

Musselolja en ny del av behandlingsarsenalen

Olika typer av svåra kroniska inflammatoriska ledbesvär, ofta av reumatisk typ, drabbar många av oss någon gång i livet. Ett av flera viktiga exempel på allvarlig reumatisk sjukdom som vi ännu inte kan bota är ledgångsreumatism eller reumatoid artrit (RA). Behandlingsalternativen utgörs i första hand av läkare förskrivna sjukdomsdämpande läkemedel, bland annat kortison, olika syntetiska NSAID-preparat (non-steroidal-antiinflammatory-drugs), methotrexat samt några receptfria NSAID-preparat. Därutöver används olika hjälpmedel, sjukgymnastik och vid långt gångna ledförändringar kirurgi. Methotrexat är ett cytostatika (cellgift) och utgör ett exempel på ett ofta använt sjukdomsdämpande läkemedel vid RA. Även om den lindrande effekten många gånger är betydande (och den relativt låga doseringen vid RA-behandling) så finns alltid en risk för allvarliga biverkningar.

Nya läkemedel

Under sista året har det tillkommit nya typer av läkemedel, så kallade specifika COX-2 hämmare och TNF-alpha hämmare. I media har dessa preparat ibland lyfts fram som nya undergörande botemedel för reumatiker. Specifika COX-2 hämmare verkar genom att blockera en "enzymbana" som reglerar bildningen av inflammationsframkallande hormonlika ämnen. Förhoppningen är att dessa ska få stor betydelse vid både

lättare och svårare grader av inflammatorisk sjukdom. Ur ett internationellt perspektiv har dock, av läkemedelsföretag hårt lanserade, nya COX-2 hämmare tyvärr redan fått en mångfald biverkningar inrapporterade.

TNF-alpha hämmare (Enbrel och Remicade) bedöms många idag som den mest lovande typen av nya läkemedel vid RA. Det blockerar frisättningen av just TNF-alpha eller tumörnekrotisk faktor som är en inflammationsframkallande cytokin, som i sin tur stimulerar frisättning och bildning av en rad andra inflammationsframkallande ämnen. En betydande osäkerhet är dock att man ännu vet för lite om biverkningsprofilen på lång sikt. TNF-alpha ges till dags dato enbart till svårt drabbade reumatiker, som inte erhållit tillräcklig sjukdomslindring med andra typer av läkemedel. Den låga användningen beror på att man fortfarande vet lite om den långsiktiga biverkningsprofilen och att de är svåra/tar tid att framställa, samt därmed också är extremt dyra.

Tillbakablick

Låt oss göra en liten tillbakablick över en del av den historiska utvecklingen av läkemedel under 1900-talet. När professor Karl Folkers (för övrigt artikelförfattarens tidigare chef) och medarbetare vid läkemedelsföretaget Mercks forskningsavdelning framställde det första användbara kortisonpreparatet för ungefär ett halvt sekel sedan, basunerades det av vissa snabbt

ut som ett botemedel mot RA och flera andra sjukdomar. Idag vet vi betydligt bättre. Även om kortisonet fortfarande har viktiga funktioner att fylla så är det definitivt inget botemedel och kan vid fel användning ge svåra biverkningar. Detta är ett av flera historiska exempel som bör man till eftertanke och återhållsam optimism vid introduktionen av nya lovande läkemedel.

Nu finns det också några naturliga receptfria egenårdspreparat som baseras på substanser där erfarenhet och modern forskning pekar på att de har sjukdomslindrande effekter vid inflammatoriska sjukdomar och därmed är av medicinskt värde. En viktig fördel med olika naturliga alternativ som nu snabbt ökar i popularitet är att de som regel har milda eller inga kända biverkningar. Både erfarenhet och tillgänglig forskning pekar på att dylika preparat ofta kan användas i kombination med föreskrivna traditionella läkemedel. Detta kan förhoppningsvis leda till att behovet av läkemedel med risk för allvarliga biverkningar kan minska hos en del patienter. I bästa fall kan det naturliga preparatet göra det traditionella läkemedlet överflödigt. Man kan också tänka sig att olika kombinationer av traditionella läkemedel och nya naturliga preparat kan leda till bättre behandlingsresultat. Detta är ett öppet forskningsområde som blivit mer angeläget i takt med att nya forskningsrön visar att vissa nya naturligt baserade preparat har betydelse vid



flera
inflammatoriska
sjukdomar.

