomas J, Kirk R. Oral Presentation at the IV International AIDS Conference In Stockholm, June 1988. Low Dose Naltrexone in the Treatment of Acquired Immune Deficiency Syndrome.
https://www.lowdosenaltrexone.org/ldn_aids_1988.htm

- (16) Bihari B. Efficacy of low dose naltrexone as an immune stabilizing agent for the treatment of HIV/AIDS (letter). *AIDS Patient Care* 1995;9:3.
- (17) Traore AK, Thiero O, Dao S, Kounde FFC, Cisse M, Mccandless JB, Zimmerman JM, Coulibaly K, Diarra A, Keita MS, Diallo S, Traore IG, Koita O. Impact of low dose naltrexone (LDN) on antiretroviral therapy (ART) treated HIV + adults in Mali: a single blind randomized clinical trial. *J AIDS HIV Res.* 2011;3(10):189–198.
- (18) Traore AK, Thiero O, Dao S, Kounde FFC, Faye O, Cisse M, Mccandless JB, Zimmerman JM, Coulibaly K, Diarra A, Keita MS, Diallo S, Traore IG, Koita O. Single cohort study of the effect of low dose naltrexone on the evolution of immunological, virological and clinical state of HIV+ adults in Mali *J AIDS HIV Res.* 2011;3(10):180-188.
- (19) Cree BA, Kornyeveva E, Goodin DS. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;68(2):145-50.
- (20) Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Kashipazha D, Majdinasab N, Shalbafan B. The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler.* 2010;16(8):964-9.
- (21) Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain Med.* 2009;10(4):663-72.
- (22) Bihari B. LDN and cancer. 2004. <http://www.lowdosenaltrexone.org>. Accessed June 5, 2007.
- (23) Berkson BM., Rubin DM, Berkson AJ. The long-term survival of a patient with pancreatic cancer with metastases to the liver after treatment with the intravenous α -lipoic acid/low-dose naltrexone protocol. *Integr Cancer Ther.* 2006;5(1):83-9.
- (24) Berkson BM., Rubin DM, Berkson AJ. Revisiting the ALA/N (alpha-lipoic acid/low-dose naltrexone) protocol for people with metastatic and nonmetastatic pancreatic cancer: a report of 3 new cases. *Integr Cancer Ther.* 2009;8(4):416-22.
- (25) Berkson BM., Rubin DM, Berkson AJ. Reversal of signs and symptoms of a B-cell lymphoma in a patient using only low-dose naltrexone. *Integr. Cancer Ther.* 2007;6(3):293–296.
- (26) Berkson BM, Calvo Riera F. The long-term survival of a patient with stage IV renal cell carcinoma following an integrative treatment approach including the intravenous α -lipoic acid/low-dose naltrexone protocol. *Integr Cancer Ther.* 2017;17(3):986-993.
- (27) Schwartz L, Buhler L, Icard P, Lincet H, Steyaert JM. Metabolic treatment of cancer: intermediate results of a prospective case series, *Anticancer Res.* 2014;34(2):973–980.
- (28) Weinstock LB, Myers TL, Steinhoff M, Smith JP. Successful treatment of adult-onset dermatitis herpetiformis with low dose naltrexone. *J Clin Med Case Stud.* 2017;2(3).
- (29) Bridgman AC, Kirchhof MG. Treatment of psoriasis vulgaris using low-dose naltrexone. *JAAD Case Rep.* 2018;4:827–829.
- (30) Lee B, Elston D. The uses of naltrexone in dermatological conditions. *J Am Acad Dermatol.* 2018. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.031 (Epub ahead of print)
- (31) Chopra P, Cooper MS. Treatment of complex regional pain syndrome (CRPS) using low dose naltrexone (LDN). *J. NeuroImmune Pharmacol.* 2013;8(3):470–476.
- (32) Hota D, Srinivasan A, Dutta P, Bhansali A, Chakrabarti A. Off-label, low-dose naltrexone for refractory painful diabetic neuropathy. *Pain Med.* 2016;17(4):790–791.
- (33) Ghai B, Bansal D, Hota D, Shah CS. Off-label, low-dose naltrexone for refractory chronic low back pain. *Pain Med.* 2014;15(5):883–884.
- (34) Brown N, Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life. *Med Hypotheses.* 2009;72(3):333-7.

- (35) Panerai AE, Vecchiet J, Panzeri P, Meroni PL, Scarone S, Pizzigallo E, Giamberardino MA, Sacerdote P. Peripheral blood mononuclear cell beta-endorphin concentration is decreased in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia but not in depression: preliminary report. *Clin J Pain*. 2002;18(4):270-3.
- (36) Gironi M, Furlan R, Rovaris M, Comi G, Filippi M, Panerai AE, Sacerdote P. Beta endorphin concentrations in PBMC of patients with different clinical phenotypes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2003;74:495-7.
- (37) Wiedermann CJ, Sacerdote P, Propst A, Propst T, Judmaier G, Kathrein H, Vogel W, Panerai AE. Decreased beta-endorphin content in peripheral blood mononuclear leukocytes from patients with Crohn's disease. *Brain Behav Immun*. 1994;8:261-9.
- (38) Gironi M, Martinelli-Boneschi F, Sacerdote P, Solaro C, Zaffaroni M, Cavarretta R, Moiola L, Bucello S, Radaelli M, Pilato V, Rodegher ME, Cursi M, Franchi S, Martinelli V, Nemni R, Comi G, Martino G. A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(8):1076-83.
- (39) Parkitny L, Younger J. Reduced pro-inflammatory cytokines after eight weeks of low-dose naltrexone for fibromyalgia. *Biomedicines*. 2017;5:16.
- (40) McLaughlin PJ, Zagon IS. Duration of opioid receptor blockade determines biotherapeutic response. *Biochem Pharmacol*. 2015;97(3):236-46.
- (41) Zagon IS, McLaughlin PJ. Opioid growth factor and the treatment of human pancreatic cancer: a review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2218-23.
- (42) Li Z, You Y, Griffin N, Feng J, Shan F. Low-dose naltrexone (LDN): A promising treatment in immune-related diseases and cancer therapy. *Int Immunopharmacol*. 2018;61:178-184.

2 TUTKIMUS: MATALA-ANNOKSINEN NALTREKSONI KROONISEN VÄSYMYSOIREYHTYMÄN HOIDOSSA

Essi Tuominen, LK, Tampereen yliopisto

Olli Polo, LT, Dos, keuhkosairauksien erikoislääkäri, Uni- ja hengitysklinikka Unesta, Tampere
(olli.polo@unesta.fi)

Sanamäärät: tiivistelmä 115 sanaa, teksti 2063 sanaa

2.1 Yhteenveto

LÄHTÖKOHDAT: Myalginen enkefalomyeliitti (ME) / krooninen väsymysoireyhtymä (CFS) on oletettua tavallisempi fyysistä ja kognitiivista suorituskykyä rajoittava sairaus, johon ei tunneta hoitoa. **MENETELMÄT:** Raportoimme käytännön potilastyössä kertyneet havainnot matala-annoksisen naltreksonin (LDN) tehosta ja turvallisuudesta ME/CFS:ssä. **TULOKSET:** Tulokset perustuvat 218 satunnaisesti valitun ME/CFS-diagnoosin vuosina 2010-2014 saaneen potilaan sairauskertomusteksteihin. Seurantatietoa oli käytettävissä 92,2 % potilaista keskimäärin 1,7 vuoden ajalta. Hoitovasteen (vähintään yhden ME/CFS-oireen lieveneminen) raportoitiin 73,9 % potilaista. Useimmilla potilailla LDN kohensi vireystilaa, fyysistä jaksamista tai kognitiivista suoriutumista. Osalla potilaista kivut tai kuumeilu lievittyi. 18,3 % potilaista ei kokenut hyötyä LDN:stä. Lievät haittaoireet, kuten unettomuus ja pahoinvointi olivat tavallisia hoidon alussa, mutta vakavia haittatapahtumia tai pitkäaikaishaittoja ei esiintynyt. **PÄÄTELMÄT:** Hyvän hoitovasteen ja turvallisuusprofiilin vuoksi LDN:ää tulee pitää ME/CFS:n ensisijaisena hoitona. Tulokset antavat vahvan perusteen prospektiivisille kontrolloiduille tutkimuksille.

