

Lavdosisnaltrexon til smertebehandling

Karin Bruun Plesner, Henrik Bjarke Vægter & Gitte Handberg

STATUSARTIKEL

Smertecenter Syd,
Anæstesiologisk-
intensiv Afdeling,
Odense
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V03150248

Gennem de senere år er der kommet en stigende interesse for smertebehandling med lavdosisnaltrexon (LDN) til så forskellige sygdomme som fibromyalgi, dissemineret sklerose (DS) og mb. Crohn. Anvendelsen af LDN er relativt udbredt uden for hospitalsmiljøerne i bl.a. USA og Norge. Medicinen udskrives af en praktiserende læge eller købes online, og patienterne rådgiver hinanden via beretninger på internettet. På hjemmesiden LDN.no fremgår det, at op mod 11.000 nordmænd har indløst en recept på naltrexon i 2013. Hvor udbredt brugen er i Danmark vides ikke, men patientberetninger findes også i Danmark på Facebooksiden »LDN og fibromyalgi i Danmark«. Der er publiceret en del kasuistiske rapporter om smertelindrende effekt af LDN ved fibromyalgi, DS og mb. Crohn. Kun få randomiserede placebokontrollerede studier (RCT) understøtter dog disse resultater.

NALTREXON

Naltrexon (NLX) er primært kendt for sin antagonistiske virkning på opioidreceptorene [1]. NLX har samme biokemiske struktur som naloxon, men en højere oral biotilgængelighed og længere halveringstid [2]. NLX har i mange år været anvendt i behandlingen af opioid- og alkoholisbrug, hvor doser på 50 mg/døgn traditionelt har været brugt [3]. Det har længe været kendt, at lave NLX-doser kan have en paradoks analgetisk effekt [4].

OPIOIDAGONISTER OG OPIOIDANTAGONISTER HAR BIMODALE EFFEKTER

Opioiders analgetiske effekt medieres primært via my-receptorer i perifere og centrale nerveceller, hvor stofferne udøver en inhibitorisk (analgetisk) effekt på cellernes aktivitet, men en paradoks excitatorisk (hyperalgetisk) effekt er set ved ultralave opioiddoser og ved kronisk eksponering for opioid (**Figur 1**) [5]. Resultaterne af både in vitro- og in vivo-studier har tydet på, at opioidantagonister i ultralave doser ophæver den excitatoriske (hyperalgetiske) effekt af ultralave doser morfin

[6], og dyreforsøg har desuden vist, at kombinationen af ultralave doser opioid og ultralave doser af en opioidantagonist kan give en potent analgesi hos mus [7].

OPIOIDAGONISTER OG OPIOIDANTAGONISTER I KOMBINATIONSBEHANDLING HOS MENNESKER

Om ultralave doser NLX kan potentielt virkningen af en opioidbehandling hos mennesker, er ikke velundersøgt. I et mindre RCT fik ti patienter med kroniske nonmaligne smerter og fast intratekal morfinbehandling enten 100 mikrogram NLX 2 × dagligt, 10 mikrogram NLX 2 × dagligt eller placebo i syv dage [8]. Studiet viste, at patienterne, der fik 100 mikrogram NLX, opnåede størst smertereduktion. Forskellen i forhold til placebo var tæt på at være signifikant ($p = 0,07$) trods den lille population. Bivirkninger var almindelige, men ingen var alvorlige.

I en kasuistisk rapport har man beskrevet, at NLX i en ultralav dosis på 1 mikrogram 2 × dagligt i kombination med metadon i doser på 80 mg/døgn hos en 61-årig mand med smertefuld diabetisk polyneuropati gav en væsentlig forbedring af den analgetiske virkning [9].

