

# Naltrekson – høye forventninger til lave doser

Opioidantagonisten naltrekson hevdes å hjelpe mot både kreft, autoimmune sykdommer og hivinfeksjon i lave doser. Selv om enkelte studier på multipel sklerose og Crohns sykdom tyder på at en viss effekt ikke kan utelukkes, gir forskningen ikke grunnlag for å anbefale slik behandling ved noen sykdommer. Hvis det viser seg at midlet har effekt ved noen av disse tilstandene, vil det være et behandlingsalternativ som kan gi betydelige økonomiske innsparinger.

## Guttorm Raknes

*guttorm.raknes@gmail.com*

Steigen legesenter

8283 Leinesfjord

og

RELIS Nord-Norge

Universitetssykehuset Nord-Norge

Tromsø

## Trude Giverhaug

RELIS Nord-Norge

Universitetssykehuset Nord-Norge

Naltrekson (Revia) er en opioidantagonist som frem til 2008 ble markedsført i Norge for tilleggsbehandling av opioidavhengighet (1). Produsenten trakk da preparatet fra markedet i hele Europa uten nærmere begrunnelse. Ifølge Reseptregisteret ved Folkehelseinstituttet var antall brukere av naltrekson i Norge relativt lavt, men økende frem til 2008 (2).

Parallelt med bruken av naltrekson ved avhengighetstilstander har det etablert seg en kultur for bruk på andre, ikke godkjente indikasjoner. Det finnes mange anekdotiske rapporter som beskriver oppsiktsvekkende god effekt av lavdosert naltrekson (ofte forkortet LDN) ved en rekke sykdommer og tilstander. Mens anbefalt dosering av naltrekson ved avhengighet er 50 mg daglig, oppgis doser på 3–5 mg å ha effekt ved autoimmune tilstander som multipel sklerose og Crohns sykdom. Lavdosert naltrekson har også vært prøvd ved hivinfeksjon, Parkinsons sykdom, flere kreftformer, fibromyalgi, Bekhterevs sykdom, revmatoid artritt og ulcerøs kolitt. Flere nettsteder sprer informasjon om lavdosert naltrekson. Disse nettstedene drives i hovedsak av pasienter som selv har positive erfaringer med behandlingen. Dokumentasjonsgrunnlaget er ofte ensidig og begrenset.

Lavdosert naltrekson ligger fjernt fra den opprinnelige bruken av naltrekson. Naltreksonpreparater er blitt billige, ettersom patenttiden er utgått. Naltrekson i lave doser

er et typisk eksempel på innovativ bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon, såkalt «off label»-forskrivning (3). En lege har anledning til å forskrive ethvert legemiddel, også naltrekson, på enhver indikasjon dersom det vurderes som forsvarlig.

Naltrekson forskrives på registreringsfritak. Det har tidligere vært vanskelig å skaffe naltreksontabletter tilpasset lavdosebehandling, men firmaet Kragerø tablettproduksjon produserer 3 mg naltreksontabletter som en service overfor norske apotek. Nettstedet *www.ldn.no* presenterer oppskrifter på hvordan behandlere eller pasienter selv kan knuse 50 mg tabletter og løse dem opp i vann, for så å måle opp riktig dose ved hjelp av en sprøyte. Én tablett kan på denne måten gi 10–20 doser.

## Postulert virkningsmekanisme

Mye av litteraturen som tas til inntekt for lavdosert naltreksonbehandling, er studier av mulige virkningsmekanismer *in vitro* og i dyremodeller. Oppmerksomheten er hovedsakelig rettet mot hvordan immunsystemet, nocisepsjon, generelt velvære eller livskvalitet påvirkes av endorfiner. En hypotese er at naltrekson i lav dose blokkerer opioidreseptorene bare i noen få timer, noe som sekundært gir oppregulering av reseptorer og endorfinnivå gjennom resten av døgnet. Det er rapportert lave nivåer av betaendorfin ved en rekke tilstander, som revmatoid artritt, Crohns sykdom, systemisk lupus erythematosus, fibromyalgi, kronisk migrene og endometriose (4).