BACKGROUND: Myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS) is a common medical condition that limits physical and cognitive functions, with no known effective medical treatment. **METHODS:** We report the safety and efficacy data accumulated during clinical practice when treating ME/CFS with low dose naltrexone (LDN). The medical records from 218 randomly selected patients that received their diagnosis of ME/CFS during 2010-2014 were retrospectively

analyzed. RESULTS: Outcome data was available in 92.2 % of patients with an average follow-up time of 1.7 years. A positive treatment response to LDN was reported by 73.9 % of the patients. Most patients experienced improved vigilance or physical or cognitive performance. Some patients reported less pain or fever. 18.3 % of patients did not report any treatment response to LDN. Mild adverse effects (insomnia, nausea) were common in the beginning of the treatment, but neither severe adverse effects nor long-term adverse effects were reported. CONCLUSIONS: Based on the high frequency of treatment response and good safety profile LDN has potential to be considered as the first line therapy of ME/CFS. The results warrant prospective controlled studies on the safety and efficacy of LDN.

2.2 Johdanto

Myalgiselle enkefalomyeliitille (ME) / krooniselle väsymysoireyhtymälle (chronic fatigue syndrome, CFS) on tyypillistä, että liikunta, josta potilaat ennen hakivat hyvää oloa ja energisyyttä, alkaa yhtäkkiä aiheuttaa huonovointisuutta ja voimattomuutta. Rasituksen jälkeinen huonovointisuus (post-exertional malaise, PEM) on ME/CFS:lle spesifinen oire, joka erottaa sen pitkittyneistä väsymystiloista, jotka liittyvät puutteelliseen unihygieniaan, obstruktiiviseen uniapneaan, kroonisiin somaattisiin sairauksiin tai psyykkisten sairauksien lääkehoitoon. Tavallisessa arjessa tarvittava fyysinen, kognitiivinen tai psyykinen rasitus riittää aiheuttamaan kokonaisvaltaisen uupumuksen, josta palautuminen on hidasta ja joka ei lieviy tavanomaisella levolla. Systeeminen rasitusintoleranssisairaus (systemic exertion intolerance disease, SEID) on sairautta paremmin kuvaava uusi nimiehdotus, jossa PEM on diagnoosin keskiössä. SEID-kriteerien mukainen diagnoosi edellyttää, että verrattuna tilanteeseen ennen sairastumista, potilaan työkyky, kyky opiskella, sosiaalinen kanssakäyminen tai henkilökohtainen toimintakyky on haittaavasti heikentynyt vähintään kuuden kuukauden ajan. Uupumus on potilaalle uusi oire, jolla on usein selkeä alkamisajankohta. Diagnoosi edellyttää myös, että uni ei virkistä ja potilaalla esiintyy joko kognitiivisten toimintojen häiriöitä tai ortostaattisia oireita, yleensä molempia. (IOM-report 2015)

ME/CFS ei ole harvinaissairaus: laajassa puhelinhaastatteluun perustuvassa väestötöksessä ME/CFS:n esiintyvyydeksi saatiin 0,42 % (Jason ym 1999). Tämän mukaan Suomessa vuoden 2018 alussa ME/CFS:ää sairastaisi 23 171 potilasta. Suurimmalla osalla potilaista ME/CFS rajoittaa työ- ja toimintakykyä. Vaikeimmissa tapauksissa ME/CFS johtaa kävelykyvyn menettämiseen, sitoo

vuoteeseen tai vaikeat kognitiiviset oireet ja aistiyliherkkyydet estävät sosiaalisen kanssakäymisen. ME/CFS-oireiden on pitkään ajateltu syntyvän psyykkisten mekanismien (somatisaation) kautta. Hoitovastetta psykiatrisille hoidoille, kuten kognitiiviselle käyttäytymisterapialle ja liikuntaterapialle (Vink 2016, Wilshire ym 2018) tai psyykenlääkehoidoille ei ole kuitenkaan pystytty osoittamaan. Tällä hetkellä ME/CFS:ään ei tunneta yhtään yleisesti hyväksyttyä lääkkeellistä tai ei-lääkkeellistä hoitoa.

Naltreksoni on naloksonin kaltaisesti vaikuttava tablettimuotoinen opioidiantagonisti, joka on rekisteröity etanoli- tai opiaattiriippuvuuden hoitoon. Etanolin tai opiaattien väärinkäyttöä pyritään vähentämään salpaamalla näiden aineiden nauttimiseen liittyvä endorfiinivälitteinen mielihyvän tunne. Salpaukseen tarvitaan 50-100 mg naltreksonia vuorokaudessa. Hyvin pienellä annoksella (3,0 – 4,5 mg vuorokaudessa, low-dose naltrexone, LDN) näyttäisi olevan päinvastainen, endorfiinivaikutusta lisäävä ominaisuus (Ludvig ym. 2017). Tällä ajatellaan olevan merkitystä erityisesti sairauksissa, joissa riittämätön opioidipeptidieritys johtaa immuunivasteen ja kipukontrollin häiriöön (Chopra ja Cooper 2013, Younger ym 2014) tai tulehdusta lisäävien sytokiinien vapautumiseen (Cant ym 2017, Parkitny ja Younger 2017).

Puutteellinen immuunivaste sekä lisääntynyt kipuherkkyys ja sytokiinieritys ovat tyypillisiä löydöksiä myös ME/CFS:ssä (Cant ym 2017, Parkitny ja Younger 2017). Kliinisen kokemuksen perusteella LDN näyttäisi merkittävästi vähentävän ME/CFS-potilaiden oireita ja parantavan heidän toimintakykyään ja elämänlaatuaan (Brown ja Panksepp 2009). LDN:n ottaminen laajamittaiseen käyttöön ME/CFS:n hoidossa edellyttää kuitenkin ensisijaisesti hoidon turvallisuusprofiilin dokumentointia tässä potilasryhmässä. Tässä tutkimuksessa raportoimme retrospektiivisen analyysin tulokset LDN:n tehosta ja turvallisuudesta ME/CFS:n hoidossa.

2.3 Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa analysoitiin sairauskertomukset 218 satunnaisesti valitulta potilaalta, jotka olivat vuosien 2010-2014 aikana saaneet ME/CFS –diagnoosin ja heille oli aloitettu LDN-hoito. Vastaanotolle hakeutuneet potilaat olivat kärsineet oireistaan yleensä pitkään ja heitä oli aikaisemmin tutkittu runsaasti. Potilaiden ME/CFS-oireet olivat hyvin erilaisia vaikeusasteeltaan.

Vaikkeimmissa tapauksissa potilaat olivat vuode- tai pyörätuolipotilaita. Tavallisimmin potilaat olivat työkyvyttömiä ja oireet vaikeuttivat opiskelua, sosiaalista elämää ja arjessa selviytymistä. Osa potilaista oli edelleen säännöllisessä ansiotyössä, vaikka oireet rajoittivatkin työssä selviytymistä ja työn ulkopuolista toimintaa.

Osalla potilaista diagnoosi perustui Fukuda-kriteereihin (Fukuda ym. 1994), osalla Kanada-kriteereihin (Carruthers ym. 2003). LDN ohjeistettiin aloittamaan annoksella 1,5 mg aamuisin viikon ajan, jonka jälkeen annos nostettiin 1,5 mg:aan aamuin illoin. Kuuden viikon kuluttua annos oli lupa nostaa 4,5 mg:aan vuorokaudessa. Potilaita informoitiin vastaanotolla LDN:n yleisimmistä alkuvaiheen haittaoireista (pahoinvointi, unettomuus, kipujen voimistuminen). Potilaille kerrottiin myös, että LDN:n tehoa ja turvallisuutta ei ole systemaattisissa tutkimuksissa selvitetty ja lääkkeellä saattaa olla haittavaikutuksia, joita ei ole aikaisemmin kuvattu.