LAVDOSISNALTREXON TIL SMERTEBEHANDLING

Fibromyalgi

Fibromyalgi er en tilstand, som er karakteriseret ved kroniske udbredte smerter i bevægeapparatet og en generel øget smertesensitivitet, især i form af hyperalgesi ved tryk i vævet. Tilstanden er ledsaget af en række andre symptomer som træthed, søvnforstyrrelser, kognitive forstyrrelser, autonom dysregulering og øget *arousal*, og der forekommer hyppigt komorbid angst og depression. Årsagen til fibromyalgi kendes ikke, men der findes tilsyneladende ingen perifer patologi, hvorved man kan forklare symptombilledet. Der er stigende evidens for, at årsagen skal findes i forstyrrelser i den centrale smerteregulering [10]. I flere studier indikeres det, at fibromyalgipatienter har et dysfunktionelt endogent opioidsystem, og der er fundet dels forhøjede niveauer af enkefalin i cerebrospinalvæsken (CSV) [11], dels nedsat bindingspotentiale af my-receptorer i de hjerneområder, der er forbundet med smerteforarbejdning [12]. Disse fund kunne tyde på et overaktivt endogent opioidsystem med nedregulering af my-receptorer til følge, hvilket stemmer godt overens med den kliniske erfaring, at eksogene opioider har begrænset effekt ved fibromyalgi. Den nyeste forskning peger desuden på, at der måske er tale om et »centralt sensiti-

FAKTABOKS

- ▶ Lavdosisnaltrexon (LDN) anvendes i stigende omfang til *off label*-behandling af smerter ved fibromyalgi.
- ▶ Naltrexon er kendt for sin antagonistiske virkning på opioidreceptoren.
- ▶ En smertestillende effekt af naltrexon kan muligvis skyldes en paradoks analgetisk virkning i lave doser.
- ▶ Evidensen for effekt af LDN på smerter ved fibromyalgi er fortsat meget lav.

viseringssyndrom« med kronisk aktiverede gliaceller, hvor både nociceptive og ikkenociceptive stimuli forstærkes [13], og der er fundet forhøjede niveauer af det proinflammatoriske protein interleukin (IL)-8 i CSV hos patienter med fibromyalgi [14].

Der findes indtil videre to videnskabelige undersøgelser af virkningen af LDN på fibromyalgi.

Det ene studie er et enkeltblindet pilotstudie, hvor ti kvinder med diagnosen fibromyalgi blev fulgt i 14 uger [15]. Kvinderne fik placebo i to uger og 4,5 mg LDN dagl. i de følgende otte uger. Effekten blev målt ved daglige selvrapporerede fibromyalgisymptomer på en 101-punkts numerisk rang-skala (NRS). Fibromyalgisymptomerne blev reduceret med 32,5% under behandling med LDN og 2,3% under placebobehandling. 60% (6/10) blev klassificeret som værende *responders*, idet de havde mere end 30% reduktion af fibromyalgisymptomerne. Samme forskergruppe lavede efterfølgende et større RCT-overkrydsningsstudie med 31 kvinder med fibromyalgi [16]. Her blev patienterne randomiseret til enten fire ugers placebo efterfulgt af 12 ugers behandling med 4,5 mg LDN dagl. eller 12 ugers behandling med 4,5 mg LDN dagl. efterfulgt af fire ugers placebo. Effekten blev målt ved daglig selvrapporeret smerteintensitet på en 101-punkts-NRS. Der var en gennemsnitlig smertereduktion på 28,8% ved LDN-behandling mod 18% ved placebo. Under LDN-behandling blev 32% (9/28) klassificeret som *responders* (minimum 30% smertereduktion og dertil minimum 30% reduktion af træthed eller 30% forbedring af søvnen) mod 11% (3/28) på placebo. Forskellen var signifikant i begge studier, hvor man generelt fandt, at LDN var veltiltalt med bivirkninger, som var sammenlignelige med bivirkningerne ved placebo med undtagelsen af hovedpine og øget drømmeaktivitet.

