

LongoVital i behandlingen af Sjögrens syndrom

Anne Pedersen, Neel Gerner, Inge Palmvang og Mimi Høier-Madsen

Sjögrens syndrom (SS) er en kronisk, autoimmun sygdom af ukendt ætiologi. Der findes ingen helbredelsesmåder for SS. I de senere år er man i stigende grad blevet opmærksom på ernæringsstoffers betydning for autoimmune processer. LongoVital (LV) er en urtebaseret tablet tilsat den i Danmark anbefalede dosis af vitaminer. Formålet med nærværende studie var at undersøge om daglig indtagelse af LV i fire mdr. sammenholdt med placebo havde nogen effekt på kliniske og laboratoriemæssige sygdomsparametre hos patienter med SS.

I alt 40 patienter med SS deltog i et klinisk, placebo-kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret overkrydsningsforsøg over otte mdr.

Konkluderende viste undersøgelsen at LV har en positiv og prolongeret virkning på visse kliniske og immuninflammatoriske sygdomsmarkører hos patienter med SS.

Artiklen er baseret på en artikel som tidligere er publiceret i *Clinical and Experimental Rheumatology* 1999; 17: 533-8.

Sjögrens syndrom (SS) er et kronisk, autoimmunt sygdomskompleks af ukendt ætiologi. SS er karakteriseret ved en triade af kliniske sygdomstilstande: keratoconjunctivitis sicca (KCS), xerostomi og en bindevævssygdom. Primær SS (SS-1) er karakteriseret ved KCS og xerostomi med reumatologiske og neurofysiologiske forandringer, og sekundær SS (SS-2) ved KCS eller xerostomi, plus en inflammatorisk bindevævssygdom.

Der findes ingen helbredelsesmåder for SS. I de senere år er man dog i stigende grad blevet opmærksom på ernæringsstoffers betydning for autoimmune processer. LongoVital (LV, DK reg. nr. 5178/75) er en tablet baseret på tørrede, pulveriserede urter fra paprika, rosmarinblade, pebermynteblade, røllikeblomst, hvidtjørnblade og -blomster, samt græskarkerner, tilsat de nationalt anbefalede doser af vitaminer.

LV har været på det skandinaviske marked siden 1975, og tidligere placebokontrollerede undersøgelser har vist en forebyggende virkning af tabletterne på udbrud af recidiverende aftøs stomatitis (1,2) og hos patienter med parodontose har de medført en reduktion i graden af tandkødsblødning (*Stoltze et al.*: ikke publicerede resultater 1996). Den kliniske virkning må hos begge patientkategorier formentlig tilskrives de påviste sideløbende forbedringer i den cellulære immunkompetence. Patienter med SS kan have øget koncentration af humorale immuninflammatoriske markører (primære sygdomsmarkører (3)) i det perifere blod, og formålet med nærværende studie var at undersøge om fire mdr.s daglig indtagelse af LV sammenlignet med placebo ville påvirke kliniske (sekundære) og primære sygdomsparametre hos patienter med SS.

Materiale og metoder

Patienter

Undersøgelsespopulationen bestod af 40 patienter med primær (n=32) eller sekundær (n=8) SS, 39 kvinder og én mand, med en gennemsnitsalder på 60 år (variation: 30-85 år). Patienterne havde i gennemsnit haft deres SS-diagnose i 8,3 år (variation: 0-30 år) da studiet påbegyndtes. Yderligere beskrivelse af patienterne fremgår af Tabel 1. Ved undersøgelsens start blev patienterne informeret om så vidt muligt ikke at ændre indtagelse af medikamina, vitaminer og/eller kosttilskud, samt rygevaner gennem forsøgsperioden.

SS-diagnosticering

Klassifikation af SS som primær eller sekundær blev gjort i overensstemmelse med *Vitali et al.*'s kriterier (4).