## Bivirkninger og sikkerhet

Både i Europa og USA har naltrekson hatt markedsføringstillatelse i flere tiår, og bivirkningene ved behandling av rusavhengighet er relativt godt kartlagt. Amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) har kommet med en advarsel (black box warning) om mulig risiko for levertoksisitet, til tross for at forhøyede verdier av levertransaminaser og hepatotoksisitet først og fremst er assosiert med høye naltreksondoser, dvs. opp mot 300 mg daglig (4). Ifølge siste felles-

katalogtekst er alvorlige bivirkninger sjeldne (1). Blant hyppige bivirkninger (> 1/100) angis ulike gastrointestinale plager, smerter i muskler og ledd, i tillegg til plager fra sentralnervesystemet, slik som nervøsitet, tretthet, angst og søvnvansker.

For lavdosert naltrekson, dvs. < 1/10 av vanlig dose, er det utført svært få kliniske studier. Bivirkningsmønsteret for naltrekson i slike doser og anvendt på andre pasientpopulasjoner enn ved avhengighetstilstander er derfor ikke kjent.

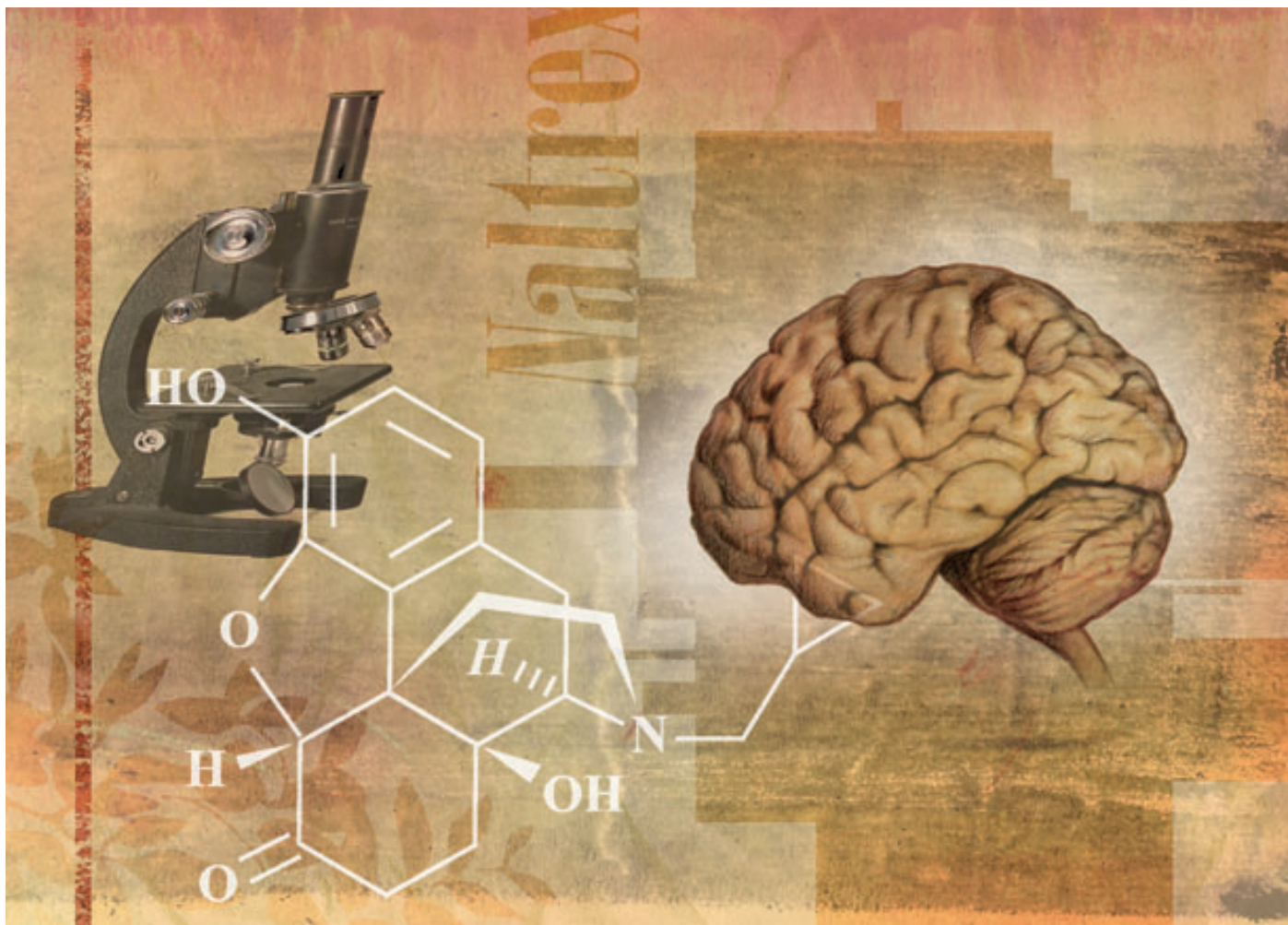
## Kliniske studier

Tilgjengelig informasjon om lavdosert naltrekson har vært preget av tilhengers egne, positive erfaringer med behandlingen. De fleste etablerte fagmiljøene synes å være enten uvitende eller skeptiske til slik behandling. Sammen med manglende interesse fra legemiddelindustrien har dette bidratt til at det finnes lite metodologisk god forskning på behandlingen. Noen studier finnes imidlertid.

## Multipel sklerose

I Norge er lavdosert naltreksonbehandling etter hvert blitt godt kjent blant pasienter med multipel sklerose. I pasientfora på Internett kommer det frem at enkelte norske nevrologer forskriver lavdosert naltrekson til pasienter med multipel sklerose.

Sykdommen har et svingende forløp. Det er derfor å forvente at det finnes mange positive pasienthistorier. I en brukerundersøkelse utført av en interesseorganisasjon for lavdosert naltreksonbehandling inngikk 159 pasienter med multipel sklerose som hadde brukt lavdosert naltrekson i minst tre måneder. Av disse svarte 35 % at sykdomsutviklingen hadde stoppet opp, ytterligere 37 % at de hadde det bedre enn før behandlingen startet, mens bare 5 % rapporterte forverring (5). I en tilsvarende tidligere brukerundersøkelse ble det pekt på en større reduksjon i antall forverringer enn det som er vist i kliniske studier med betainterferon og kopolymer (5). Verdien av egenrapporterte effekter er imidlertid begrenset,