Hoitovasteet ja haittavaikutukset kirjattiin kontrollikäyntien tai lääkereseptien uusintojen yhteydessä. Sairauskertomuksista kerättiin LDN-hoidon aikana kirjatut yksityiskohtaiset tiedot sekä hoitovasteista että haittaoireista. Osasta potilaista hoitovastepalautetta ei ollut käytettävissä tai tietoa oli käytettävissä vain lyhyestä seurantajaksosta.

Potilaiden kokemat hoitovasteet kirjattiin heidän spontaanin raportointinsa mukaan. Mitään strukturoitua hoitovastekyselyä ei käytetty. Potilaiden LDN-hoidosta raportoimat hoitovasteet pisteytettiin asteikolla 0-6 sen mukaan, kuinka monessa eri oireessa he kokivat hoitovasteen. Vireystilan ja fyysisen jaksamisen koheneminen sekä kognitiohäiriöiden, kipujen ja kuumeilun lievittyminen tuottivat kukin yhden pisteen. Yksi tai useampi muu hoitovaste tuottivat yhteensä yhden lisäpisteen. Hoitovasteita kuvaavia prosenttiosuuksia laskettaessa vertailulukuna käytettiin koko potilasmäärää (n=218).

Haittaoireita arvioitiin vastaavalla pisteytysjärjestelmällä: jos haittoja ei esiintynyt, haittaoirepisteet olivat nolla. Unettomuus, pahoinvointi, huimaus, päänsärky ja painajaiset tuottivat kukin yhden haittaoirepisteen. Lisäksi muut erilliset haittaoireet tuottivat kukin yhden haittaoirepisteen. Haittaoireita kuvaavat prosenttiosuudet laskettiin käyttämällä vertailulukuna sitä potilasjoukkoa, josta seurantatietoa oli saatavilla (n=201).

2.4 Tulokset

Seuranta-aika oli keskimäärin 1,7 vuotta (vaihteluväli 0,1 - 6,8 vuotta) (kuva 1). Naiset olivat miehiin verrattuna yliedustettuina (77 %). Otoksen demografiset tiedot on esitetty taulukossa 1.

Hoitovasteen LDN:lle koki vähintään 73,9 % potilaista (kuva 2). Hoitovasteen laajuus tutkimuksessa käytetyn hoitovastepisteytyksen mukaan on esitetty kuvassa 3. Noin puolet potilaista sai hoitovasteen vähintään kahdessa eri ME/CFS-oireessa. Hoitovasteen saaneilla hoitovasteen laajuus oli keskimäärin 2,06 oiretta (miehet 2,19; naiset 2,03 oiretta). Yleisimmät hoitovasteet olivat vireystilan koheneminen (51,4 %), fyysisen jaksamisen koheneminen (23,9 %) sekä kognitiohäiriöiden lievittyminen (21,1 %) (taulukko 2).

18,3 % potilaista ei kokenut hoitovastetta LDN:lle. 13,8 % lopetti LDN:n käytön tehottomuuden vuoksi keskimäärin 5,9 kuukauden käytön jälkeen. 4,6 %:lla potilaista haittaoireet pakottivat lopettamaan lääkityksen ennen kuin hoitovastetta oli mahdollista arvioida, keskimäärin kuukausi (1 – 57 päivää) lääkityksen aloituksen jälkeen. (kuva 2)

Vajaalla puolella potilaista (45,8 %) LDN-hoitoon ei liittynyt lainkaan haittaoireita, kun taas 54,2 %:lla esiintyi vähintään yksi haittaoire. Esiintyneiden haittaoireiden määrä LDN-hoidon alussa on esitetty kuvassa 4. Yleisimmät haittavaikutukset olivat unettomuus (15,3 %) ja pahoinvointi (15,3 %) (taulukko 3). Harvinaisemmat haittavaikutukset on esitetty taulukoissa 4-5. Haittaoireet olivat useimmiten lieviä ja lyhytkestoisia. Haittaoireita esiintyi lähes ainoastaan hoidon alussa ja annosta nostettaessa. Käytännössä haittaoireita esiintyi muutamasta päivästä muutamaan viikkoon. Pisimmillään haittaoireet jäivät pois 1-2 kuukauden kuluttua lääkityksen aloituksesta. Pitkäaikaiskäytössä haittaoireita kirjaantui vain yhdelle potilaalle, joka halusi jatkaa hoitoa lievästä pahoinvoinnista huolimatta. Haittaoireiden esiintyminen hoidon alkuvaiheessa näytti ennustavan parempaa hoitovastetta hoidon jatkuessa (kuva 5).

Vakavia haittatapahtumia ei esiintynyt lainkaan. 7,5 %:lla haittaoire johti hoidon keskeyttämiseen. Tavallisin keskeyttämisen syy oli pahoinvointi (5 potilasta, 2,5 %). Kahdella potilaalla (1,0 %) ahdistuksen lisääntyminen johti hoidon keskeyttämiseen. (taulukko 6)

2.5 Pohdinta

Tämän retrospektiivisen analyysin perusteella 73,9 % ME/CFS:stä kärsivistä potilaista kokee hyötyvänsä LDN-hoidosta. Hoidosta hyötyvien potilaiden osuus on yllättävän suuri sairaudessa, johon ei toistaiseksi ole olemassa yleisesti hyväksyttyä vaikuttavaa lääkehoitoa. LDN näyttäisi lievittävän laaja-alaisesti ME/CFS:n oireita. Tämä herättää ajatuksen siitä, että LDN:n vaikutusmekanismi kohdistuu lähelle ME/CFS:n keskeisiä sairausmekanismeja (spesifisyys). Hoitovasteen saaneiden potilaiden suuri osuus tukee myös sitä ajatusta, että vaikka ME/CFS:ää yleisesti pidetään heterogeenisena tai monietiologisena sairautena, hoitovaste LDN:lle näyttäisi olevan yhteistä suurimmalle osalle potilaista (sensitiivisyys). Vaste LDN:lle saattaisi tulevaisuudessa tarjota mahdollisuuden fenotyypittää ME/CFS-potilaat taustalla olevien erilaisten sairausmekanismien suhteen.

Haittaoireita esiintyi yli puolella (54,2 %) potilaista, mutta ne olivat yleensä lyhytkestoisia liittyen LDN-hoidon sisäänajo. Haittavaikutukset olivat pääsääntöisesti lieviä ja melko harvoin (7,5 %) esteenä hoidon jatkumiselle. Pitkäaikaishaittavaikutuksia keskimäärin 1,7 vuoden seuranta-aikana esiintyi yhdellä potilaalla, jonka lievä pahoinvointioire jatkui pitkään. Tulosten perusteella LDN lievittää tehokkaasti ja turvallisesti ME/CFS:ään liittyviä oireita.

2.5.1 Hoitovaste

Vireystilan kohenemisen raportoi 51,4 % potilaista. Fyysisen jaksaminen koheni 23,9 %:lla ja kognitiohäiriöt lievittyivät 21,1 %:lla, erityisesti naisilla. (taulukko 2) LDN lievitti ME/CFS-oireita useimmilla potilailla, mutta teho ei yleensä riittänyt poistamaan oireilua kokonaan. Lieväoireisilla LDN saattaa mahdollistaa työkyvyn säilymisen. Vaikeammista ME/CFS-oireista kärsivillä potilailla vähäinenkin oirelievitys voi olla ratkaisevaa elämänlaadun kannalta. Kaikkein vaikeimmin sairailta potilailla LDN:n sisäänajo on haasteellista, koska heillä LDN:n aloitukseen liittyy myös eniten haittaoireita. Osa tämän tutkimuksen potilaista saattoi jäädä ilman hoitovastetta, koska haittaoireet hoidon sisäänajon aikana estivät lääkehoidon jatkamisen. Heillä haittaoireet olisivat saattaneet olla vältettävissä, jos annosta olisi nostettu vielä hitaammin.