Dissemineret sklerose

Brugen af LDN til behandling af DS har især i USA fundet udbredt anvendelse trods sparsomme beviser på en effekt. DS er en inflammatorisk, demyeliniserende lidelse, hvor patogenesen endnu ikke er fuldt forstået. I litteraturen beskrives, at de patologiske fund i højere grad viser tegn på apoptose af oligodendrocytter og aktiveret mikroglia end på inflammation i klassisk forstand [17], og man har en hypotese om, at LDN muligvis har effekt på DS via en hæmning af nitrogenoxidsynteseaktiviteten, hvorved dannelsen af frie radikaler reduceres [17]. Der findes kun få kliniske studier af LDN's effekt på DS hos mennesker. I et RCT-overkrydsningsstudie med 60 patienter med DS blev deltagerne randomiseret til behandling med 4,5 mg LDN dagl. i otte uger og placebo i otte uger eller omvendt [18]. Studiet viste en signifikant effekt af LDN på smerte, kognitive funktioner og oplevet mentalt helbred, men ikke på nogen af de fysiske parametre. Et andet RCT-

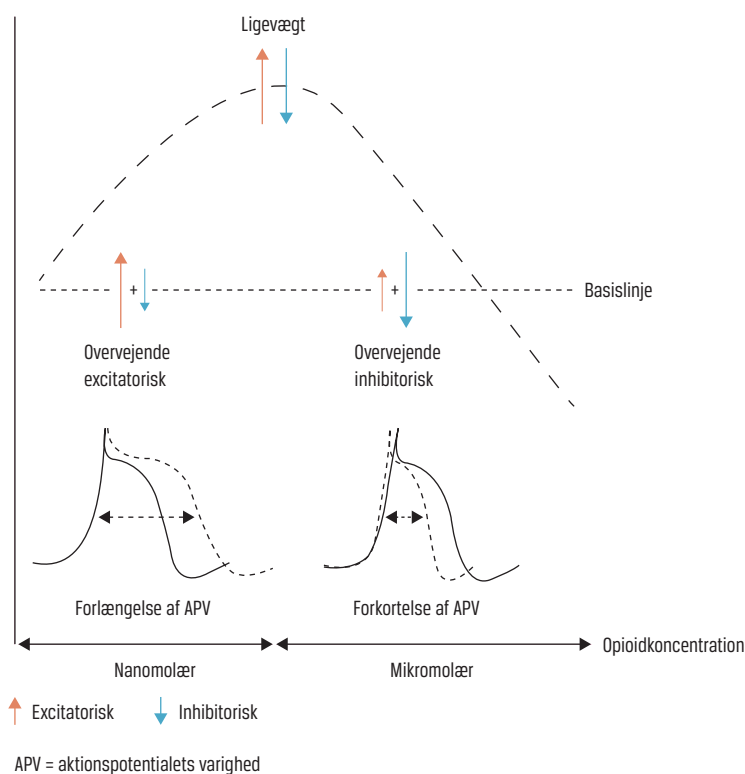


Naltrexon fremstilles magistrelt i lave doser på Skanderborg og Glostrup Apoteker.

overkrydsningsstudie med 96 patienter viste dog ingen signifikante forskelle mellem LDN og placebo på hverken smerter, træthed, fysiske eller mentale parametre [19]. I et *open label*-studie med 40 patienter, som havde progressiv DS, fik patienterne behandling med 2 mg LDN i fire uger, og dosissen blev herefter øget på individuel basis til maimalt 4 mg dagligt [20]. Patienterne blev behandlet i seks måneder. Behandlingen var generelt veltiltalt, og man fandt signifikant reduktion af spasticitet, men ingen ændringer på andre parametre,

FIGUR 1

Den bimodale effekt af opioider på aktionspotentialer i baghornsceller. Ved pikomolære doser øges aktionspotentialer i nervecellerne, og med stigende dosis ses tiltagende forlængelse. Når mikromolære koncentrationer nås, aktiveres dog også en inhibitorisk effekt, som vil forstærkes yderligere med stigende doser.



herunder smerter og træthed. Kun en enkelt patient havde sygdomsprogression i behandlingsperioden.