Illustrasjon Stein Løken

og sammenlikninger med resultater fra veldeignede studier kan ikke brukes til å si noe om relativ effektstørrelse.

Vi har funnet tre kliniske studier med lavdosert naltrekson ved multipel sklerose. I en italiensk åpen studie uten kontrollgruppe ble 40 pasienter med primær progressiv multipel sklerose inkludert (6). Resultatene omtales i svært positive ordelag på nettsteder om lavdosert naltrekson. Studien viste at grad av spastisitet avtok signifikant, men at smerter og slapphet (fatigue) økte i behandlingsperioden. En måned etter behandlingsstopp rapporterte pasientene derimot mindre smerter og slapphet. Effekten på spastisitet vedvarte. For depresjon og livskvalitet fant man ingen endringer. Det ble også observert 14 tilfeller av leukopeni og seks tilfeller av økte leverenzymverdier. I lys av postulerede virkningsmekanismer er det interessant at det ble målt stigende konsentrasjoner av betaendorfin i perifere monocytter så lenge behandlingen varte.

I to placebokontrollerte, dobbeltblinde krysstudier har man sett på effekten av lavdosert naltrekson på livskvalitetsmålinger ved multipel sklerose. Den ene studien var finansiert av en gruppe amerikanske til-

hengere av lavdosert naltreksonbehandling. Man fant en positiv effekt av lavdosert naltrekson i forhold til placebo på ett av 11 livskvalitetsmål (Mental Health Inventory, MHI) uavhengig av bruk av andre sykdomsmodifiserende legemidler (7). I den andre studien, som var fra Iran og hadde et liknende design, ble det ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom lavdosert naltrekson og placebo (8).

#### Crohns sykdom

Lavdosert naltrekson i behandlingen av Crohns sykdom har fått mye oppmerksomhet på grunn av en studie publisert i 2007 (9). 17 pasienter med bekreftet aktiv Crohns sykdom fikk 4,5 mg naltrekson daglig i 12 uker med målinger av sykdomsaktivitet og livskvalitet. 16 pasienter opplevde effekt av behandlingen, og 12 fikk sykdomsremisjon. Studien kan ikke vektlegges, ettersom den var liten, kortvarig, åpen og uten kontrollgruppe. Samme forskergruppe har senere fullført en randomisert placebokontrollert tremåneders fase II-studie med 40 pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom. Resultatene er ikke publisert i fagfelleurdert vitenskapelig tidsskrift ennå. I en foreløpig presen-

tasjon på en konferanse i 2010 fremgår det at lavdosert naltrekson i motsetning til placebo ga signifikant endoskopisk og histologisk bedring. (10).

