

# Behandling av opioidavhengige med naltrekson

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Naltrekson er en kjent opioidantagonist som nå er registrert i Norge (Revia). Medikamentet er lansert i flere sammenhenger som viktig klinisk virkemiddel. I denne artikkelen tar vi sikte på å formidle en ajourført kunnskapsstatus.

**Materiale og metode.** Grunnleggende nevrobiologisk og farmakologisk kunnskap er hentet fra lærebøker og oversiktsartikler. Det er gjort søk for kontrollerte studier og sentrale kliniske rapporter i Medline, Embase og Cochrane library.

**Resultater og fortolkning.** Naltrekson har en sikker antagonistvirkning ved opioidreseptorer. Det kan derfor både blokkere for eksogent tilførte opioider og påvirke kroppens endogene opioide reguleringssystemer. Nytteverdien ved avhengighet av heroin og andre opioider er sikkert dokumentert, men effektstørrelsen reduseres av en betydelig tendens til selvseponering. Spesielle terapeutiske teknikker og depotpreparater kan redusere dette problemet. Bivirkningene er beskjedne. I behandlingen av alkoholproblemer er virkningen avhengig av samtidige psykososiale behandlingsmetoder. Rapporter om nytte i behandling av nikotin- og kokainavhengighet, spilllegal-skap, spiseforstyrrelser, impulskontrollproblemer med videre er interessante, men ikke dokumentert.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

> Se også side 1652

### Liliana Bachs

*lilibachs@yahoo.no*  
RELIS-Øst  
Ullevål universitetssykehus  
og  
Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Postboks 4404 Nydalen  
0403 Oslo

### Helge Waal

Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer  
Instituttgruppe for psykiatri  
Universitetet i Oslo

Naltrekson har lenge vært kjent som en opioidantagonist. Bruken i behandlingen av opioidavhengige har vært begrenset til resurssterke grupper med sterk motivasjon, slik som leger, sykepleiere og advokater, fordi det er en sterk tendens til selvseponering. Et peroralt preparat (Revia) er nå blitt tilgjengelig i Norge. Naltrekson har dessuten fått fornyet aktualitet i visse former for opioidavvenning og i behandlingen av alkoholavhengighet. Enkeltrapporter hevder nytteverdi ved blant annet spise- og spilleproblemer. Depotpreparater og implantater er under utprøving. Forfatterne har derfor utarbeidet en rapport etter en omfattende litteraturgjennomgang (1). Artikkelen bygger på dette arbeidet.

### Materiale og metode

Grunnleggende nevrobiologisk kunnskap er hentet fra lærebøker og oversiktsartikler. Det er gjort søk i Medline, Embase og Cochrane library, særlig med sikte på oversiktsartikler og kontrollerte studier. Observasjonelle studier og kasuistiske studier er tatt med i den grad de er hypoteseskapende eller viser til områder hvor effekt er teoretisk mulig.

### Resultater

Opioidreseptorer har modulerende virkning på celler i sentralnervesystemet og i det perifere nervesystem og inngår i reguleringen av en rekke kroppsfunksjoner. Opioider er stoffer som binder seg til disse reseptorene. Agonister stimulerer reseptorene, mens antagonist binder seg til reseptorene uten å utløse noen effekt. De vil samtidig blokkere for virkning av agonister. Endorfinene er kroppsegne peptider med agonistvirkning.

Naltrekson ble først fremstilt i 1963. Det er et syntetisk opioid med tilnærmet ren antagonistisk effekt. Det kan altså blokkere virkningen av opioider og hindre effekt av for eksempel heroin (fig 1). Den antagonistiske virkningen er godt dokumentert (2, 3)

og reseptoraffiniteten høy. Naltrekson vil derfor i små konsentrasjoner fortrenge høyere konsentrasjoner av agonister som har lavere reseptoraffinitet, slik som morfin og metadon (fig 2). Buprenorfin har en sterk og pseudoirreversibel reseptorbinding. Dersom naltrekson gis først, vil dette forhindre at buprenorfin bindes til reseptoren. Gis derimot buprenorfin først, er den vanskelig å fortrenge selv med høye naltreksondoser (4).