Mb. Crohn

Mb. Crohn er en transmural, kronisk inflammatorisk lidelse i mave-tarm-kanalen og har typisk et intermitterende forløb. Ætiologien er ukendt og formentlig multifaktoriel. Der findes talrige my-opioidreceptorer i mave-tarm-kanalen, og opioider påvirker både sekretion og mobilitet i tarmen [21]. Der findes to RCT, hvor LDN til behandling af mb. Crohn er undersøgt. I det ene studie indgik der 14 børn i alderen 8-17 år, hvor patienterne blev randomiseret til otte ugers behandling med enten LDN eller placebo, efterfulgt af otte ugers *open label*-behandling med LDN i en dosis på 0,1 mg/kg, dog maksimalt 4,5 mg dagl. [22]. Man fandt en signifikant forbedring af symptomer under behandling med LDN sammenlignet med før behandling, men ikke statistisk signifikant forskel i forhold til placebo. I et andet studie blev 40 voksne patienter randomiseret til behandling med 4,5 mg LDN dagl. eller placebo i 12 uger [23]. I dette studie fandt man signifikant forbedring både klinisk og endoskopisk hos patienter, som var blevet behandlet med LDN, og 33% i denne gruppe opnåede fuld remission mod 11% i placebogruppen.

LAVDOSISNALTREXONS MULIGE VIRKNINGSMEKANISMER PÅ SMERTER

Der findes flere forskellige teorier omkring LDN's mulige virkningsmekanismer. De mest sandsynlige hypoteser for en mulig smertelindrende effekt hos patienter med fibromyalgi beskrives kort i det følgende: 1) Stimulering af det endogene opioidsystem. Som tidligere beskrevet er det påvist, at patienter med fibromyalgi har forhøjede niveauer af endorfiner, men nedsat bindingspotentiale af centrale my-receptorer. Det er påvist, at kronisk behandling med en opioidantagonist fører til opregulering af opioidreceptorerne, og at effekten af opioider (endogene og eksogene) herved potentielt øges [24]. 2) Blokering af et excitatorisk endogent opioidsystem. De høje endorfinniveauer, der ses hos patienter med fibromyalgi kan muligvis have en excitatorisk nociceptiv effekt på my-receptorerne. NLX i lave doser blokerer muligvis selektivt den excitatoriske effekt af opioidagonister (endogene og eksogene) uden at påvirke den inhibitoriske antinociceptive effekt [6]. 3) Antiinflammatorisk virkning. Nyere forskning peger på, at central hypersensitivitet og øget aktivering af gliaceller i CNS spiller en rolle for patogenesen ved fibromyalgi. NLX kan binde sig til *toll-like* receptorer (TLR) på gliaceller [25] og herved måske hæmme frigivelsen af IL-8-proinflammatoriske cytokiner.

DISKUSSION

Hvor omfattende LDN benyttes *off label* til behandling

af fibromyalgi i Danmark vides ikke. Da det er en patientgruppe, hvor de traditionelle behandlingsmuligheder er begrænsede, vil efterspørgslen på alternative behandlingsmuligheder forventeligt være stor. Det ligger i tiden, at viden søges via internettet, og de sociale medier medvirker til, at rygter om en ny behandling kan spredes hurtigt. Der er stor risiko for, at behandling med LDN vil få et uberettiget for positivt ry, idet der vil være en tendens til, at man primært deler succeshistorierne på de sociale medier. På internettet kan man finde opskrifter på hvordan en 50 milligram-tablet, som forhandles kommercielt til behandling af opioidafhængighed, kan opslemmes i vand og indtages i lave doser på 1-5 mg. Medicinen fremstilles dog også magistrelt i forskellige doser på Skanderborg og Glostrup Apotek. På vores smertecenter har vi i det seneste år fået et stigende antal henvendelser fra praktiserende læger, der henviser patienter med fibromyalgi specifikt med henblik på LDN-behandling. Evidensen for effekten af behandlingen er lav, og der mangler flere randomiserede undersøgelser. Desuden mangler der viden om relevante dosisforhold, idet man i nuværende undersøgelser kun har undersøgt virkningen af 4,5 mg dagl. Så vidt vides er der på nuværende tidspunkt flere smerteklinikker i Danmark, hvor man tilbyder behandling med LDN til patienter med fibromyalgi. Vi har også valgt at få nogle erfaringer med behandlingen, men da behandling med både tricykliske antidepressiva, gabapentinoider og serotonin- og noradrenalinoptagshæmmere er bedre dokumenterede, anbefaler vi dog ikke behandlingen som førstevalg. LDN vurderes ud fra vores nuværende viden at være sikkert at bruge, og principielt er der ikke noget i vejen for, at praktiserende læger vil kunne iværksætte behandlingen. Vi anbefaler dog indtil videre, at patienterne henvises til et smertecenter, hvor man har interesse for behandlingen, for at erfaring med behandlingen kan samles, dels med henblik på at kunne give patienterne bedst mulig rådgivning, og dels for at have bedre mulighed for at samle informationer om sjældnere bivirkninger.