#### Andre tilstander

Det er utført en liten enkeltblind placebo-kontrollert krysstudie der ti kvinner med fibromyalgi fikk 4,5 mg naltrekson daglig i åtte uker (11). Lavdosert naltrekson ga 30 % symptombedring i behandlingsperioden sammenliknet med placebo. Forfatterne antyder at virkningen kan ha sammenheng med en generell effekt på inflammasjon, siden kvinner med høyest senkningsreaksjon (SR) hadde størst effekt.

Det har vært foreslått at lavdosert naltrekson bidrar til redusert vektøkning etter røykeslutt. En nylig publisert studie der 172 røykere ble randomisert til enten naltrekson eller placebo fra en uke før til 26 uker etter røykeslutt, viste ingen forskjell i grad av vektøkning eller andel røykfrie (12). På flere av nettsidene som tilhengerne av lavdosert naltrekson står bak, vies in vitro- og dyrestudier på kreft og hivinfeksjon mye omtale, men så vidt vi vet er det ikke publisert kliniske studier på disse tilstandene. Det samme gjelder revmatoid artritt.

## Diskusjon

Dokumentasjonen for lavdosert naltreksonbehandling domineres av erfaringer fra enkeltpasienter og betraktninger rundt mulige virkningsmekanismer. De publiserte kliniske studiene som finnes, er hovedsakelig pilotstudier av lav kvalitet. Mange av dem er åpne og ikke-randomiserte, og antall pasienter er som regel for lavt til å kunne konkludere sikkert. Observerte effekter er stort sett av typen bedring i livskvalitet og egenrapportert sykdomsaktivitet, mens det er vanskelig å finne dokumentasjon på objektive tegn til bedring av sykdom. Forskningen gir derfor så langt ikke grunnlag for å anbefale lavdosert naltreksonbehandling ved noen sykdommer, bortsett fra i utprøvende sammenheng.

Resultatene fra noen av studiene, særlig innen multippel sklerose og Crohns sykdom, tilsier at klinisk relevante effekter av lavdosert naltreksonbehandling ikke kan utelukkes. Det er grunnlag for større og mer robuste studier. Ifølge offentlige registre for kliniske forsøk, blant annet *clinicaltrials.gov*, pågår det studier med lavdosert naltrekson på ulike indikasjoner.

Legemiddelindustrien synes å ha liten interesse for å undersøke effekten av lavdosert naltrekson, trolig fordi patentet er gått ut. Behandlingen brukes antakelig mest ved tilstander der såkalte biologiske legemidler kan være aktuelle. Slike legemidler er svært kostbare og kan være forbundet med flere alvorlige bivirkninger. Dersom naltrekson i lave doser skulle vise seg å være effektivt, kan det tenkes at bruken av flere av de dyreste legemidlene kan reduseres for enkelte pasienter. Slike potensielle innsparinger burde stimulere til forskning i regi av det offentlige.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

### Litteratur

1. Revia «Bristol Meyers Squibb». Oslo: Felleskatalogen, 2008: 1339.
2. Reseptregisteret. [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no) (20.1.2011).
3. Raknes G. Gamle legemidler, nye muligheter. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 62–5.
4. Brown N, Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life. *Med Hypotheses* 2009; 72: 333–7.
5. LDNers.org. Low dose naltrexone & disability survey results. [www.ldners.org/surveys.htm](http://www.ldners.org/surveys.htm) (7.10.2010).
6. Gironi M, Martinelli-Boneschi F, Sacerdote P et al. A pilot trial of low dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1076–83.
7. Cree BA, Kornyeveva E, Goodin DS. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 145–50.
8. Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Kashipazha D et al. The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler* 2010; 16: 964–9.
9. Smith JP, Stock H, Bingaman S et al. Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 820–8.
10. Smith JP, Bingaman SI, Ruggiero F et al. Naltrexone therapy improves activity and promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a placebo-controlled trial. <http://download.abstractcentral.com/DDW2010/myddw/646.html> (9.9.2010).
11. Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain Med* 2009; 10: 663–72.
12. Toll BA, White M, Wu R et al. Low-dose naltrexone augmentation of nicotine replacement for smoking cessation with reduced weight gain: A randomized trial. *Drug Alcohol Depend* 2010; 111: 200–6.

*Mottatt 15.10. 2010, første revisjon innsendt 10.12. 2010, godkjent 20.1. 2011. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.*