

Naltrexon: klinisk bruk av en opiat antagonist - hva vet vi i dag?

Liliana C. Bachs, lege

RELIS, Helseregion Øst
Statens rettskikologiske institutt

Helge Waal, professor

Universitetet i Oslo,
Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer

Oslo 2002

Statens
rettstoksikologiske
institutt 

**Statens
rettstoksikologiske institutt**
PB 495 Sentrum
0105 Oslo.



UNIVERSITETET I OSLO
DET MEDISINSKE FAKULTET

**UiO, Seksjon for kliniske
rusmiddelproblemer, Ullevål**
universitetssykehus, 0407
Oslo.

?RELIS
Helseregion Øst

**Regionalt
legemiddelinformasjonscenter**
Helseregion øst, Ullevål
universitetssykehus. 0407 Oslo.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	INNLEDNING	7
2	FARMAKOLOGI OG NEUROBIOLOGI	8
2.1	Farmakodynamikk	8
2.1.1	Antagonistisk effekt	8
2.1.2	Agonistisk effekt	10
2.2	Farmakokinetikk	11
2.2.1	Metabolisme	11
2.2.2	Interaksjoner	12
2.3	Toksisitet, bivirkninger og spesielle forhold	12
2.3.1	Toksisitet	12
2.3.2	Bivirkninger og komplikasjoner	13
2.3.3	Graviditet og amming	14
2.4	Naltrexon, smerte og smertebehandling	15
3	KLINISKE STUDIER	16
3.1	Behandlingen av opioid avhengighet	16
3.1.1	Reduksjon i bruk av heroin og andre opioidagonister	16
3.1.2	Bruk av ikke opioide rusmidler hos pasienter i behandling for opioid avhengighet	16
3.1.3	Retensjon i behandlingen	17
3.1.4	Andre virkninger	18
3.2	Effekt i forhold til andre avhengighetsskapende stoffer	18
3.2.1	Effekt ved alkoholavhengighet	19
3.2.2	Effekten ved andre avhengighetsskapende midler	20
3.3	Effekt ved "ikke-kjemiske" avhengighetstilstander	20
3.3.1	Effekten ved andre avhengighetspregete tilstander	20
3.3.2	Spiseforstyrrelser	20
3.4	Andre tilstander	20
3.4.1	Aggresjonsproblemer, selvskading og andre psykiatriske diagnoser	20
3.4.2	Somatiske tilstander	21
4	PRAKTISKE FORHOLD	21
4.1	Klinisk anvendelse	21
4.2	Administrasjonsformer og salgsnavn	22
5	KONKLUSJONER	23
6	LITTERATUR	24
7	STIKKORDSREGISTER	35

1 Innledning

Synet på behandlingen av heroinavhengighet og liknende tilstander har de senere årene endret seg i betydelig grad. Målet for behandlingen var avvenning og medikamentfrihet.

Medikamenter ble tiltrodd liten plass. Fra midten av 1960-tallet er metadon i økende grad blitt brukt som såkalt vedlikeholdsbehandling. Dette vil si at en bruker en opioid agonist med en gunstig klinisk profil til å nøytralisere de neuroadaptive forandringene som bidrar til å opprettholde misbruk og avhengighet. Det er flere andre slike agonister som for eksempel buprenorfin ¹.

Bruken av naltrexon representerer en helt annen tilnærmingen. Naltrexon er en antagonist som blokkerer for virkning av opioider. Dette vil si at personen ikke vil ha noen rus effekt av nytt heroininntak (eller av andre opioider) dersom naltrexon-dosen er stor nok. Om man har opiater i kroppen, vil bruken av naltrexon utløse abstinensreaksjoner. Denne formen for medikasjon vil derfor kunne understøtte en målsetting om medikamentfrihet og fravær av misbruk.

Virkingen av naltrexon har vært kjent lenge. Midlet har vært lite brukt fordi en har vært i tvil om den kliniske nytteverdien. Dette er i ferd med å forandre seg. Det er kommet flere undersøkelser som viser effekt i forhold til å forebygge tilbakefall til heroinbruk. Midlet er i tillegg tatt i bruk under flere former for avrusning. Preparater med lang virketid er også under utvikling. I tillegg er det dokumentert effekt i forhold til å bedre behandlingsresultatene ved alkoholproblemer, og en rekke foreløpige og/eller udokumenterte meldinger om effekt ved en lang rekke kliniske problemer og sykdommer som PTSD, bulimi, tvangslidelser, spillelagskap, aggresjonsvansker med mer.