2.5.2 LDN-hoidon haittaoireet

LDN-hoito on erityisen kiinnostava pienen annoksen perusteella odotettavissa olevien vähäisten haittavaikutustensa vuoksi. Tutkimusaineistojen pienuuden vuoksi LDN:n tehoa ja turvallisuutta eri sairauksissa on kuitenkin ollut vaikea arvioida (Ringerike ym 2015). Toistaiseksi LDN:n turvallisuudesta on näyttöä MS-taudissa (Gironi ym 2008), fibromyalgiassa (Younger ym 2013) ja tulehduksellisissa suolistosairauksissa (Patten ym 2018, Lie ym 2018). Fibromyalgiassa (Younger ym 2013) ja Crohnin taudissa (Smith ym 2013) tehdyissä tutkimuksissa LDN:ään liittyi lumelääkettä vähemmän haittavaikutuksia. Tilapäinen unettomuus, levottomat unet ja päänsärky ovat tavallisimmin kuvattuja haittavaikutuksia (Younger ym 2014).

ME/CFS-potilaiden tavallisimmin kokemat LDN-hoidon haittavaikutukset olivat yhteneväisiä muiden sairauksien yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten kanssa. Haittaoireiden esiintyminen hoidon alkuvaiheessa oli kuitenkin odotettua yleisempää. Toisaalta pitkäaikaishaittavaikutuksia ei esiintynyt käytännössä lainkaan. Yli puolella ME/CFS-potilaista esiintyi haittaoireita LDN-hoidon sisäänajovaiheessa (taulukko 3). Tavallisimmat haittavaikutukset sekä naisilla että miehillä olivat unettomuus (15,3 %) ja pahoinvointi (15,3 %). Naisilla myös huimaus (9,0 %) ja päänsärky (6,5 %) olivat tavallisia; miehillä puolestaan vatsavaivat (8,5 %) ja painajaiset (6,4 %). (taulukko 3) Tavallisin hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli pahoinvointi (5 potilasta, 2,5 %, taulukko 6).

ME/CFS potilaiden raportoimien oireiden laaja kirjo on nähtävissä myös LDN-hoidon aloitukseen liittyvien erilaisten haittaoireiden suurena määränä. Haittaoireet olivat kuitenkin useimmiten lieviä ja johtivat melko harvoin (15 potilasta, 7,5 %) hoidon keskeyttämiseen. Yhtä potilasta lukuun ottamatta haittaoireet loppuivat muutamassa päivässä tai viikossa ja viimeistään parissa kuukaudessa. Haittaoireiden kirjo kattoi laaja-alaisesti autonomisen hermoston kautta välittyviä oireita, joita tyypillisesti esiintyy ME/CFS:ssä myös ennen hoidon aloitusta. Haittaoireiden esiintyminen hoidon alussa voidaan myös tulkita ME/CFS-oireiden hetkellisenä aktivoitumisena ennen toivotun hoitovasteen ilmaantumista.

ME/CFS-oireiden korostuminen hoidon alkuvaiheessa ja niiden nopea häviäminen hoidon hyötyvaikutusten ilmaantuessa herättää ajatuksen siitä, että LDN:n farmakologinen vaikutus

kohdistuu juuri autonomiseen hermostoon ja sen säätelyhäiriön korjaantumiseen. Tätä ajatusta tukee myös suuntaa antava havainto, jonka mukaan LDN-hoidon sisäänajon aikana ilmaantuneet haittaoireet ennustaisivat parempaa hoitovastetta hoidon jatkuessa (kuva 5). Osalla potilaista alun haittaoireet eivät lievittyneet usean viikonkaan sinnittelyn jälkeen tai ilmaantuivat uudelleen lääkityksen tilapäisen tauotuksen jälkeen. Osa potilaista keskeytti hoidon melko lievienkin haittaoireiden vuoksi (taulukko 6). Heidän kohdallaan jäi epäselväksi, olisivatko haittaoireet vähentyneet hoidon tilapäisen tauotuksen tai annoksen hetkellisen pienentämisen avulla. Kaikkein vaikeimmin sairailta potilailla (vuodepotilaat) LDN:n sisäänajovaiheen haittaoireiden esiintyvyys ja voimakkuus oli suurin. Näiden potilaiden kohdalla LDN-hoito tulisi aloittaa huomattavasti pienemmillä annoksilla ja annosta hitaasti nostaen. Kaikkein vaikeimmin oireilevilla ME/CFS-potilailla LDN-hoidon sisäänajo, teho ja turvallisuus tulisi tutkia erikseen.

2.5.3 Tutkimusasetelman asettamat rajoitukset

Tutkimus oli avoin ja retrospektiivinen. Vastaanotolle hakeutuvien joukossa oli todennäköisesti yliedustettuna vaikeimmin sairaat potilaat sekä potilaat, jotka eivät olleet hyötynet heille aikaisemmin tarjotuista hoidoista, kuten esimerkiksi kognitiivisesta käyttäytymisterapiasta tai asteittain lisättävästä liikunnasta. Tutkimuslöydökset perustuvat kahdeksan vuoden aikana käytännön vastaanottotyössä tehtyihin sairauskertomusmerkintöihin. Potilaiden oireet, hoitovasteet ja hoidon haittavaikutukset olivat alusta lähtien kirjattu hyvän kliinisen tutkimuskäytännön (Good Clinical Practise, GCP) mukaan, mikä mahdollisti aineiston systemaattisen jälkianalyysin. Oireiden yksityiskohtainen kirjaaminen mahdollisti diagnoosin varmistamisen jälkikäteen myös vuonna 2015 julkaistujen IOM-kriteerien (IOM-report 2015) mukaan. Seurantatietoa saatiin kontrollikäyntien tai viimeistään reseptien uusintojen yhteydessä. Seurantatietoa oli käytettävissä 201/218 (92.2 %) potilaasta. Määritettäessä hoitovasteen saaneiden osuutta oletettiin, että kaikki 17 potilasta, joista seurantatietoa ei ollut käytettävissä, olisivat jääneet ilman hoitovastetta. Hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus oli siis vähintään 73,9 %, mutta mahdollisesti suurempikin. Haittavaikutuksien esiintyvyyttä laskettaessa vertailulukuna käytettiin puolestaan pienempää arvoa (201), jolloin esitetyt esiintyvyydet olivat suhteessa suurempia, mutta perustuivat todettuihin tapahtumiin.

Aineistosta oli mahdollista arvioida hoitovastetta retrospektiivisesti hoitovasteen laajuuden (kuinka monta oiretta) mutta ei hoitovasteen intensiteetin (lievä, keskivahva, vahva) suhteen. Potilas saattoi

kokea elämänlaadun kannalta huomattavan hoitovasteen jo yhdenkin oireen helpotuttua, kun taas toinen potilas saattoi kokea usean eri oireen lieventyvän, mutta ei välttämättä potilaan toimintakyvyn kannalta merkityksellisimmän oireen.

2.5.4 Lumevaste

Tutkimuksen perusteella ei ole mahdollista arvioida, kuinka suuri osuus hoitovasteesta oli lumevaikutusta ja mikä oli LDN:n farmakologisen vaikutuksen osuus. Oireet selittävän diagnoosin löytyminen ja sairauden erityispiirteiden ymmärtäminen lääkärin vastaanotolla heijastaa uskoa ja luottamusta myös hoitojen vaikuttavuuteen. Tällä voi olla lumevastetta lisäävä vaikutus. On kuitenkin epätodennäköistä, että lumeen merkitys ME/CFS-potilaiden kokemassa LDN-vasteessa olisi huomattava. Lumevaikutus on yleensä toivottua, oireita lievittävää vaikutusta, joka alkaa nopeasti hoidon alussa, mutta häviää vähitellen. Osa potilaista koki hyötyvaikutuksia jo ensimmäisen lääkeannoksen jälkeen, mutta tyypillisesti lääkkeen hyödyt tulivat esiin viikkojen, jopa kuukausien kuluttua. Noin puolella potilaista ensimmäiset lääkevaikutukset olivat ei-toivottuja haittaoireita, mikä ei ole tyypillistä lumevasteelle. Tutkimuksen keskimääräinen seuranta-aika oli 1,7 vuotta ja pisimmillään 6,8 vuotta. LDN:n teho näytti säilyvän ennallaan vuosienkin käytön aikana. Yksittäisissä tapauksissa potilas saattoi epäillä lääkevasteen hiipumista, mutta heidän kohdallaan oli vaikea arvioida, oliko kyse lääkevasteen hiipumisesta vai sairauden vähittäisestä etenemisestä. Tehon säilymisen puolesta puhui oireiden palautuminen ennalleen, kun LDN-lääkitys koeluontoisesti välillä tauotettiin tai kun lääkettä ei apteekin tilapäisten toimitusvaikeuksien vuoksi ollut saatavissa. Lääketauotusten yhteydessä ei herännyt minkäänlaista epäilyä mahdollisesta riippuvuuden kehittymisestä tai lopetukseen liittyvästä oireiden hetkellisestä ylilyönnistä (rebound). ME/CFS-oireet palautuivat usein vähitellen, aluksi lievinä ja hoitotauon jatkuessa vähitellen voimistuen, kohti ennen lääkityksen aloittamista koettua tasoa. Lääkkeen uudelleenaloituksen jälkeen potilaat saivat yleensä aikaisemmin kokemansa hoitovasteen takaisin, mikä ei ole tyypillistä lumelääkkeelle.

