

# Clinical Trial of LDN

Study  
on the symptomatic effects  
of LDN in Multiple Sclerosis  
at the Klinik Dr. Evers

Research supervision: Dr. med. Z. Mir (MD)  
Research monitoring: Dr. rer. nat. T. Scherer (PhD)  
Medical cooperation: Dr. med. S. Kreijveld (MD)

# LDN in MS

- Dosis: For drug-abuse 50 mg/day (1 tablet = 50 mg)  
For MS 3 mg/day up to 4,5 mg/day
- Source: Anecdotal evidence taken from approx. 40 self-reports from Germany and more than 1,000 reports from the US
- Spasticity: Effect, without weariness / „weak legs“
- Fatigue: Effect, better than applying Amantadine
- Sensory: Inconsistent, several reports show pro effect
- Bladder: Effect, without weariness
- Residual  
urine: Might recede completely
- In general: Diverse effects are reported
- Effect: 2 hours after taking, for approx. 24 hours

# Clinical Trial at the Klinik Dr. Evers

- Aim of study: How and how well does LDN work in MS?
- Type of study: Double-blind and randomized trial
- Duration: 10 days on in-patient basis
- Dosis: 3 mg naltrexone/day, given at 9 am
- Size: Total of 60 patients, 30 patients treated with LDN; 30 patients with placebo
- Patients: PPMS und SPMS starting from EDSS 5.0  
No analgesics containing opiates  
No benzodiazepines
- Study duration: Oct 2004 – Apr 2005
- Examinations: Pre- and post-neurological examination and patient pre- and post-questionnaire

Arzt-Beurteilungsbogen „vorher“ © Evers-Klink & TS 2004 Seite 1

VP-Nr.:  Arzt:  Datum:  .2004 Uhrzeit:  :

**Status heute?**

*Bitte kreuzen Sie die zutreffende Zahl an. 0 = gar nicht 10 = extrem stark=> rechter Skalenrand = schlecht.*

- 1) Alter:  Jahre 2)  ♂  ♀ 3) Diagnose vor  Jahren 4) Letzer Schub vor  Jahren
- 5) Typ:  primär  sekundär 6) Schädigungen:  supratentoriell  infratentoriell  spinal
- 7) Basism.  keine  Cop  Avon.  Betaf.  Reb22  Reb44  Mitox  Statine
- 8) Baclofen (falls nicht eingenommen, leer lassen)  mg/d
- 9) Anderes Medikament:   mg/d
- 10) Anderes Medikament:   mg/d
- 11) Restham (falls gemessen, sonst leer lassen).....  in ml
- 12) VEP (falls gemessen, sonst leer lassen).....  in ms
- 13) Körpertemperatur.....  °C  oral  axillar  rektal
- 14) Blutdruck (bitte zum Schluß messen)  mm diast.  mm syst.  Herzfr.
- 15) EKG (falls gemessen) \_\_\_\_\_
- 16) Ausprägung Paresen der Augenmuskulatur.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 17) Schwäche Händedruck  unsymmetrisch.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 18) Schwäche Unterarme  unsymmetrisch.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 19) Schwäche Obersch.  unsymmetrisch.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 20) Ausprägung Fußheberschwäche.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 21) Ausprägung der Spastiken.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 22) Ataxie FNV:  normal  dysmetrisch  grob dysmetrisch.  Intentionstremor
- 23) Ataxie KHV:  normal  dysmetrisch  grob dysmetrisch.  Intentionstremor
- 24) Störung der Lagewahrnehmung der Zehen.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 25) Störung Vibrationsempfinden.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 26) Ausprägung der Mißempfindungen.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 27) Pathologie Reflexe:  unsymmetrisch.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 28) Gleichgewicht gestört (zweibeinig stehend).....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 29) Gehstrecke frei.....  in m (falls nicht gefähig 0 m angeben)
- 30) Gehstrecke mit:.....  Rollator  Krücken  in m (falls nicht gefähig 0 m angeben)
- 31) Rollstrecke (Rollstuhl selbst gerollt):.....  in m (falls ohne Rollstuhl 10.000 m angeben)
- 32) Einschätzung EDSS.....