Nu behandlas naturliga egenårdspreparat ofta med generell skepsis eftersom många produkter fortfarande saknar adekvat vetenskaplig dokumentation. Även om två olika preparat har exakt samma innehåll kan effekten vara olika beroende på olika tillverkningsprocesser. Det innebär att varje enskilt preparat ska ha sin egen effektdokumentation. Ett utmärkande drag för användning av naturliga ämnen inom egenården har ofta varit, och är ofta fortfarande dess ursprung, och är ofta fortfarande dess användning. Denna kategori av naturliga preparat måste naturligtvis också följa utvecklingen och ingå i modern forskning för att kunna utvärdera effekt och säkerhet.

Ett speciellt patenterat stabiliserat musseloljeextrakt från Nya Zeeland, Lyprinol, utgör ett intressant exempel på ett vetenskapligt dokumenterat och av patienter alltmer uppskattat naturligt preparat vid inflammatoriska ledsjukdomar. Det ingår i ett växande internationellt systematiskt forskningsprogram rörande flera inflammatoriska sjukdomar. Under senare tid har den kliniska och djur-experimentella vetenskapligt publice-

rade och vid internationella konferenser presenterade dokumentationen kommit så långt att den bör kunna generera intresse och nya infallsvinklar för reumatologisk och annan medicinsk expertis.

Grönläppade musslor

I århundraden har Maorierna, urinvånarna på Nya Zeeland fiskat och använt grönläppade musslor, *Perna Canaliculus*, mot ledbesvär. På 1970-talet ökade det vetenskapliga intresset för musslans effekter vid ledbesvär. Olika musseloljeextrakt började framställas, men användningen och preliminära forskningsstudier gav blandade erfarenheter. Ibland pekade resultaten på en bra effekt, men i andra fall erhöll man ingen påvisbar effekt.

Det var främst resultaten från en skotsk dubbelblind placebo-kontrollerad klinisk 6-månaders studie av Gibson och medarbetare (1980) på ledgångsreumatiker och artros-patienter med nedslitna inflammerade

leder som höll intresset för musseloljeextrakten vid liv. Studien inkluderade totalt 66 försökspersoner som alla tog någon form av NSAID-preparat. De blev informerade om att fortsätta sin tidigare behandling och att ta musselextraktet utöver denna. Man bedömde patienternas ledstatus genom olika internationella index och undersökte bland annat stelhet, böjlighet och smärta i lederna samt gripstyrka och kapacitet att promenera. Resultaten visade att 68% av ledgångsreumatikerna som fick musselextraktet erhöll statistiskt säkerställda förbättringar av sina ledstatus. På motsvarande sätt förbättrades 39% av artrospatienterna. Även om det därvidlag handlade om en enstaka begränsad studie är det intressant att notera de kliniska läkarnas/forskarnas slutsatser som var följande: "Denna typ av musseloljeextrakt utgör ett effektivt komplement eller möjligt alternativ till andra behandlingar vid ledgångsreumatism och artros. Det minskar smärta och ledstelhet samt ökar patienternas möjlighet att klara vardagssysslor. Allt detta leder till en förbättring av den allmänna hälsan. Ytterligare en fördel är den låga förekomsten av biverkningar. Musselextraktet tycks därmed kunna vara av klinisk betydelse för patienter med dessa två ledsjukdomar".

Nu frågade sig forskarna om musselextrakten som använts vid olika studier haft olika kvalitet? Speciella laboratoriestudier visade också mycket riktigt att de lätt förlorade sin terapeutiska effekt eller antiinflammatoriska aktivitet på grund av dålig kemisk stabilitet vid hantering och förvaring. 1983 lyckades professor Takuo Kosuge från Japan utveckla en metod som bevarade olika ämnens kemiska struktur i det frystorkade musseloljeextraktet. Det stabiliserade extraktet uppvisade i princip ingen variation i anti-inflammatorisk aktivitet.