29 tutkimusta kattavan meta-analyysin mukaan ME/CFS-potilaat reagoivat lumehoidolle odotettua vähemmän ja vähemmän kuin eräissä muissa sairauksissa (Cho ym 2005). Myös ME/CFS:ää lähellä olevassa fibromyalgiassa lumevaste kipulääkitykselle on sitä heikompi, mitä pidempään kipuoireet ovat jatkuneet (Kosek ym. 2017). Tämän tutkimuksen havaintojen perusteella ja aikaisemmin

julkaistujen tutkimusten valossa lumevasteen merkitys ME/CFS-potilaiden LDN-hoitovasteessa on todennäköisesti vähäinen. LDN-hoitoon liittyvän lumevasteen määrittäminen vaatii kuitenkin prospektiivisiä lumekontrolloituja tutkimuksia, joissa tutkitaan nimenomaan LDN:ää hoitavana lääkkeenä.

2.5.5 Loppusanat

ME/CFS:ään ei ole olemassa yleisesti hyväksyttyä sairausspesifistä lääkehoitoa. Tällä hetkellä potilaat jäävät joko ilman hoitoa tai altistuvat väärin diagnoosien vuoksi tehottomille tai jopa haitallisille hoidoille. Keskimäärin 1,7 vuoden seurannan aikana LDN-hoito lievitti ME/CFS:n oireita suurimmalla osalla potilaista. Ennen hoitovasteen ilmaantumista noin puolella potilaista esiintyi hoidon sisäänajon aikana pääsääntöisesti lieviä ja yleensä nopeasti ohimeneviä haittaoireita, jotka olivat melko harvoin esteenä hoidon jatkumiselle. Tutkimuksen perusteella ei ole syytä epäillä, että LDN:n pitkäaikaiskäyttöön liittyisi turvallisuusriskejä. Hyvän vaikuttavuuden ja hyvän turvallisuusprofiilin perusteella LDN:ää tulisi pitää ME/CFS:n ensisijaisena hoitona, vaikka prospektiivisiä kontrolloituja tutkimuksia joudutaan vielä odottamaan.

YDINVIESTI:

TÄSTÄ ASIASTA TIEDETTIIN:

- ME/CFS on ajateltua yleisempi sairaus, joka rajoittaa fyysistä, kognitiivista ja henkistä suorituskkyä
- Sairauteen ei tunneta yhtään näyttöön perustuvaa lääkehoitoa

TÄMÄN TUTKIMUS OPETTI:

- Matala-annoksinen naltreksoni (LDN) on vaikuttava ja hyvin siedetty ME/CFS:n oireita lievittävä lääkehoito

Kirjoittajien sidonnaisuudet

OP on hoitanut tutkimukseen osallistuneita ME/CFS-potilaita omistamallaan Uni- ja hengitysklinikka Unesta-nimisellä yksityisvastaanotollaan 4.9.2017 asti. ET ei sidonnaisuuksia.

2.6 Lähteet

- Agrawal YP. Low dose naltrexone therapy in multiple sclerosis. *Med Hypotheses*. 2005, 64(4):721-4.
- Brown N, Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life. *Med Hypotheses*. 2009, 72(3):333–337.
- Cant R, Dalglish AG, Allen RL. Naltrexone inhibits IL-6 and TNF α production in human immune cell subsets following stimulation with ligands for intracellular toll-like receptors. *Front Immunol*. 2017, 8:809.
- Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Basted AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatments protocols. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003, 11:7–115.
- Cho HJ, Hotopf M, Wessely S. The placebo response in the treatment of chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2005, 67(2):301-13.
- Chopra P, Cooper MS. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) using low dose naltrexone (LDN). *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013, 8(3):470-6.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994, 121:953–959.
- Gironi M et al. A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008, 14(8):1076-83.
- Hsueh CM, Chen SF, Ghanta VK ym. Expression of the conditioned NK cell activity is beta-endorphin dependent. *Brain Res*. 1995, 678(1-2):76-82
- IOM-report. Committee on the diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine. *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness*. Washington, D.C.: The National Academies Press (US); 2015.

Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, McCready W, Huang CF, Plioplys S. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*. 1999, 159(18):2129-37.

Kosek E, Rosen A, Carville S, Choy E, Gracely RH, Marcus H, Petzke F, Ingvar M, Jensen KB. Lower Placebo Responses After Long-Term Exposure to Fibromyalgia Pain. *J Pain*. 2017, 18(7):835-843.

Lie MRKL, van der Giessen J, Fuhler GM, de Lima A, Peppelenbosch MP, van der Ent C, van der Woude CJ. Low dose Naltrexone for induction of remission in inflammatory bowel disease patients. *J Transl Med*. 2018, 16(1):55.

Ludwig MD, Zagon IS, McLaughlin PJ. Featured Article: Serum [Met5]-enkephalin levels are reduced in multiple sclerosis and restored by low-dose naltrexone. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017, 242(15):1524-1533

McLaughlin PJ, McHugh DP, Magister MJ, Zagon IS. Endogenous opioid inhibition of proliferation of T and B cell subpopulations in response to immunization for experimental autoimmune encephalomyelitis. *BMC Immunol*. 2015; 16: 24

Parkitny L, Younger J. Reduced Pro-Inflammatory Cytokines after Eight Weeks of Low-Dose Naltrexone for Fibromyalgia. *Biomedicines*. 2017, 18:5(2).

Patten DK, Schultz BG, Berlau DJ. The safety and efficacy of low-dose naltrexone in the management of chronic pain and inflammation in multiple sclerosis, fibromyalgia, Crohn's disease, and other chronic pain disorders. *Pharmacotherapy*. 2018 Jan 27.

Ringerike T, Pike E, Nevjar J, Klemp M. The Use of Naltrexone in Low Doses Beyond the Approved Indication. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2015 Apr. Report from Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) No. 8-2015.

Smith JP et al. Safety and tolerability of low-dose naltrexone therapy in children with moderate to severe Crohn's disease: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2013, 47(4):339-45.

Vink M. The PACE Trial Invalidates the Use of Cognitive Behavioral and Graded Exercise Therapy in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Review. *J Neurol Neurobiol* 2(3): doi <http://dx.doi.org/10.16966/2379-7150.124>

Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, Levin B. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome-a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol.* 2018, 6(1):6

Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum.* 2013, 65(2):529-38.

Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin Rheumatol.* 2014, 33(4):451-9.

Zhang X, Cui F, Chen H, Zhang T, Yang K, Wang Y, Jiang Z, Rice KC, Watkins LR, Hutchinson MR, Li Y, Peng Y, Wang X. Dissecting the Innate Immune Recognition of Opioid Inactive Isomer (+)-Naltrexone Derived Toll-like Receptor 4 (TLR4) Antagonists. *J Chem Inf Model.* 2018 Mar 8.

2.7 Taulukot ja kuvat

Taulukko 1. Tutkittujen potilaiden demografiset tiedot.

	Yhteensä	Miehet	Naiset
Koko aineisto (n ₀ , %)	218	51 (23 %)	167 (77 %)
Seurantatietoa (n₁)	201	47	154
Suhdeluku (miehet=1)		1	3,3
Ikä (keskiarvo, vuotta)	48,1	43,5	49,4
Ikä (vaihteluväli, vuotta)	24 -91	25 - 70	24 - 91
Hoitovaste LDN:lle (n, % n ₀)	161 (73,9 %)	32 (62,7 %)	129 (77,2 %)

Taulukko 2. LDN-hoidon yleisimmät hoitovasteet.