Inden undersøgelsens start var forsøgsprotokollen godkendt af den lokale videnskabetiske komité. På baggrund af

skriftlig information om undersøgelsen blev der indhentet såvel mundtlig som skriftlig accept om deltagelse. Fireogfyrre konsekutive patienter som opfyldte kriterierne for enten SS-1 eller SS-2, blev inkluderet i undersøgelsen. Inklusionsperioden var 5½ mdr. Fyrre patienter fuldførte undersøgelsen. Fire patienter udgik af undersøgelsen før dens afslutning, to i placeboperioden og to i LV-perioden. De to patienter som udgik i placeboperioden, udgik pga. problemer med forstoppelse henholdsvis udvikling af eksem. Da disse problemer kunne mistænkes for at have været induceret af de aktive tabletter, blev koden brudt, og patienterne udgik af undersøgelsen. Én patient udgik af undersøgelsen i LV-perioden pga. problemer med oppustethed og én pga. hospitalsindlæggelse.

Undersøgelsen var designet som et klinisk, prospektivt, dobbeltblindt, overkrydningsforsøg over otte mdr. med indtagelse af LV i fire mdr. og placebo i fire mdr. på randomiseret vis. LV-tabletterne var drageret så de ikke kunne skelnes fra placebo-tabletterne, som bestod af laktose.

Ved undersøgelsens begyndelse (dag 0) blev testtabletterne udleveret med skriftlig instruktion om at tage tre tabletter sammen med morgenmaden hver dag. Patienterne blev evalueret efter en måned (dag 30), efter fire mdr. (dag 120 ~ tablet-skift), efter fem mdr. (dag 150), og endelig efter otte mdr. (dag 240).

Kliniske variable

Alle patienterne blev set mellem kl. 08.30 og kl. 12.00 for at tage højde for døgnvariationen i kirtelfunktionerne (5). Den ustimulerede spytksekretionsrate blev bestemt over en 15 min.s periode, og den stimulerede sekretionsrate på fem min., hvor patienterne tyggede på et stykke paraffin uden smag. Sialometrierne blev foretaget mens patienterne sad oprejst og let foroverbøjet, og de blev bedt om ikke at synke, men at spytte i et bæger. Salivmængden blev herefter trukket op og målt i en 5 ml-sprøjte.

Øjenundersøgelserne blev foretaget uden lokalbedøvelse. Schirmer-I-testen blev udført med lukkede øjne i fem min. (Eagle Vision standardised sterile strips, Memphis, Tennessee). Van Bijsterfeld scoring blev gjort efter at øjet var dryppet med 2,5 µl 1% rose bengal med en stempelpipette (Transferpette, Wertheim, Maine, Tyskland).

Hæmatologiske variable

Dag 0, 120 og 240 blev der taget blodprøver mhp. bestemmelse af rutineparametre, herunder jernstatus (hæmoglobin, plasmajern, serumferritin og transferrin, MCHC, MCV), vitamin B-status (vitamin B12 og plasmafolat), differentialtælling og blodsænkning. Desuden blev koncentrationen af IgA, G og M bestemt kontinuerligt.

Hepariniserede plasmaprøver blev opbevaret ved -80 °C,

Tablet 1. Karakteristika for undersøgelsespopulationen: 40 patienter med Sjögrens syndrom (SS, 32 med primær og otte med sekundær SS).

Gruppe	Bindevævssygdomme		Andre sygdomme		Brug af vitaminer/kosttilskud ¹⁾						
	A ²⁾	B ³⁾	A	B	Vitaminer alene		Kosttilskud alene		Begge dele		
					A	B	A	B	A	B	
Reumatoid artrit	1		Forhøjet blodtryk	4	2	6	4	5	6	9	7
Systemisk LE	2		»Hjerteproblemer«	4	2						
Sklerodermi	1	4	Tyktarmsirritation		1						
			Mavesår		1						
			Allergiske tendenser	2	1						
			Psoriasis		2						
			Spiserørsbrok	2	2						
			Sukkersyge		1						
			Nedsat stofskifte		2						
			Vasculitis		1						

¹⁾ Fiskeolie, levertran, Q10, ingefær, hvidløgstabletter, tetræsolie, ginseng, ginkgo biloba, gerimax, chlorella pyrenoidosa, LongoVital (1 i hver gruppe).