En inom området internationellt mycket erkänd engelsk forskare, professor Michael W. Whitehouse,



tidigare professor i farmakologi vid UCLA-universitetet i Los Angeles och numera verksam vid Queensland-universitetet i Australien, blev intresserad. Han testade extrakten i en typ av experimentell djurstudie som används inom läkemedelsindustrin vid utveckling av nya läkemedel mot reumatiska ledbesvär. Med speciella ämnen (avdödade bakterier) låter man då råttor utveckla så kallad polyartrit (artrit i flera leder) med svårt inflammerade svullna leder. Under standardiserade förhållanden har man sedan möjlighet att testa och jämföra olika preparats antiinflammatoriska och avsvällande effekter. Denna etablerade typ av laboratoriestudie visade att det stabiliserade musselextraktet hade en häpnadsväckande bra antiinflammatorisk effekt, emedan den gamla typen extrakt endast hade en jämförelsevis svag effekt. Andra experimentella studier visade sedan att det stabiliserade musselextraktet minskade inflammatoriska processer hos råttor med 90%, vilket kunde jämföras med 40% respektive 60% för vanliga NSAID-preparat som acetylsalicylsyra och ibuprofen.

I början av 1990-talet lyckades man utveckla en speciell metod så att man utan hjälp av giftiga lösningsme-

del kunde framställa ett koncentrerat stabilt protein- och saltfritt musseloljeextrakt. Det är denna produkt som används i det allmer uppmärksammade Nya Zeeländska preparatet Lyprinol. Att extraktet är proteinfritt gör att det bör och tycks tolereras av allergiker.


Ny forskning

Den systematiska forskning som därefter initierades har nu resulterat i flera viktiga vetenskapliga publicerade arbeten och flera är under publicering. På den djurexperimentella sidan har Whitehouse och medarbetare fortsatt med ovan nämnda etablerade och standardiserade typ av studier på råttor. Resultaten bekräftar och förstärker betydelsen av det nu patenterade stabiliserade musseloljeextraktets antiinflammatoriska egenskaper. I en jämförelse med fiskolja, jättenattljusolja och linfröolja var musseloljan överlägset mest potent eller antiinflammatoriskt. När det gavs i hundra gånger lägre doser än de andra oljorna visade det sig ändå ha bäst antiinflammatorisk effekt. I fortsatta djurstudier jämförde man sedan de antiinflammatoriska och inflammationsförebyggande effekterna hos tre vanliga syntetiska NSAID-preparat och närmare ett 40-tal olika naturliga egenvårdspreparat. I korthet visade resultaten att de syntetiska NSAID-preparaten var effektiva, men att de samtidigt visade skadad magslemhinna som biverkan. Det stabiliserade musseloljeextraktet och några andra naturliga preparat visade samma effektivitet, men utan biverkningar. Olika preparat tillverkade av samma

naturliga ämnen uppvisade i flera fall högst olika antiinflammatorisk effekt, vilket understryker att alla enskilda preparat bör dokumenteras var för sig. Det kan vara intressant att notera att samtliga testade fiskoljor, ingefärs-extrakt och glukosaminpreparat var i stort sett verkningslösa, det vill säga visade ingen antiinflammatorisk effekt hos de polyartritiska råttorna. Detta utesluter naturligtvis inte att dessa ändå, i linje med annan forskning på människa och humanceller, kan ha betydelse vid behandlingen av artroser och vissa andra ledbesvär. Det finns dock ännu inga resultat som talar för att dessa preparat skulle ha någon enskild kraftfull effekt vid svåra kroniska ledinflammationer av typen ledgångsreumatism.

På den kliniska sidan har den ovan nämnda tidiga skotska studien med musseloljeextrakt nu följts upp av samma forskarteam med en ny dubbelblind studie (totalt 60 patienter). Resultaten visar att intag av Lyprinol gav statistiskt säkerställda förbättringar hos hela 76% av ledgångsreumatikerna och 70% av artrospatienterna. Hela tre av fyra RA-patienterna erhöll alltså påtagliga kliniska förbättringar! Forskarna drog slutsatsen av studien att det stabiliserade musselextraktet effektivt minskar smärta, svullnad och stelhet vid både RA och artros.

Preliminära resultat från en dansk nu pågående långtidstudie med patienter som har svåra ledförslitningar, artroser, tyder på att musseloljeextraktet minskar smärtor och ökar rörligheten hos merparten av dessa patienterna. En dubbel-blind placebokontrollerad studie på astma-



patienter vid Sankt Petersburgs universitetssjukhus visade också statistiskt säkerställda förbättringar hos patienter med astmatiska besvär.