SUMMARY

Karin Bruun Plesner, Henrik Bjarke Vægter & Gitte Handberg:
Low dose naltrexone for treatment of pain
Ugeskr Læger 2015;177:V03150248

Recent years have seen an increasing interest in the use of low dose naltrexone (LDN) for off-label treatment of pain in diseases as fibromyalgia, multiple sclerosis and morbus Crohn. The evidence is poor, with only few randomized double-blind placebo-controlled studies. The studies currently available are reviewed in this paper. LDN could be a potentially useful drug in the future for the treatment of pain in fibromyalgia, but more studies are needed to verify that it is superior to placebo, and currently it cannot be recommended as first-line therapy

KORRESPONDANCE: Karin Bruun Plesner.

E-mail: karin.bruun.plesner@rsyd.dk

ANTAGET: 13. juli 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. oktober 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Verebey K. The clinical pharmacology of naltrexone: pharmacology and pharmacodynamics. *NIDA Res Monogr* 1981;28:147-58.
2. Crabtree BL. Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist. *Clin Pharm* 1984;3:273-80.
3. Yoon G, Kim SW, Thuras P et al. Safety, tolerability, and feasibility of high-dose naltrexone in alcohol dependence: an open-label study. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:125-32.
4. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. A pharmacological overview of opioid mechanisms mediating analgesia and hyperalgesia. *Neurol Res* 1985;7:106-19.
5. Crain SM, Shen KF. Opioids can evoke direct receptor-mediated excitatory as well as inhibitory effects on sensory neuron action potentials. *NIDA Res Monogr* 1990;105:34-9.
6. Crain SM, Shen KF. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000;84:121-31.
7. Crain SM, Shen KF. Acute thermal hyperalgesia elicited by low-dose morphine in normal mice is blocked by ultra-low-dose naltrexone, unmasking potent opioid analgesia. *Brain Res* 2001;888:75-82.
8. Chindalore VL, Craven RA, Yu KP et al. Adding ultralow-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: a randomized, controlled trial of Oxytrex. *J Pain* 2005;6:392-9.
9. Webster LR, Butera PG, Moran LV et al. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *J Pain* 2006;7:937-46.
10. Gracely RH, Ambrose KR. Neuroimaging of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:271-84.
11. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J et al. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5:48.
12. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ et al. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci* 2007;27:10000-6.
13. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:339-52.
14. Kadetoff D, Lampa J, Westman M et al. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *J Neuroimmunol* 2012;242:33-8.
15. Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain Med* 2009;10:663-72.
16. Younger J, Noor N, McCue R et al. 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;65:529-38.
17. Agrawal YP. Low dose naltrexone therapy in multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2005;64:721-4.
18. Cree BA, Korniyeva E, Goodin DS. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:145-50.
19. 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.
20. 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.
21. Segal D, Macdonald JK, Chande N. Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD010410.
22. Smith JP, Field D, Bingaman S 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;47:339-45.
23. Smith JP, Bingaman S, Ruggiero F et al. Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2011;56:2088-97.
24. Yoburn BC, Shah S, Chan K et al. Supersensitivity to opioid analgesics following chronic opioid antagonist treatment: relationship to receptor selectivity. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;51:535-9.
25. 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;33:451-9.