Kronisk bruk av opioider fører til omfattende nevroadaptive forandringer, med endringer i reseptorfunksjonen. Langvarig bruk av naltrekson hos dyr øker antall opioidreseptorer i hjernen og fører til oppregulering av reseptorenes funksjon (5). Langvarig forbehandling vil gi økt analgetisk effekt av morfin (6) og økt fare for opiatoverdose etter seponering (7). Blokkering av endogene opiater vil ha konsekvenser for tilstander der disse deltar i regulerende mekanismer. Dette er grunnlaget for at naltrekson kan ha effekt ved andre tilstander enn opioidavhengighet. Ubetydelige agonisteffekter er observert (8, 9), men preparatet er helt uten misbruksfare.

### Farmakokinetiske forhold

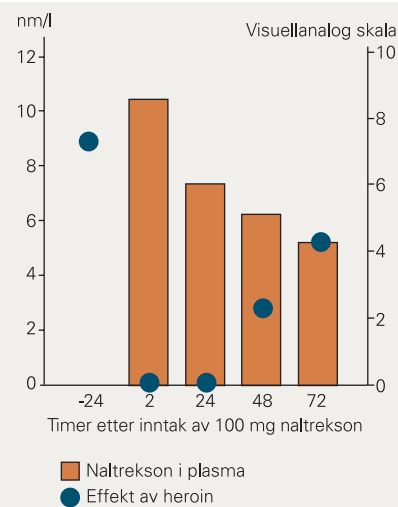
Plasmakinetikken etter peroral naltrekson er illustrert i figur 3. Den terminale halveringstiden er anslått til 100 timer (10). Dette korrelerer med varigheten av klinisk observert blokkering av tilførte agonister (11). Distribusjonsvolumet er blitt anslått til 14–16 l/kg. Det er utstrakt førstestassjemetabolisme og lav proteinbinding, rundt 20% (8).

Naltrekson reduseres til hovedmetabolitten  $\beta$ -naltreksol. Dette er en svak antagonist. Moderstoff og metabolitter blir i utstrakt grad glukuronidert i leveren. Naltrekson

## Fakta

- Naltrekson blokkerer virkningen av heroin og andre opioider effektivt
- Det er ingen misbruksfare og lite betydningsfulle bivirkninger
- Nytteverdien i behandling av heroinavhengighet begrenses av tendens til selvseponering, men det finnes strategier for å bedre nytteverdien
- Det er dokumentert en moderat nytteverdi i behandlingen av alvorlige alkoholproblemer, men bare når andre metoder brukes samtidig

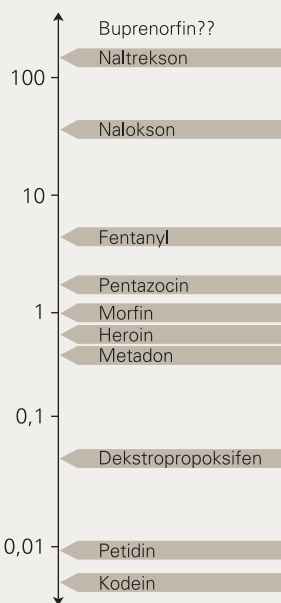
**Figur 1**



Effekt av en heroindose på 25 mg administrert 24 timer før og 2, 24, 48 og 72 timer etter inntak av 100 mg naltrekson peroralt (11)

reabsorberes i nyrene. Det kan gjenfinnes i urin de første fire timene etter inntatt dose, mens metabolitten utskilles jevnt over lengre tid (11). Cytokrom P-450-enzymene er ikke involvert (12), og det er beskrevet få interaksjoner, bortsett fra en viss forlenget analgetisk effekt av ibuprofen (13) og mulig forsterket antiretroviral effekt av zidovudin og andre antiretrovirale stoffer (14, 15).