²⁾ Gruppe A fik LongoVital gennem studiets første fire mdr. (n=22).

³⁾ Gruppe B fik LongoVital gennem studiets sidste fire mdr. (n=18).

og mængden af opløselig IL-2R (sIL-2R) blev bestemt med ELISA teknik (Endogen, TriChem, Virum, Danmark) af de indsamlede prøver hver anden måned på Rigshospitalet, Institut for Inflammationsforskning, IIR-7411. Sensitiviteten af det anvendte kit var 5-10 pg/ml med en inter- og intraassay variationskoefficient på under 15%.

Følgende variable blev bestemt samtidigt ved forsøgets afslutning ud fra opbevarede serumprøver.

Cirkulerende immunkomplekser (CIC) blev bestemt ud fra prøver opbevaret ved $\pm 80^\circ\text{C}$ vha. nefelometri på Medi-Lab med et standardkit fra Behring Diagnostics GmbH (B-35041, Marburg, Tyskland). Inter- og intraassay-variationskoefficienten var under 9%.

Aktiviteten af α -amylase blev bestemt i serum opbevaret ved $\pm 20^\circ\text{C}$ på Medi-Lab. Den totale α -amylase-aktivitet blev bestemt ved agarelektroforese, og fraktionerne af pancreas og spyt- α -amylase kvantiteret ved efterfølgende scanning (ISOPAL PLUS, Analis, B-5000 Namur, Belgien). Inter- og intraassay-variationskoefficienten var under 5%.

Autoantistoffer blev bestemt ud fra prøver opbevaret ved $\pm 20^\circ\text{C}$ på Statens Serum Institut, Autoimmunafdelingen. IgG antinukleære antistoffer (ANA) blev bestemt via indirekte immunfluorescens med kommercielt tilgængelige slides med en-lags HEp-2 celler (ImmunoConcepts, Sacramento, CA, USA) og fluorescinoisothiocyanate (FITC)-mærkede kanin immuno-globuliner mod Fc γ (DAKO, Danmark). Prøverne blev screenet ved en fortynding på 1:40, og positive reaktioner blev kategoriseret sv.t. kerneimmunfluorescensmønstrene (6). Anti-Ro/SSA- og anti-La/SSB-antistoffer blev bestemt vha. Diastat anti-SSA and anti-SSB-kits (SHIELD Diagnostics, Dundee, Skotland) i overensstemmelse med fabrikantens instruktioner (normalværdi: under 2 IU/ml). IgM og IgA reuma faktorer (RF) blev bestemt med ELISA teknik (7).

Subjektive evalueringer

Ved forsøgets afslutning blev patienterne adspurgt om periodepræference (de første vs. de sidste fire mdr.) og desuden om en helhedsvurdering af deres symptomer sammenholdt med dag 0 respektiv dag 120.

Behandlingseffekt

Denne blev vurderet ud fra effekten på

- 1) sekundære sygdomsaktivitetsmarkører (spytsekretionsraten – ustimuleret og stimuleret, Schirmer-I værdier og rose bengal score),
- 2) primære sygdomsaktivitetsmarkører (koncentrationen af perifere immunglobuliner, autoantistoffer, IL-2R, CIC og α -amylase),
- 3) rutinehæmatologiske parametre,

4) subjektiv periodepræference, og

5) subjektiv helhedsvurdering af symptomer ved forsøgets afslutning sammenholdt med dag 0, respektiv dag 120.

Statistiske metoder

Friedman og Wilcoxon's test for parrede observationer blev anvendt til analyse af data inden for samme gruppe og parametregrupperne imellem blev analyseret vha. Mann-Whitneys U-test. Frekvenser blev testet med fortegnstesten. P-værdier under 0,05 (tosidet) blev betragtet som statistisk signifikante.