Leitfaden auf der Rückseite Reihenfolge: Zuerst Arzt den Arztbogen, dann Patient Patientenbogen

VP-Nr.: Datum:  .2004Uhrzeit:  :**Wie war es die letzte Woche bis inklusive heute?**

Bitte kreuzen Sie die zutreffende Zahl an. 0 = gar nicht 10 = extrem stark/häufig.

- 1) Ich habe Artikulationsprobleme bei Sprechen.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 2) Ich habe Probleme beim Schlucken.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 3) Ich kann mich nur schlecht und kurz konzentrieren  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 4) Ich bin vergeblich in Alltagsdingen.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 5) Ich sehe häufig unscharf.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 6) Ich schiele wenn ich nach links oder rechts schaue  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 7) Tagüber ist mir das Licht oft zu hell.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 8) Reißverschlüsse kann ich schlecht schließen.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 9) Meine Hand zittert beim Greifen nach Dingen.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 10) Mit Messer und Gabel zu essen fällt mir schwer....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 11) Ich kann manche Finger schlecht bewegen.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 12) Ich habe Schwierigkeiten beim Schreiben.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 13) Tagüber muß ich häufig urinieren.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 14) Die völlige Entleerung meiner Blase ist schwierig  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 15) Ich muß nachts öfter aufstehen um zu urinieren....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 16) Wenn ich urinieren muß, dann eilt es sehr.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 17) Ich leide unter Verstopfung.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

**Bitte Blatt wenden!****Wie war es die letzte Woche bis inklusive heute?**

Bitte kreuzen Sie die zutreffende Zahl an. 0 = gar nicht 10 = extrem stark/häufig.

- 18) Meinen Beinen fehlt Kraft.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 19) Auch mit Krücken/Rollator kann ich kaum gehen  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 20) Ich kann einen Fuß (oder beide) schlecht heben.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 21) Auch mit Geländer kann ich kaum Treppensteigen  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 22) Ich fühle dauernd erhöhte Spannung in der Wade..  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 23) Ich fühle diese Spannung auch im Oberschenkel...  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 24) Beim Aufstehen fühlt sich mein Körper steif an...  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 25) Ich falle oft beinahe zu Boden.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 26) Manchmal schießt plötzlich eine starke Spastik ein  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 27) Ich spüre Spannung um den Brustkorb.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 28) Ich habe manchmal unerklärliche Schmerzen.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 29) Meine Haut empfindet Wärme/Kälte falsch.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 30) Einzelne Hautstellen fühlen sich brennend an.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 31) Ich fühle mich auch tagsüber müde und schlaff....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 32) Am Morgen habe ich ein tiefes Loch.....  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 33) Nachmittags brauche ich unbedingt ein Schläfchen  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10
- 34) Gegen späten Nachmittag habe ich ein tiefes Loch  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

# Differences in basic values in the physician's assessment [1]

(n = 60 (medication = 30; placebo = 30))

Variables	Unit / Text	Mean medic.	Mean placebo	t-value	DF	p
Height	cm	171,57	174,20	-1,05	58	0,299
Weight	kg	67,30	72,57	-1,90	58	0,063
BMI	arbitrary	22,87	23,93	-1,29	58	0,203
SPK	1 = SPK	0,17	0,13	0,36	58	0,723
1Age	years	48,93	48,83	0,04	58	0,969
2Sex	1 = female	0,63	0,57	0,52	58	0,605
3Dyears	y since diagnosis	15,63	14,63	0,37	58	0,711
4LastR	y since last relapse	5,35	5,38	-0,03	44	0,977
5MS	0 = prim.; 1 = sec.	0,70	0,90	-1,97	58	0,054
6supra	supratentoriell 0/1	0,93	0,90	0,46	58	0,647
6infra	infratentoriell 0/1	0,73	0,77	-0,20	58	0,839
6spinal	spinal 0/1	0,77	0,83	-0,42	58	0,673
BasisM	basic med. 0/1	0,33	0,40	-0,53	58	0,599
V8Baclo	Baclofen mg/d	3,67	5,25	-0,54	58	0,592
V11Resth	Urine retention ml	73,66	75,54	-0,11	49	0,911
V12VEPI	VEP left ms	133,23	129,08	0,73	50	0,471
V12VEPr	VEP right ms	133,81	128,85	0,81	50	0,420