**Figur 2**



Relativ affinitet til  $\mu$ -reseptorene for ulike opioider beskrevet med morfin som referansestoff. Tallene viser en beregning av hvor sterk bindingen er, målt med bindingen av morfinmolekylet som 1 på skalaen

**Toksisitet, bivirkninger og komplikasjoner**

Naltrekson er et lite toksisk stoff og gir få symptomer i vanlige doser dersom pasienten er helt uten opioidavhengighet. Ved rask opioiddetoksifisering med bruk av naltrekson under sedasjon og narkose har man sett tilfeller av ikke-kardiogent lungeødem med fatal utgang og komplikasjoner som rabdomyolyse (16). Komplikasjonene synes samlet sett knyttet til drastiske abstinensreaksjoner, eventuelt til narkosen.

Ved vanlige terapeutiske doser beskrives bivirkningene som moderate. Gastrointestinale symptomer som kvalme/oppkast, moderat hodepine og ubehag i ledd og muskler er relativt vanlige initiale symptomer (1–3). Irritabilitet og dysfori er også beskrevet. Naltreksonets mulige hepatotoksisitet har vært diskutert lenge (17). En kontrollert studie fra 1991 (18) viste ingen endringer i transaminaser, men en studie har vist leverreaksjon ved dosering langt over det som brukes terapeutisk (19). Dersom pasienten har en aktiv leverlidelse eller svekket leverfunksjon, bør man altså være forsiktig.

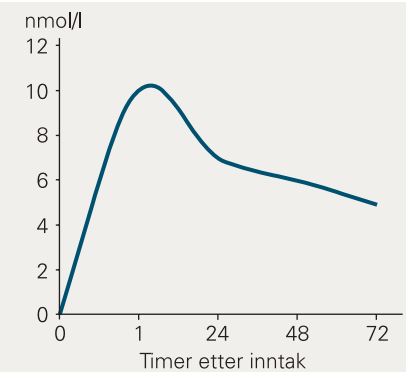
Teoretisk kan man tenke seg at naltrekson vil forverre depressive symptomer. En kontrollert studie har imidlertid ikke vist hyppigere depresjon ved inntak av naltrekson enn ved placebo (20). Flere har imidlertid vist at pasienten har forhøyet risiko for overdosedødsfall i perioden etter at naltrekson er seponert (7). Grunnen er økt opioidsensitivitet på reseptornivå. Det er en rimelig konklusjon at naltrekson kan brukes i behandlingen av rusmiddelproblemer også hos pasienter med affektive lidelser dersom en eventuell depresjon behandles med adekvat medikasjon (21).

Spørsmålet om graviditet og amming er ikke tilstrekkelig kartlagt. Det er påvist at naltrekson har gitt økt forekomst av tidlige aborter hos rotter, men betydningen er uklar. Når det gjelder erfaring hos mennesker, er den sterkt begrenset. Det er nylig rapportert om sju kvinner som har født mens de var under naltreksonbehandling. Fødsleene har forløpt normalt og de nyfødte hadde normal apgar-skåre, fødselsvekt og hodeomkrets (22).

**Smertebehandling**

Smertelindring kan være et problem når opiatreseptorene er blokkert. Én mulighet er ikke-opioidanalgetika. Ibuprofen er forsøkt og funnet effektivt (13). Ved akutte alvorlige tilstander er antakelig ketamin, en NMDA-reseptorblokker, nerveblokader og sedasjon/generell narkose de beste alternativene. Det er også mulig å overvinne antagonistvirkningen ved store doser opiat. Om dette forsøkes, bør det foregå i sykehus med nødvendig akuttberedskap for kardiopulmonal resuscitering. Korttidsvirkende opioider, for eksempel fentanyl, er da å anbefale. Buprenorfin kan i enkelte tilfeller være hensiktsmessig på grunn av sterk reseptoraffinitet.