Resultater

Pga. den tidligere viste efterslæbsvirkning af LV på flere mdr. (1), blev data analyseret separat på gruppen som fik LV de første fire mdr. (gruppe A, n=22), henholdsvis på gruppen som fik LV de sidste fire mdr. (gruppe B, n=18). Fire i hver gruppe blev diagnosticeret som SS-2 patienter, og de resterende som SS-1 patienter. Sygdommens varighed inden undersøgelsens start var ikke signifikant forskellig i de to grupper ($P = 0,459$). Tre patienter i hver gruppe var rygere, heraf én SS-2 patient i hver gruppe. To patienter i gruppe A og én i gruppe B indtog kæmpenatlysolie, to patienter i gruppe A og fire i gruppe B anvendte bromhexin og én patient i hver gruppe indtog LV.

Sekundære sygdomsaktivitetsmarkører

Spytsekretionsraten – ustimuleret – I gruppe A kom der en signifikant stigning gennem de fire mdr. med LV ($P < 0,001$ (Tabel 2)), mens der i gruppe B ikke skete signifikante ændringer i nogen af behandlingsperioderne (Tabel 2).

Spytsekretionsraten – stimuleret – I gruppe A skete der ingen signifikant ændring i LV-perioden, mens der i den efterfølgende placeboperiode påvistes en signifikant stigning ($P < 0,05$ (Tabel 2)). I gruppe B kom der en signifikant stigning gennem de fire mdr. med LV ($P < 0,05$ (Tabel 2)).

Schirmer-I værdier – Der skete ingen signifikante ændringer i nogen af grupperne i nogen af behandlingsperioderne.

Rose bengal-score – Rose bengal-score blev bestemt ved addition af venstre- og højreværdierne divideret med 2. I gruppe A skete der ingen signifikante ændringer i LV-perioden, mens scoren faldt signifikant i løbet af den efterfølgende placebo periode ($P < 0,05$ (Tabel 3)). Gruppe B fik et signifikant fald i LV-perioden ($P < 0,01$ (Tabel 3)).

Tabel 2. Spytsekretionsraten (ml) hos 40 patienter med Sjögrens syndrom gennem daglig indtagelse af LongoVital (LV) eller placebo i en otte måneders, dobbeltblind overkrydsningsundersøgelse.

Måletidspunkt	Gruppe A (n = 22)					Gruppe B (n = 18)				
	LV		Placebo			Placebo			LV	
	Dag 0	Dag 30	Dag 120	Dag 150	Dag 240	Dag 0	Dag 30	Dag 120	Dag 150	Dag 240
Ustimuleret – 15 min.										
Median	0,3	1,0	1,0	0,5	0,8	0,2	0,3	0,9	0,7	0,8
95% sikkerhedsinterval	0,0-1,2	0,1-1,2	0,1-1,5	0,1-1,8	0,1-2,0	0,0-1,5	0,0-1,2	0,2-1,9	0,1-1,0	0,0-2,1
Friedmann	[————— *** —————]		[————— ns —————]			[————— ns —————]			[————— ns —————]	
Mann-Whitney	[————— ns —————]									
Stimuleret – 5 min.										
Median	1,9	1,9	1,7	2,0	2,7	2,0	2,0	2,2	3,0	2,8
95% sikkerhedsinterval	0,2-4,0	0,5-3,0	0,2-3,0	0,9-4,0	1,4-4,0	0,2-4,6	0,4-5,0	0,3-3,6	0,1-4,5	0,4-4,5
Friedmann	[————— ns —————]		[————— * —————]			[————— ns —————]			[————— * —————]	
Mann-Whitney	[————— ns —————]									

ns: ikke signifikant *P < 0,05 ***P < 0,001

Primære sygdomsaktivitetsmarkører

Koncentrationen af IgA og IgG ændredes ikke signifikant i nogen af behandlingsperioderne i nogen af grupperne. Imidlertid faldt IgM-niveauet i gruppe A i LV-perioden (P < 0,05 (Tabel 4)) med en signifikant stigning i den efterfølgende placebo periode (P < 0,001 (Tabel 4)). I gruppe B steg IgM-koncentrationen i LV-perioden (P < 0,001 (Tabel 4)).