Hoitovaste	Yhteensä		Miehet		Naiset	
	n	% / n₀	n	% / n₀	n	% / n₀
Vireystilan koheneminen	112	51,4 %	25	49,0 %	87	52,1 %
Fyysisen jaksamisen koheneminen	52	23,9 %	13	25,5 %	39	23,4 %
Kognitiohäiriöiden lievittyminen	46	21,1 %	5	9,8 %	41	24,6 %
Kipujen lievittyminen	36	16,5 %	10	19,6 %	26	15,6 %
Kuumeilun lievittyminen	33	15,1 %	6	11,8 %	27	16,2 %
Muun oireen lievittyminen	53	24,3 %	11	21,6 %	41	24,6 %

Taulukko 3. Yleisimmät LDN-hoidon alussa esiintyneet haittaoireet. Oireet ovat myös tyypillisiä ME/CFS-oireita.

	Yhteensä		Miehet		Naiset	
	n	% / n ₁	n	%	n	%
Unettomuus	31	15,3	10	21,3	21	13,5
Pahoinvointi	31	15,3	8	17,0	27	17,4
Huimaus	14	6,9	0	0	14	9,0
Vatsavaivat	13	6,4	4	8,5	9	5,8
Päänsärky	11	5,4	1	2,1	10	6,5
Uneliaisuus	10	5,0	2	4,3	8	5,2
Kuumat aallot / hikoilu	10	5,0	2	4,3	8	5,2
Ahdistus / paniikki	8	4,0	1	2,1	7	4,5
Painajaiset	7	3,5	3	6,4	4	2,6
Sydämen tykytys	7	3,5	0	0	7	4,5
Masennus	6	3,0	1	2,1	5	3,2
Tuntohäiriöt	6	3,0	1	2,1	5	3,2
Lihas- ja nivelkivut	5	2,5	1	2,1	4	2,6

Taulukko 4. Harvoin (2 % tai vähemmän) esiintyneet haittaoireet LDN-hoidon alussa. Myös nämä ovat tavallisia ME/CFS-oireita.

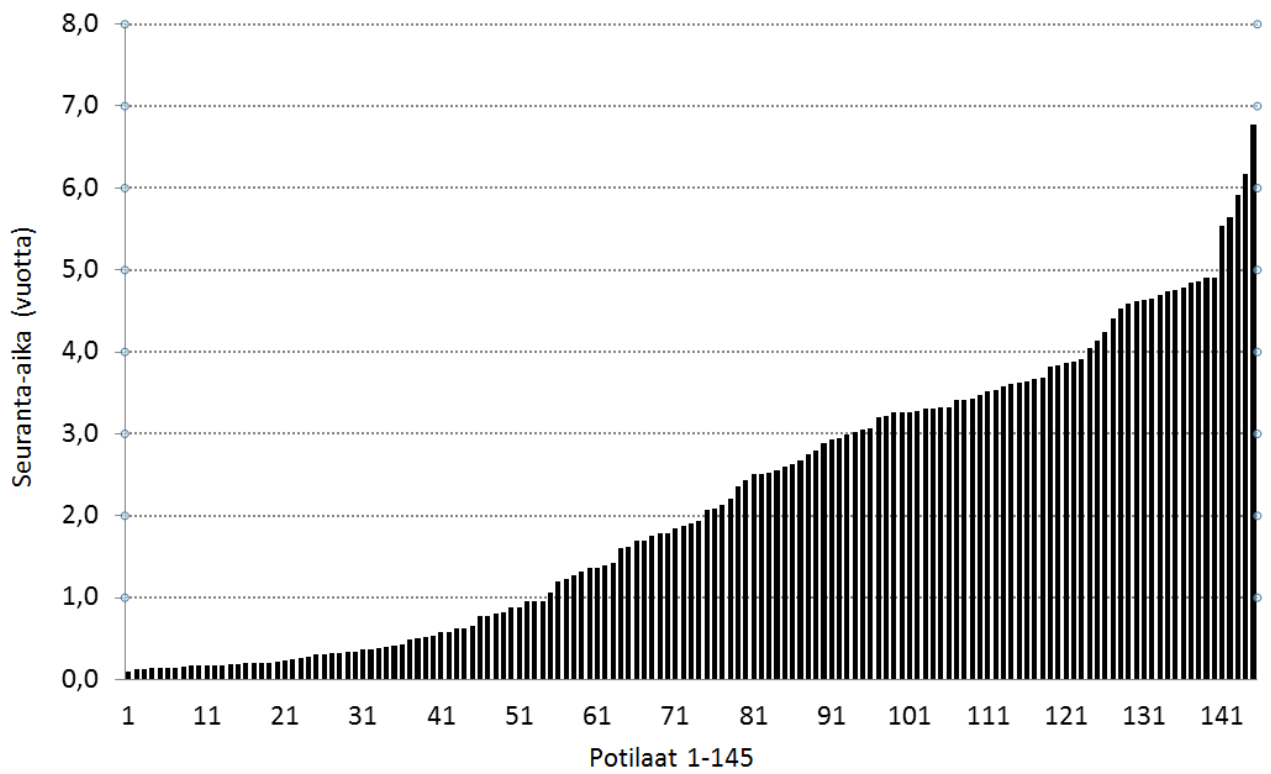
	n	%		n	%
Vetämättömyys voimattomuus	4	2,0	Levottomuus	2	1,0
Janon tunne	4		Tuntemukset päässä	2	
Ärsyyntymisherkkyuden lisääntyminen	4		Rintakipu	2	
Hengitysvaikeus	4		Kognition heikentyminen	2	
Vapina	3	1,5	Rytmihäiriötuntemukset	2	0,5
Infektioherkkyyden lisääntyminen	3		Ruokahaluttomuus	2	
Närästys	3				
Virtsavaivat	3		Muut: Katso Taulukko X	1	

Taulukko 5. Haitta-oireet, joita esiintyi vain yhdellä potilaalla 201 potilaan aineistossa (0,5 %).