**Figur 3**



Plasmakonsentrasjon av naltrekson over tid etter ett enkelt peroralt inntak av 100 mg naltrekson (11)

**Naltrekson i behandlingen av opioidavhengighet**

En rekke studier viser at opioidbruk reduseres drastisk under behandling med naltrekson. Vanligvis finnes opiatpositive prøver hos mindre enn 10% av pasienter behandlet for heroinavhengighet. Dette er langt lavere enn ved agonistbehandling (23). Selvseponeringen svekker denne effekten. I en stor multisenterstudie var 13 av 543 (2,4%) pasienter igjen i programmet etter ni måneder (24). En metaanalyse fra Sverige (23) fra 2001 fant at nytteverdien er dokumentert ved kontrollerte studier til tross for retensjonsvanskene, mens en Cochrane-oversikt fra samme år (25) konkluderte at dette bare gjaldt enkelte sterkt motiverte pasienter. Det er gjort få etterundersøkelser med lang oppfølgingstid, og i de som finnes, er det ulike vurderinger (26–31). Konklusjonen er at selvseponering begrenser den kliniske nytteverdien, derfor er det viktig å utvikle metoder for å forlenge behandlingsperioden.

**Andre virkninger hos opioidavhengige**

Naltrekson ser generelt ut til å redusere rustrangen (craving) (23). Dette kan skyldes at pasienten innstiller seg psykologiske på å overse impulser om rusbruk (tenning, «cue signalling») eller at rustrangen moduleres av opiatreseptorer som er blokkert gjennom naltreksonbruken. Dette kan forklare at man i enkelte studier har funnet tegn på redusert kriminalitet (32).

Beskyttelsen mot overdosedødelighet er svært god så lenge naltreksondoseringen er høy nok. Likevel er det funnet uendret mortalitet i enkelte studier (7, 33), mens agonistbehandling (metadon/buprenorfin) gir en klar reduksjon av dødeligheten (34). Etter naltreksonbehandling og ved dårlig etterlevelse vil det være fare for letal overdosering på grunn av økt reseptorsensitivitet.

**Kan naltrekson brukes ved andre avhengighetstilstander?**

Siden opiatssystemet er vesentlig for reguleringen av motivasjonsbanene, kan en blok-

kering eller hemming føre til reduksjon av effekten av andre rusmidler. Det er, som vist ovenfor, også mulig at man kan svekke den såkalte tenningsreaksjonen eller lyst-påfølelsen også i forhold til andre rusmidler.

Effekten ved alkoholavhengighet har vært undersøkt i flere kontrollerte studier. De fleste viser en signifikant effekt, men det er også noen som har motsatt resultat (35–37). De nyeste oversiktene (23, 38) konkluderer med at naltreksonbehandling har en moderat effekt gitt sammen med psykososial intervensjon. Det er liten grunn til å vente effekt dersom man bare forskriver naltrekson-tabletter uten at de andre behandlingselementene er på plass.

Når det gjelder nikotinavhengighet, er det kommet flere rapporter om positive resultater, men det er få systematiske studier. En nokså fersk Cochrane-oversikt (39) vurderer resultatene som ikke-konklusive. Noe av det samme gjelder kokainavhengighet (40, 41).

#### Andre kliniske tilstander

Avhengighetslitteraturen omtaler ikke sjelden tvangspregede gambling og en del andre tilstander som «ikke-kjemiske avhengighetstilstander». Dette er forsøkt behandlet med naltrekson. Når det gjelder spillelegal-skap, har det vært rapporter om interessante kasuistikker, men resultater fra kontrollerte forsøk mangler (1). Det er vist at naltrekson reduserer matinntaket. De kliniske resultatene på bulimi og overvekt er, til tross for det, ikke konklusive (42, 43).

En påvist effekt på impulskontrollen har ført til interesse i forhold til behandling av utilstrekkelig kontroll av aggresjon og ved selvskading (44). Dokumentasjonen er imidlertid sparsom. Lidelser som schizofreni, mani, autisme, tardiv dyskinesi og hjerneslag har også vært i søkelyset. Fellespreget er dårlig dokumentert effekt.

Det er rapportert om interessante virkninger i behandlingen av kløe, obstipasjon hos kroniske smertepasienter og behandling av akutt forverring av kronisk lungesykdom, men det er varierende dokumentasjon. Interesserte henvises til den rapporten forfatterne har utarbeidet (1).