Koncentrationen af CIC faldt i LV-perioden i begge grupperne (gruppe A: P < 0,05; gruppe B: P < 0,001 (Tabel 4)), og i gruppe A skete der et yderligere fald i løbet af placeboperioden (P < 0,05 (Tabel 4)).

Der skete ingen signifikante ændringer i spytfraktionen af α -amylase i nogen af grupperne i nogen af behandlingsperioderne (Tabel 4). Derimod kom der en signifikant øgning i total α -amylase og af pancreasfraktionen i gruppe B i LV-perioden (P < 0,05, henholdsvis P < 0,01 (Tabel 4)) og i gruppe A gennem de sidste fire mdr. på placebo (P < 0,01, henholdsvis P < 0,0001 (Tabel 4)).

Prævalensen og titre/koncentrationen af ANA, IgM og IgA RF, SS-A/SS-B Ab samt sIL-2R ændredes ikke signifikant i nogen af grupperne under hverken LV- eller placeboperioden.

Rutinehæmatologiske parametre – I begge grupper kom der et signifikant fald i antallet af basofilocytter i LV-perioden (gruppe A, dag 0: $0,11 \times 10^9/L$, dag 120: $0,06 \times 10^9/L$: P < 0,0001;

gruppe B, dag 120: $0,10 \times 10^9/L$, dag 240: $0,05 \times 10^9/L$: P < 0,01). Der påvist ikke signifikante ændringer i nogen af de øvrige parametre.

Subjektive evalueringer

Periodepræference – Der var ingen signifikant forskel i periodepræferencen mellem de to grupper.

Helhedsvurdering dag 240 – Tolv patienter i gruppe A og fire patienter i gruppe B rapporterede om en generelt bedre almentilstand sammenholdt med dag 0 (P < 0,05).

Bivirkninger

Bivirkninger blev angivet af fem patienter i LV-perioden og af to i placeboperioden. I LV-perioden oplevede to lette, midlertidige problemer med forstoppelse, én hudkløe, én hududslæt og én forværring af eksisterende psoriasis. I placeboperioden klagede én patient over kvalme og én over lette problemer med forstoppelse.

Andre virkninger

I LV-perioden angav to patienter at de havde fået en bedre fordøjelse.

Diskussion

Undersøgelsen viste en øget spytsekretion og en nedsat rose

Tabel 3. Rose bengal-scores (van Bijsterfeld scoringssystem) fra 40 patienter med Sjögrens syndrom gennem daglig indtagelse af LongoVital (LV) eller placebo i en ottemåneders, dobbeltblind overkrydsningsundersøgelse (højre- og venstreværdier lagt sammen og divideret med 2).

Måletidspunkt	Gruppe A (n = 22)					Gruppe B (n = 18)				
	LV		Placebo			Placebo		LV		
	Dag 0	Dag 30	Dag 120	Dag 150	Dag 240	Dag 0	Dag 30	Dag 120	Dag 150	Dag 240
Median	3,8	4,5	5,0	4,0	3,5	6,0	4,8	7,5	5,5	3,5
95% sikkerheds-interval	3-7	2-9	4-7	4-7	3-7	4-7	4-8	5-8	3-8	3-8
Friedmann	[----- ns -----]		[----- * -----]			[----- ns -----]		[----- ** -----]		
Mann-Whitney	[----- ns -----]									

ns: ikke signifikant *P < 0,05 **P < 0,01

Tabel 4. Nogle immuninflammatoriske (primære) sygdomsaktivitetsmarkører (medianer) hos 40 patienter med Sjögrens syndrom gennem daglig indtagelse af LongoVital (LV) eller placebo i en ottemåneders, dobbeltblind overkrydsningsundersøgelse.