Mycket kortfattat har olika studier visat att Lyprinol på ett lämpligt sätt kan dämpa aktiviteten och påverka/normalisera balansen mellan speciella cellulära enzymssystem (LOX- och COX-enzym). Det är nämligen just dessa enzymssystem som styr bildningen av olika hormonliknande ämnen eller eikosanoider (innefattar prostaglandiner, tromboxaner och leukotriener) som utlöser inflammatoriska reaktioner.

Det stabiliserade musseloljextraktet består av en unik kombination av omättade-, enkelomättade och mättade fettsyror, samt en rad andra ämnen, bland annat antioxiderande karotenoider och polyfenoliska ämnen som dessutom kan ha antiinflammatorisk aktivitet. En nyligen genomförd biotillgänglighetsstudie (fetsyreupptaget i tarmen) på 14 vuxna svenska försökspersoner visade att fettsyreprofilen förändrades tydligt i blodet efter intag av en ordinär dosering med extraktet under åtta veckor. Ingen försöksperson hade någon diagnosticerad ledsjukdom. Utan att dra några slutsatser kan det nämnas att två försökspersoner tagit spontan kontakt i efterhand och beskrivit att deras kroniska ledbesvär i fingrar respektive knän, vilka de underlåtit att informera försöksledaren om, påtagligt förbättrats efter intag av musseloljextrakt.

Det förefaller troligt att det är förstärkta effekter (synergieffekter) mellan olika antiinflammatoriska ämnen som lett till att det visat så

uttalade antiinflammatoriska effekter vid både experimentellt framkallade polyartriter hos djur och experimentella provrörsstudier (in vitrostudier) med humanceller, samt vid visat statistiskt säkerställda kliniska förbättringar vid RA, artros och astmasjukdom.

Betydelsefulla effekter

Internationell forskning visar att ett naturligt stabiliserat musseloljextrakt har betydelsefulla terapeutiska effekter i samband med inflammatoriska ledsjukdomar och astma, samt tycks vara i stort sett biverkningsfritt. Tillgänglig forskning är nu av den dimensionen att den bör kunna generera ett betydande intresse hos reumatologisk expertis och hos patienter med olika ledbesvär. Mot bakgrund av preparatets biokemiska verkningsmekanismer bör det också kunna ha terapeutiska effekter vid flera andra typer av inflammatoriska tillstånd/sjukdomar. Det känns angeläget att följa den pågående forskningen samt att initiera nya kliniska forskningsprojekt.

Sedan länge vet man att RA-patienter svarar högst olika på behandling med de traditionella behandlingsmetoder som använts under de sista årtiondena. Efter ofta lång tid med mycket lidande har man funnit vilken behandling som fungerat bäst i det enskilda fallet med dess unika biokemi och form eller typ av RA-sjukdom. TNF- α -hämmare är som ovan nämnts ett viktigt exempel på ett av de lovande nya sjukdomslindrande läkemedlen. Förutom denna cytokin som kan betraktas som ett kraftfullt och i flera avseenden överordnat

inflammationsframkallande ämne (påverkar olika inflammationsceller samt binds till membranreceptorer, varvid bildning av inflammatoriska hormonliknande ämnen initieras) så finns det flera andra kända cytokiner. Därutöver finns det sannolikt andra snarlika inflammationsframkallande ämnen som ännu inte identifierats. Som ett diskussionsinlägg kan man spekulera i att förekomsten, och därmed aktiviteten av TNF- α och andra i sammanhanget viktiga ämnen, kan ha betydande inbördes variationer hos olika RA-patienter. Likväl som behandlingen kan förmodas ge bäst effekt hos patientgruppen med hög TNF- α aktivitet. Det är naturligtvis viktigt att diagnosticera RA så tidigt som möjligt. Parallellt måste det vara angeläget att utveckla metoder för att närmare bestämma olika former av RA och därmed snabbare finna den bästa tillgängliga behandlingen.

I väntan på ett definitivt botemedel mot RA-sjukdom, kanske ett vaccin, så måste det alltså vara ytterst angeläget att söka finna nya individanpassade alternativ för att sänka sjukdomsaktiviteten. De senaste forskningsrönen belyser tydligt att ytterligare typer av läkemedel och preparat bör ingå i den arsenal som utvärderas. Detta innefattar gamla såväl som nya läkemedel och nya naturliga alternativ. Olika preparats biokemiska verkningsmekanismer kan tyda på nya möjligheter till effektiva kombinationsbehandlingar.

Text: Docent Magnus Nylander