#### Konklusjon

Naltrekson er en opioidantagonist som kan brukes til å blokkere virkningen av eksogent tilførte opioider og til å påvirke mentale og kroppslige funksjoner som moduleres gjennom kroppens endorfin-systemer. Det er lansert en lang rekke mulige terapeutiske virkninger. Det som er sikrest dokumentert, er forebygging av tilbakefall for opioidavhengige. Pasientgruppen er imidlertid karakterisert ved ambivalens, og nytteverdien er klart knyttet til bruk hos spesielt motivererte. Det er potensielle gevinster ved bruk av langtidspreparater og bruk sammen med aktive psykososiale intervensjoner. Det er også vist at naltrekson kan forkorte abstinensperioden ved avvenning fra opioid-

avhengighet. Nyttverdien av dette er omstridt.

Et annet område er behandling av alkoholmisbruk. Det er dokumentert en moderat effekt på antall tilbakefall og antall drikke-dager ved alvorlige alkoholproblemer, forutsatt adekvate psykososiale metoder. Det er også rapportert at midlet kan øke effekten ved behandling av nikotin- og kokainavhengighet, men dokumentasjonen her er utilstrekkelig. Det samme gjelder behandling av spilleavhengighet.

Det er usikre, men interessante rapporter om at naltrekson kan være et nyttig innslag i behandlingen av psykiske lidelser som preges av impulskontrollproblemer. Det er vist at midlet kan ha gunstig effekt ved tilstander som f.eks. hudkløe.

Før naltrekson gis, må legen sikre at det ikke foreligger opioidavhengighet på behandlingstidspunktet, fordi abstinensreaksjonene kan bli sterke. Dette kan gjøres ved å gi en liten prøvedose av nalokson. Leverpatologi og depresjonsfare skal være vurdert.

#### Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

1. Bachs L, Waal H. Naltrekson: klinisk bruk av en opiatantagonist – hva vet vi i dag? Oslo: Statens rettsstoksikologiske institutt, Universitetet i Oslo, RELIS Øst, 2002.
2. Dollery C. Therapeutic drugs. Toronto: Churchill Livingstone, 1999.
3. Resnick RB, Volavka J, Freedman AM, Thomas M. Studies of EN-1639A (naltrexone): a new narcotic antagonist. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 646–50.
4. Bachs L, Bramnes J, Waal H. Buprenorfin i legemiddelassistert rehabilitering. Hva vet vi i dag? Oslo: Statens rettsstoksikologiske institutt, Universitetet i Oslo, Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer og RELIS, Helseregion Øst., 2001.
5. Ionescu F, Klee W, Katz R. Antagonist potency and receptor binding. *Life Sci* 1975; 16: 1793–4.
6. Tang AH, Collins RJ. Enhanced analgesic effects of morphine after chronic administration of naloxon in the rat. *Eur J Pharmacol* 1978; 47: 473–4.
7. Ritter AJ. Naltrexone in the treatment of heroin dependence: relationship with depression and risk of overdose. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36: 224–8.
8. Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988; 35: 192–213.
10. Verebey K, Volavka J, Mule SJ, Resnick RB. Naltrexone: disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 315–28.
11. Lee MC, Wagner HN jr., Tanada S, Frost JJ, Bice AN, Dannals RF. Duration of occupancy of opiate receptors by naltrexone. *J Nucl Med* 1988; 29: 1207–11.
17. Verebey KG, Mule SJ. Naltrexone (trexan): a review of hepatotoxicity issues. *NIDA Res Monogr* 1986; 67: 73–81.
20. Malcolm R, O'Neill PM, Von JM, Dickerson PC. Naltrexone and dysphoria: a double-blind placebo controlled trial. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 710–6.
23. Behandling av alkohol- og narkotikaproblem. En evidensbasert kunnskapssammenstilling. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2001.
38. Sriurapanont M, Jarusuraisin N. Opioidantagonists for alcohol dependence. *CD001867 Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
39. David S, Lancaster T, Stead LF. Opioidantagonists for smoking cessation (Cochrane Review). *CD003086 Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3.