Bestemmelsestidspunkt	Gruppe A (n = 22)			Gruppe B (n = 18)			
	LV	Placebo	Placebo	Placebo	LV	LV	
	Dag 0	Dag 120	Dag 240	Dag 0	Dag 120	Dag 240	
IgM (mmol/L)	Normalområde 0,3-3,7						2,15***
Cirkulerende immunkomplekser (mg/L)	Normalområde 0-5						0,8***
α-amylase, totalt (IE/L)	118,5	113,0	118,0**	134,0	114,0	125,0*	
Spytfraktion (IE/L)	58,0	53,5	47,0	51,5	53,0	55,0	
Pancreasfraktion (IE/L)	64,0	62,5	66,0****	77,0	64,3	86,0**	

*P < 0,05 **P < 0,01 ***P < 0,001 ****P < 0,0001: Værdier signifikant forskellige fra den foregående bestemmelse (Wilcoxon).

bengal-score som følge af fire mdr.s LV-indtagelse, samtidig med nogle gunstige ændringer af visse immuninflammatoriske sygdomsaktivitetsmarkører i det perifere blod hos patienter med SS. Inklusion af både SS-1- og SS-2-patienter kan kritiseres, men da der var fire SS-2 patienter i hver gruppe, må SS-2 patienterne formodes at have påvirket resultaterne ens i begge grupper.

Den ustimulerede spyttsekretionsrate steg i gruppe A i løbet af LV-perioden uden at der kom et fald i løbet af de efterfølgende fire mdr. på placebo. Stimuleret spyttsekretionsrate steg i gruppe A i perioden efter LV-indtagelsen var ophørt, mens den i gruppe B steg i LV-perioden. Derfor synes LV at have en positiv virkning på spyttsekretionen i flere mdr. efter ophør af indtagelsen. Pilocarpin har hidtil været det eneste

systemiske medikament som har vist at kunne øge spyttproduktionen (8,9). Anvendelsen af pilocarpin er imidlertid begrænset af den høje bivirkningsfrekvens. LV synes derfor at være det første harmløse, systemiske behandlingsmiddel, som kan øge både den ustimulerede og den stimulerede spyttsekretion.

LV påvirkede ikke tåresekretionen, hvorimod rose bengal-score faldt signifikant under LV-indtagelsen i gruppe B og i gruppe A i perioden efter at LV-indtagelsen var ophørt. Rose bengal-score anses for at være den vigtigste parameter i vurderingen af graden af KCS (10-12). Resultaterne peger således i retning af at LV forebygger øjets epitelbeskadigelse. Systemisk bromhexin og kæmpenatlysolie har vist at være bedre end placebo hvad angår tåresekretionen (13-16), men uden at

have nogen effekt på rose bengal-score (14,15). De der responderer på bromhexin, synes dog med tiden at få en lavere rose bengal-score (16). I nærværende undersøgelse anvendte seks patienter bromhexin og tre patienter kæmpenatlysolie regelmæssigt før og under hele undersøgelsen. Da disse behandlinger således fortsatte uændret, må de derfor ikke formodes at have påvirket resultaterne i nærværende undersøgelse. Konkluderende peger resultaterne på at LV er bedre end bromhexin og kæmpenatlysolie i forebyggelsen af øjets epitel-skader.

De objektive kliniske parametre pegede i retning af en efterslæbvirksomhed af LV på den stimulerede spytssekretion og på rose bengal-score. Efterslæbvirksomheden blev underbygget af de subjektive helhedsvurderinger ved forsøgets afslutning hvor flere patienter i gruppe A end i gruppe B vurderede deres almene tilstand til at være bedre sammenholdt med dag 0.