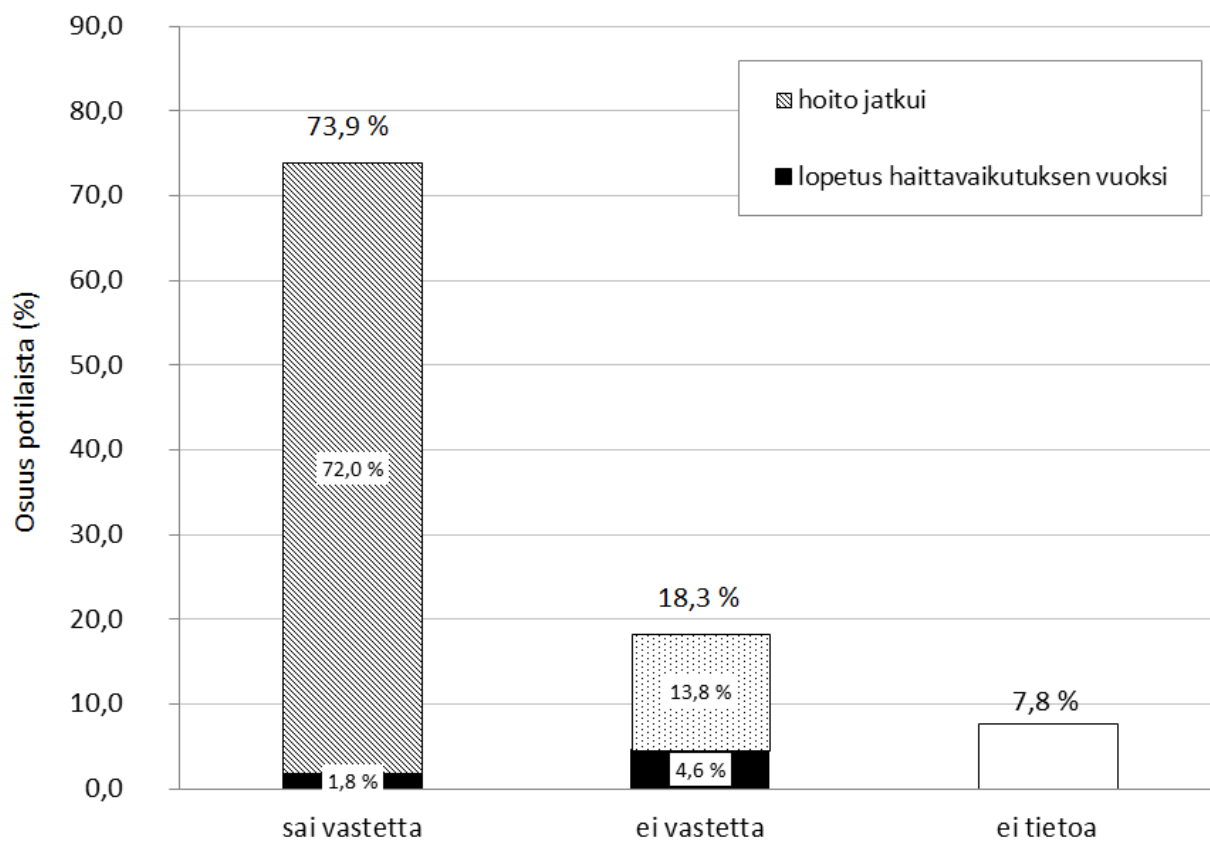
NEUROLOGISET OIREET	Näkökentän kaventuminen, lihasten nykyinä, selän lihasten kiristymisen, migreenin pahentuminen, krapulainen olo, juopunut olo, kognition heikentyminen, korvien soiminen, levottomat jalat
AUTONOMINEN HERMOSTO	Matala verenpaine, verenpaineen heittäminen, kasvojen punoitus, ylikierrokset, suun kuivuminen, lisääntynyt virtsaneritys, nilkkaturvotus, sähköliherkkyyden lisääntyminen
IHO-OIREET	Ripsien tai hiusten lähtö, ihottuma, kutina, hien/ihon hajumuutos
ENDOKRINOLOGIA	Kilpirauhasen vajaatoiminnan paheneminen
PSYKKISET OIREET	Aloitekyvyn puute, itsetuhoiset ajatukset

Taulukko 6. Yhteensä 15 potilasta (7,5 %) keskeytti hoidon haittaoireiden vuoksi. Tavallisin LDN-hoidon keskeyttämisen syy oli pahoinvointi (2,5 %).

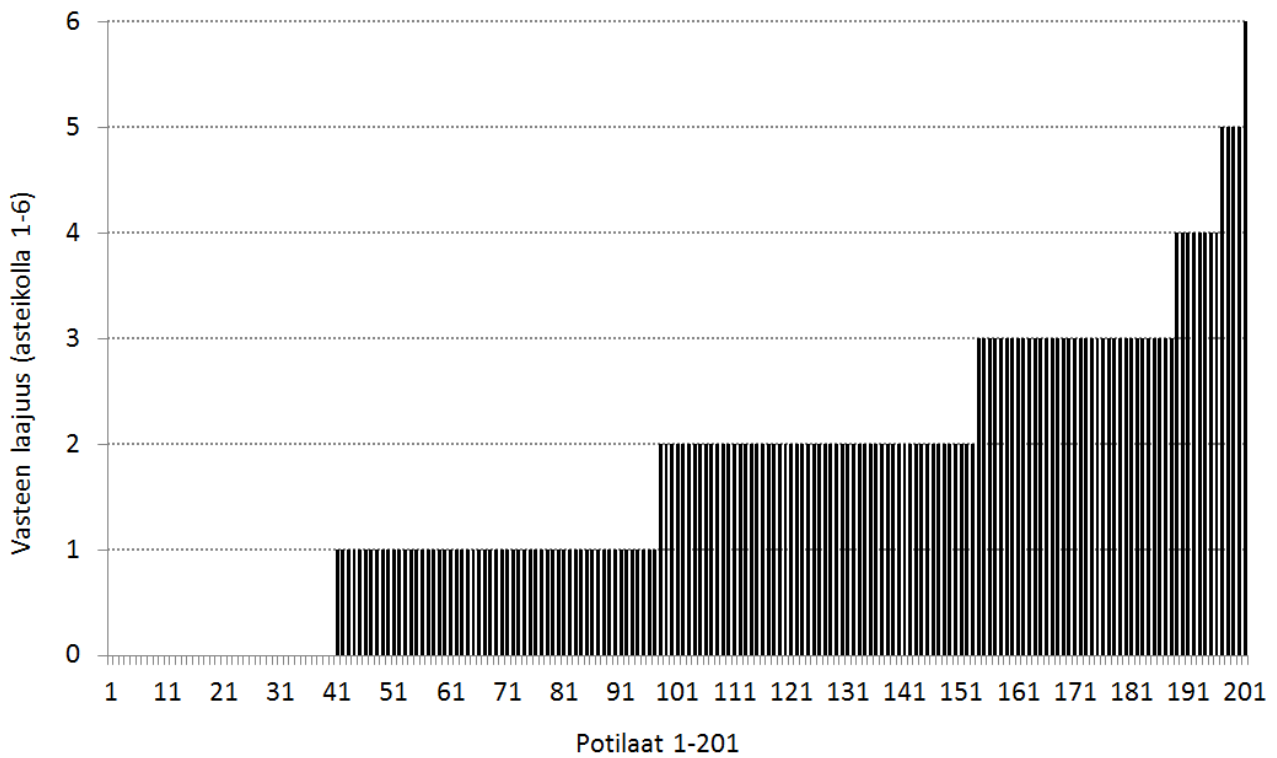
	n	%
Pahoinvointi	5	2,5
Ahdistus	2	1,0
Painajaiset	1	0,5
Unettomuus	1	
Lihäs- ja nivelkivut	1	
Lihäsväsymys	1	
Huimaus	1	
Hikoilu	1	
Kuumeinen olo	1	
Kasvojen punoitus	1	
YHTEENSÄ	15	



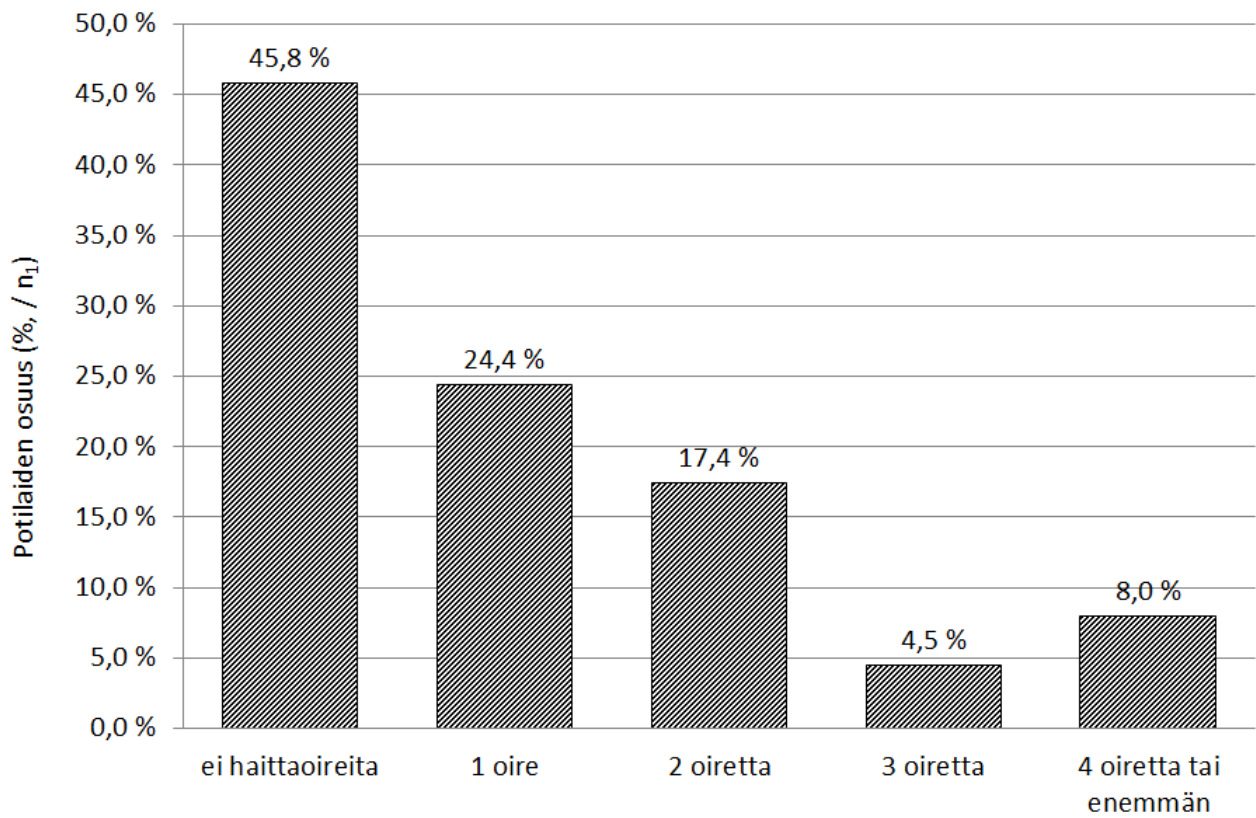
Kuva 1. LDN:lle hoitovasteen saaneiden ja hoitoa jatkaneiden potilaiden seuranta-ajat. Keskimääräinen seuranta-aika oli 1,7 vuotta (0,1-6.8 vuotta). 91 potilaalla (63 %) seuranta-aika oli yli vuoden.