# Differences in basic values in the physician's assessment [2]

(n = 60 (medication = 30; placebo = 30))

Variables	Unit / Text	Mean medic.	Mean placebo	t-value	DF	p
V13Temp	temperature °C	36,94	36,91	0,32	57	0,752
<b>V14DBP</b>	<b>DBP mmHg</b>	<b>78,43</b>	<b>85,00</b>	<b>-2,38</b>	<b>58</b>	<b>0,021</b>
V14SBP	SBP mmHg	120,33	127,33	-1,57	58	0,121
V14HR	heart rate bpm	77,13	77,77	-0,31	58	0,760
V16Peye	paresis eyes	2,43	2,00	0,69	58	0,494
V17Phand	paresis hand	3,27	2,43	1,13	58	0,261
V18Pfa	paresis forearm	2,73	2,23	0,77	58	0,445
V19Pleg	paresis legs	5,67	6,00	-0,46	58	0,646
V20Pfoot	paresis foot	6,03	6,63	-0,78	58	0,439
V21Spast	spasticity	5,47	5,80	-0,50	58	0,620
V24Toes	Lage toes	1,93	2,83	-0,91	58	0,368
V25Vibra	vibration	4,97	5,50	-0,63	58	0,530
V26Feel	paresthesia	2,13	2,73	-0,92	58	0,360
V27Reflex	reflexes	5,07	5,60	-0,68	58	0,502
V28Equil	Equilibrium	6,97	7,03	-0,08	58	0,936
V32EDSS	EDSS 0...10	6,57	6,41	0,47	58	0,637
VgoTot	arbitrary walk dist.	238,37	154,60	0,94	58	0,352

=> Except DBP no significant differences between medication and placebo group.

## Multivariate test of significance: medication compared to placebo of physician's assessment "post"

Variable	Test	Value	F	DF effect	DF error	p
multivariate physic.	Wilks Lambda	0,36	1,54	24	21	0,160

Variable	Mean medic.	Mean placebo	F	DF	p
DBP mmHg	74,33	81,50	8,70	58	<b>0,003</b>

Variable	Test	Value	F	DF effect	DF error	p
multivariate patient	Wilks Lambda	0,47	0,45	35	14	0,971

**Multivariate results are not significant => no significant differences** between both groups after 10 days. Univariate tests of significance should not be interpreted.

The distinct difference in diastolic blood pressure has been observed prior to the beginning of examination.

**Interpretation: Due to meanwhile substantial anecdotal evidence for more than 9 months it can be assumed that there is a large portion of non-responders and paradoxical effects.**

Expost the ratio of responders and their statistical values should be indicated in order to provide valuable information for further studies.



**Responders physician's assessment in the medication group (improvement of 1 point as a mean)  
Total = 30, incl. 10 responders (compared to 5 responders in the placebo group)**

Improvement	Physician's assess.	Mean resp.	Mean nonresp.	n resp.	n nonresp.	t-value	DF	p
D11Resth	urine retention ml	-6,18	25,14	8	17	-1,39	23	0,089
<b>D12VEPI</b>	<b>VEP left ms</b>	<b>2,22</b>	<b>-4,41</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>1,53</b>	<b>24</b>	<b>0,070</b>
D12VEPr	VEP right ms	-5,89	1,47	9	17	-1,28	24	0,107
D13Temp	temperature °C	0,11	-1,46	10	20	0,67	28	0,255
D14DBP	DBP mmHg	8,30	2,00	10	20	1,42	28	0,083
<b>D14SBP</b>	<b>SBP mmHg</b>	<b>6,50</b>	<b>-3,25</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>1,78</b>	<b>28</b>	<b>0,043</b>
D14HR	heart rate bpm	0,70	-3,40	10	20	1,10	28	0,140
<b>D16Peye</b>	<b>paresis eyes</b>	<b>2,50</b>	<b>-0,05</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>6,42</b>	<b>28</b>	<b>0,000</b>
<b>D17Phand</b>	<b>paresis hand</b>	<b>2,20</b>	<b>-0,25</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>3,46</b>	<b>28</b>	<b>0,001</b>
<b>D18Pfa</b>	<b>paresis forearm</b>	<b>1,70</b>	<b>0,10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>2,39</b>	<b>28</b>	<b>0,012</b>
<b>D19Pleg</b>	<b>paresis legs</b>	<b>1,70</b>	<b>-0,30</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>3,71</b>	<b>28</b>	<b>0,000</b>
<b>D20Pfoot</b>	<b>paresis foot</b>	<b>2,40</b>	<b>-0,10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>3,41</b>	<b>28</b>	<b>0,001</b>
<b>D21Spast</b>	<b>spasticity</b>	<b>2,60</b>	<b>0,55</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>3,58</b>	<b>28</b>	<b>0,001</b>
<b>D24Toes</b>	<b>position toes</b>	<b>0,90</b>	<b>-0,45</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>2,24</b>	<b>28</b>	<b>0,017</b>
D25Vibra	vibration	1,60	0,15	10	20	1,67	28	0,053
D26Feel	paresthesia	1,60	0,55	10	20	1,57	28	0,064
D27Reflex	reflexes	1,33	0,35	9	20	1,56	27	0,065
<b>D28Equil</b>	<b>Equilibrium</b>	<b>2,90</b>	<b>0,30</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>3,53</b>	<b>28</b>	<b>0,001</b>
DGoRelativ	arbitrary walk.distance %	55,33	44,44	10	19	0,29	27	0,388
<b>D32EDSS</b>	<b>EDSS 0...10</b>	<b>0,48</b>	<b>0,00</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>3,87</b>	<b>28</b>	<b>0,000</b>