Koncentrationen af CIC faldt signifikant i begge grupper under LV-indtagelsen, og i gruppe A kom der et yderligere fald de fire mdr. efter at LV-indtagelsen var ophørt. Faldet i CIC kan formentlig forklare nogle af de kliniske forbedringer. Ydermere faldt CIC-koncentrationen parallelt med en stigning i IgM-koncentrationen, hvilket kunne pege i retning af at IgM især udgør en del af CIC hos patienter med SS. Komplementproteiner udgør også en del af CIC og er vigtige for at bevare disse opløselige samtidig med at de også kan inducere degranulering af mastceller og basofilocytter (17). Sidstnævnte kunne forklare faldet i antallet af basofilocytter i begge forsøgsgrupperne under LV-indtagelsen. En anden forklaring på faldet i koncentrationen af CIC og i antallet af basofilocytter i perioden med LV kunne være en øget aflejring af CIC i væv/karvægge. Hvis sidstnævnte er tilfældet, kunne det evt. forklare de hudreaktioner, som tre patienter fik under LV-indtagelsen.

Koncentrationen af α -amylase i serum, totalt og af pancreasfraktionen, steg signifikant i gruppe B under de fire mdr. med LV og i gruppe A gennem den efterfølgende placeboperiode. Amylase er et vigtigt fordøjelsesenzym, som i nogen grad afspejler funktionen af pancreas. Maury *et al.* (19) fandt nedsat pancreassekretion hos patienter med SS, og med stigningen i pancreas- α -amylase i nærværende undersøgelse kunne det tyde på at LV bedrer pancreasfunktionen hos patienter med SS.

LV indeholder, ud over de anbefalede doser af vitaminer, en lang række sporstoffer. Indtagelsen af næringsstoffer hos patienter med SS er tidligere fundet mangelfuld (20). Den positive virkning af LV hos patienter med SS synes derfor ikke overraskende.

Konkluderende viser undersøgelsen at nogle patienter

med SS bedres af regelmæssig LV-indtagelse. Flere undersøgelser er dog nødvendige for at af- eller bekræfte resultaterne af nærværende undersøgelse, ligesom fremtidige undersøgelser bør udføres på grupper af patienter med SS-1 og SS-2 separat.

Vi takker klinikassistent *Marianne Møhring* for koordineringen i forbindelse med blodprøvetagningerne, laboranterne *Jette Nyegaard*, *Greta Ek* og *Vibeke Johansen*, Bispebjerg Hospital, chefkemiker *Peter Lindgreen*, Medi-Lab, og professor *Klaus Bendtzen*, laboranterne *Marianne Thomsen* og *Lone Bredahl*, Rigshospitalet, for deres værdifulde tekniske bistand, og *Paramedical A/S* takkes for økonomisk bistand.

English summary

LongoVital® in the treatment of Sjögren's syndrome

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic, autoimmune disease complex of unknown aetiology. There is no curative treatment for SS, however within recent years the influence of nutrients on autoimmune processes has attracted increasing attention. LongoVital (LV) (DK. Reg. No. 5178/75) is a herbal-based tablet enriched with the recommended daily doses of vitamins. The purpose of the present study was to investigate whether four months' daily intake of LV as compared to placebo would affect clinical and laboratory disease parameters in patients with SS.

Forty patients with SS participated in a placebo-controlled, double-blind, randomised, clinical, eight months' cross-over study. Group A (n=22) received LV during the first four months and Group B (n=18) LV during the last four months.

Unstimulated salivary flow rate increased during the LV period in Group A ($P < 0.001$). Stimulated salivary flow rate increased in Group B in the LV period ($P < 0.05$), and in Group A during the subsequent four months on placebo ($P < 0.05$). Rose bengal score decreased in Group B during the LV intake ($P < 0.01$), and in Group A after the LV intake ($P < 0.05$). During the last four months of the study, both groups showed an increase in serum levels of α -amylase (total: Group A: $P < 0.01$; Group B: $P < 0.05$; pancreatic fraction: Group A: $P < 0.0001$; Group B: $P < 0.01$), of IgM (Groups A and B: $P < 0.001$), and levels of circulating immune complexes decreased (Group A: $P < 0.05$; Group B: $P < 0.001$).