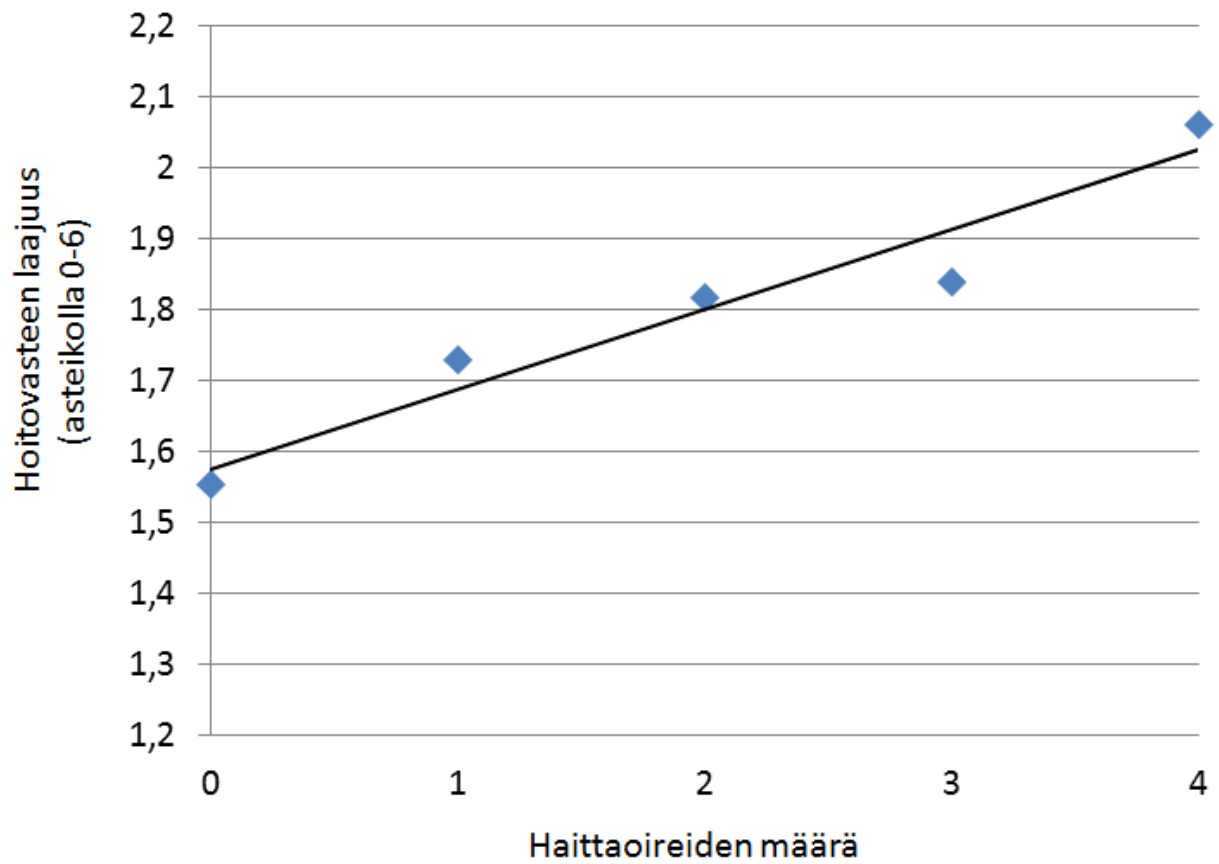
Kuva 2. LDN lievitti ME/CFS-oireita vähintään 73,9 %:lla potilaista. Tässä ryhmässä 1,8 % joutui kuitenkin keskeyttämään lääkityksen haittaoireiden vuoksi. 18,3 % ei kokenut hoitovastetta (13,8 % keskeytti hoidon tehottomana ja 4,6 %:lla haittaoireet olivat hoidon keskeytyksen syy). Seurantieto puuttui 7,8 %:lta potilaista.



Kuva 3. Hoitovasteen laajuus 201 potilaalla asteikolla 0-6. Vireystilan ja fyysinen jaksamisen kohenemisesta sekä kognitiohäiriöiden, kipujen ja kuumeilun lievittymisestä sai kustakin yhden pisteen. Lisäksi yksi tai useampi muu hoitovaste tuotti yhteensä yhden pisteen. 40/201 potilaasta (18,3 %) ei kokenut hoitovastetta LDN:lle.



Kuva 4. Haittaoireiden esiintyminen LDN-hoidon alussa 201 potilaalla.



Kuva 5. Haittaoireiden esiintyminen LDN-hoidon alkuvaiheessa ennusti parempaa hoitovastetta hoidon jatkuessa.

2.8 Tiivistelmä artikkelista

Johdanto: Myalginen enkefalomyeliitti (ME)/krooninen väsymysoireyhtymä (CFS) on krooninen sairaus, joka rajoittaa merkittävästi potilaiden toimintakykyä ja voi johtaa työkyvyttömyyteen ja invaliditeettiin. Sairaudelle on ominaista rasituksen jälkeinen huonovointisuus (post-exertional malaise, PEM). Tällä hetkellä sairauteen ei tunneta yhtään yleisesti hyväksyttyä hoitoa.

Aineisto ja menetelmät: Retrospektiivisen tutkimuksemme tavoitteena oli arvioida matala-annoksen naltreksonin (LDN) tehoa ja turvallisuutta kroonista väsymysoireyhtymää sairastavilla potilailla. Valitsimme tutkimukseen satunnaisesti 218 ME/CFS-potilasta, joille oli aloitettu LDN-hoito vuosien 2010–2014 aikana, ja analysoimme heidän sairaskertomuksensa. Hoitovasteet ja haittavaikutukset oli kirjattu sairaskertomuksiin kontrollikäyntien tai reseptien uusinnan yhteydessä.

Tulokset: Keskimääräinen seuranta-aika oli 1,7 vuotta. Hoitovasteen (vähintään yhden ME/CFS-oireen lieveneminen) LDN:lle koki vähintään 73,9 % potilaista. Vireystilan koheneminen oli yleisin hoitovaste (51,4 %). 54,2 % potilaista koki vähintään yhden haittaoireen, joista yleisimpiä olivat unettomuus ja pahoinvointi. Yleensä haittaoireet olivat lieviä ja lyhytkestoisia, eikä vakavia haittatapahtumia esiintynyt. 7,5 % potilasta keskeytti LDN-hoidon haittaoireen vuoksi.

Johtopäätökset: Retrospektiivisen analyysimme perusteella LDN on turvallinen hoito ME/CFS:ssä ja näyttäisi lieventävän oireita suurimmalla osalla potilaista. Päätelmien varmistamiseksi tarvitaan prospektiivinen lumekontrolloitu tutkimus.