Improvements of 10 responders compared to nonresponders are considerable, especially in the EDSS-value!

Responder patients' opinion in the medication group (improvement by 1 point as a mean)  
 Total = 30, incl. 10 responders (compared to 7 responders with placebo) [1]

Improvement	Mean resp.	Mean nonresp.	n resp.	n nonresp.	t-value	DF	p
<b>D1 Speech, articulation</b>	<b>1,70</b>	<b>-0,10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-2,86</b>	<b>28</b>	<b>0,004</b>
D2 Swallowing	1,30	0,65	10	20	-0,80	28	0,217
<b>D3 Concentration</b>	<b>1,70</b>	<b>0,60</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-1,96</b>	<b>28</b>	<b>0,030</b>
<b>D4 Memory impairments</b>	<b>1,90</b>	<b>0,40</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-3,03</b>	<b>28</b>	<b>0,003</b>
<b>D5 Blurred sight</b>	<b>1,70</b>	<b>-0,10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-2,01</b>	<b>28</b>	<b>0,027</b>
D6 Strabism	0,50	-0,05	10	20	-0,87	28	0,197
D7 Light too bright	0,80	0,40	10	20	-0,73	28	0,236
D8 Zipper	0,80	-0,05	10	20	-1,10	28	0,139
<b>D9 Intentional tremor</b>	<b>2,30</b>	<b>-0,10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-2,97</b>	<b>28</b>	<b>0,003</b>
<b>D10 Eating, knife and fork</b>	<b>2,30</b>	<b>0,15</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-2,29</b>	<b>28</b>	<b>0,015</b>
<b>D11 Finger movement</b>	<b>1,90</b>	<b>0,20</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-2,53</b>	<b>28</b>	<b>0,009</b>
<b>D12 Writing</b>	<b>2,50</b>	<b>0,10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-3,24</b>	<b>28</b>	<b>0,002</b>
<b>D13 Urinating frequency day</b>	<b>2,11</b>	<b>-0,31</b>	<b>9</b>	<b>16</b>	<b>-2,63</b>	<b>23</b>	<b>0,007</b>
D14 Bladder depletion	1,67	0,25	9	16	-1,46	23	0,079
D15 Urinating frequency night	1,00	0,19	9	16	-1,03	23	0,157
<b>D16 Imperative urinating</b>	<b>3,44</b>	<b>-0,50</b>	<b>9</b>	<b>16</b>	<b>-3,18</b>	<b>23</b>	<b>0,002</b>
D17 Obstipation	0,50	1,25	10	20	0,84	28	0,204
<b>D18 Leg power</b>	<b>2,00</b>	<b>-0,20</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-3,22</b>	<b>28</b>	<b>0,002</b>
<b>D19 Walking with aid</b>	<b>1,20</b>	<b>-0,20</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-2,34</b>	<b>28</b>	<b>0,013</b>
D20 Lift foot	0,90	0,60	10	20	-0,51	28	0,309