It is concluded that LV has a beneficial and prolonged effect on some clinical and immuno-inflammatory disease markers in SS.

Litteratur

1. Pedersen A, Hougen HP, Klausen B, Winther K. LongoVital in the prevention of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 371-5.
2. Pedersen A, Klausen B, Hougen HP, Ryder L, Winther K. Imuno-

- modulation by LongoVital in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 376-80.
3. Oxholm P. Primary Sjögren's syndrome – clinical and laboratory markers of disease activity. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 114-26.
 4. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Ben-civelli W, Bernstein RM, et al.: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
 5. Dawes C. Rhythms in salivary flow rate and composition. *Int J Chronobiol* 1974; 2: 253-79.
 6. Humbel RL. Detection of antinuclear antibodies by immunofluorescence. In: Van Venroij WJ, Maini RN, editors. *Manual of biological markers of disease*. Dordrecht, Kluwer: Academic-Publishers; 1993. p. 1-16.
 7. Høier-Madsen M, Nielsen LP, Møller S. Determination of IgM rheumatoid factors by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Ugeskr Læger* 1986; 148: 2018-21.
 8. Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Kung DS, Valdez IH, et al. Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med* 1991; 151: 1149-52.
 9. Rhodus NL: Oral pilocarpine HCl stimulates labial (minor) salivary gland flow in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 1997; 3: 93-8.
 10. Paschides CA, Kitsios G, Karakostas KX, Psillas C, Moutsopoulos HM. Evaluation of tear break-up time, Schirmer's-I test and Rose bengal staining as confirmatory tests for keratoconjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 155-7.
 11. Prause JU. Clinical ophthalmological tests for the diagnosis of kerato-conjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 141-4.
 12. Bjerrum KB. Tests and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 436-41.
 13. Frost-Larsen K, Isager H, Manthorpe R. Sjögren's syndrome treated with bromhexine: a randomized clinical study. *Br Med J* 1978; 1: 1579-81.
 14. Manthorpe R, Frost-Larsen K, Høj L, Isager H, Prause JU. Bromhexine treatment of Sjögren's syndrome: effect on lacrimal and salivary secretion, and on proteins in tear fluid and saliva. *Scand J Rheumatol* 1981; 10: 177-180.
 15. Manthorpe R, Petersen SH, Prause JU. Primary Sjögren's syndrome treated with Efamol/Efavit. A doubleblind cross-over investigation. *Rheumatol Int* 1984; 4: 165-7.
 16. Prause JU, Frost-Larsen K, Høj L, Isager H, Manthorpe R. Lacrimal and salivary secretion in Sjögren's syndrome: the effect of systemic treatment with bromhexine. *Acta Ophthalmol* 1984; 62: 489-97.
 17. Kriegbaum NJ, von Linstow M, Oxholm P, Prause JU. A follow-up study of the progress of keratoconjunctivitis sicca and response to treatment in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1989; 18: 193-6.
 18. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B. Immunological effector systems. Complement. In: Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B, editors. *Advanced Immunology*. 3rd ed.: London: Mosby; 1996. p. 13-1-16.
 19. Maury CPJ, Törnroth T, Teppo A-M. Atrophic gastritis in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 388-94.
 20. Rhodus NL. Qualitative nutritional intake analysis of older adults with Sjögren's syndrome. *Gerodontology* 1988; 7: 61-9.

Forfattere

Anne Pedersen, specialtandlæge, dr. et lic. odont.

Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, H:S Bispebjerg Hospital, København

Neel Gerner, øjenlæge, og Inge Palmvang, øjenlæge

Øjenafdelingen, H:S Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, København

Mimi Høier-Madsen, cand. pharm.

Autoimmunafdelingen, Statens Serum Institut, København