Responder patients' opinion in the medication group (improvement by 1 point as a mean)  
 Total = 30, incl. 10 responders (compared to 7 responders with placebo) [2]

Improvement	Mean resp.	Mean nonresp.	n resp.	n nonresp.	t-value	DF	p
<b>D18 Leg power</b>	<b>2,00</b>	<b>-0,20</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-3,22</b>	<b>28</b>	<b>0,002</b>
<b>D19 Walking with aid</b>	<b>1,20</b>	<b>-0,20</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-2,34</b>	<b>28</b>	<b>0,013</b>
D20 Lift foot	0,90	0,60	10	20	-0,51	28	0,309
<b>D21 Climbing stairs</b>	<b>0,70</b>	<b>-0,70</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-2,04</b>	<b>28</b>	<b>0,026</b>
<b>D22 Calf tension</b>	<b>1,80</b>	<b>-0,70</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-3,12</b>	<b>28</b>	<b>0,002</b>
<b>D23 Thigh tension</b>	<b>2,30</b>	<b>-0,60</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-3,41</b>	<b>28</b>	<b>0,001</b>
<b>D24 Stiffness when rising</b>	<b>2,80</b>	<b>-0,10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-3,03</b>	<b>28</b>	<b>0,003</b>
<b>D25 Frequency of falling</b>	<b>2,40</b>	<b>0,70</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-2,47</b>	<b>28</b>	<b>0,010</b>
D26 Sudden spasticity	1,70	0,45	10	20	-1,34	28	0,096
D27 Chest tension	1,10	0,00	10	20	-1,65	28	0,055
D28 Inexplicable pain	1,70	0,35	10	20	-1,69	28	0,051
D29 Temperature perception	1,70	0,50	10	20	-1,41	28	0,085
D30 Skin burning	1,00	0,00	10	20	-1,09	28	0,142
D31 Fatigue	2,80	1,65	10	20	-1,24	28	0,112
D32 Morning low	1,60	0,35	10	20	-1,58	28	0,063
<b>D33 Afternoon nap</b>	<b>2,90</b>	<b>-0,40</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-3,16</b>	<b>28</b>	<b>0,002</b>
D34 Evening low	2,50	1,05	10	20	-1,09	28	0,142
<b>D35 Quality of sleep</b>	<b>2,60</b>	<b>-0,55</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>-2,54</b>	<b>28</b>	<b>0,008</b>

Interpretation:

Responders not only improve as expected their motor skills, but also somewhat concentration, memory and ocular focussing.

# Conclusions [1]

- There is **no** general differences in the arithmetic mean between medication and placebo group!
  - LDN resp. naltrexone is not a generally applicable medication for the treatment of typical symptoms of MS!
  - However, despite a double-blind study design, 81.9% of the physicians and 75% of the patients were able to assess appropriately whether treatment was classified as either medication or placebo.
- **There must be some kind of effect...**

# Conclusions [2]

- Taking a closer ex-post-look at the medication group, the apparent contradiction between empirical and anecdotal evidence reveals some particular massive effects.
- Contradictory to internet data, only  $\frac{1}{3}$  of all PPMS and SPMS patients with  $EDSS \geq 5.0$  can be regarded as responders. The effect measured consists of the LDN-effect and routine treatment in the Evers-Klinik. There were only 5 responders in the placebo group – a difference. This result is contradictory to assessments based on anecdotal evidence gathered from the internet.
- However, partially substantial improvements of symptoms are in concordance with the reported anecdotal evidence. Responders changed the rating of their EDSS-value for the better by 0.5 points in only 10 days!!

# Conclusions [3]

## **Consequences for clinical practice:**

LDN is not a universal remedy. Before thinking about taking LDN on a regular basis it is recommended to carry out a single trial with LDN (3-5mg nemexine) and do a check-up after 1.5 hours. When effect is obvious, continuation of medicating LDN is recommended.

Contrariwise, the effect of LDN might induce a paradoxical effect like increased spasticity.

The causes for responsiveness to LDN are not yet clear, but are probably genetic.

Further anecdotal evidence regarding patients being responders for 9 months by now, supports the view of a steady effect even over a longer time period.