I Norge har vi lenge hatt et beslektet middel registrert i form av naloxone (Narcanti). Dette er et middel med kortvarig virkning som må settes parenteralt (injiseres i sprøyte) og brukes som motgift ved forgiftningstilstander (overdose-tilstander). Naltrexon er nå registrert som Revia® tabletter med indikasjonen tilbakefallsforebygging ved behandling av opioid avhengighet. Tallrike henvendelser til RELIS og til Senter for kliniske rusmiddelproblemer, viser betydelig usikkerhet og mange misforståelser når det gjelder bruken av midlet. I tillegg gir de ulike meldingene om bruk ved mange kliniske tilstander en økende interesse for medikamentet og skaper behov for ajourført kunnskap om midlets virkemåte og nytteverdi.

Dette heftet tar sikte på å møte dette behovet og gi en oversikt over hva vi vet, hva som kan vises av effekt og hva som bør betraktes som udokumenterte meldinger. Vi vil legge hovedvekten på effekten i forhold til behandlingen av opioid avhengighet men også drøfte bruken i behandlingen av alkoholproblemer. Andre potensielle bruksområdene vil bli nevnt, men ikke utdypet fordi dokumentasjonen stort sett er begrenset.

2 Farmakologi og neurobiologi

2.1 Farmakodynamikk

Opioider er stoffer med evne til å binde seg til opioidreseptorer. De kan være naturlig forekommende alkaloider fra opiumsvulmen, kunstig fremstilte eller endogene. Opioid agonister har evne til å utløse opioideffekter og kan deles inn i to hovedtyper. Endogene agonister som f. eks endorfinene er kroppsegne peptider som inngår i organismens regulerende mekanismer. Eksogene agonister som for eksempel morfin og metadon er stoffer som tilføres kroppen.

Naltrexon ble først fremstilt i 1963 ut fra et behov for et peroralt middel til effektiv og langvarig blokkering av opioideffekter i misbrukssammenheng. Naltrexon er et syntetisk opioid med tilnærmet ren antagonistisk effekt på opioidreseptorene, hvilket vil si at stoffet binder seg til opioidreseptorene uten å utløse opioideffekter. Samtidig gjøres reseptorene utilgjengelig for agonister.

Naltrexon har altså to ulike kliniske virkninger på grunnlag av en felles biologisk mekanisme. Den ene er at medikamentet kan blokkere for eksogent tilførte opioider. Midlet kan således brukes til å forhindre effekt av for eksempel heroin hos avvendte misbrukere. Det er denne virkningen som har vært etterstrebet ved utviklingen av medikamentet. Den andre er at naltrexon påvirker graden av og mønsteret i endogen stimulering av reseptorene og derfor kroppsfunksjoner og mekanismer som reguleres eller moduleres av endogene opioider. Dette er grunnlaget for at naltrexon også har effekt ved andre tilstander enn misbruk av morfinstoffer som heroin.

Naltrexon binder seg til μ , δ og κ reseptorer med høyest affinitet for μ ². Affiniteten for opioidreseptorene er flere ganger høyere enn den beslektede antagonist naloxon (Narcanti®) som brukes til behandling av opioidoverdoser (fig 1). For begge antagonistene er reseptoraffiniteten svært mye høyere enn for de fleste agonister, for eksempel morfin^{3;4}. I og med at den ønskede egenskapen ved naltrexon er at det skal blokkere reseptorer for agonisteffekter, er høy reseptoraffinitet fundamentalt⁵.

2.1.1 Antagonistisk effekt

Naltrexonets antagonistiske effekt på opioidsystemet er omfattende dokumentert. Den antagonistiske effekten er kompetitiv, dvs at den konkurrerer med agonistene for eksempel heroin/morfin, metadon, kodein; om å binde seg til reseptorene. I en slik sammenheng vil den totale effekten være avhengig av de respektive konsentrasjoner av de konkurrerende stoffene, og av stoffenes relative affinitet til reseptoren. Det vil si at blokkering av større doser av for eksempel morfin, vil kreve høyere konsentrasjoner av naltrexon. På samme måte, ved å øke morfin dosen tilstrekkelig kan man overkomme naltrexonets blokkering. Ved vanlige terapeutiske konsentrasjoner av naltrexon vil det siste være vanskelig i praksis.

Buprenorfin, som også er en opioid agonist, har en sterk pseudoirreversibel reseptorbinding og avviker noe fra det generelle mønster. Dersom naltrexon gis først, vil dette forhindre at buprenorfin bindes til reseptoren. Gis derimot buprenorfin først og har fått tid til å binde seg til reseptoren, er den vanskelig å fortrenge selv med høye naltrexondoser¹. Halveringstid for naltrexonets blokkerings effekt på reseptornivå hos mennesker er ca 70-100 timer⁶. Dette

samsvarer med den terminale halveringstiden i plasma målt 24 til 72 timer etter peroralt inntak, som videre viser en bra korrelasjon med varigheten av den klinisk observerte opioidblokaden ⁷.

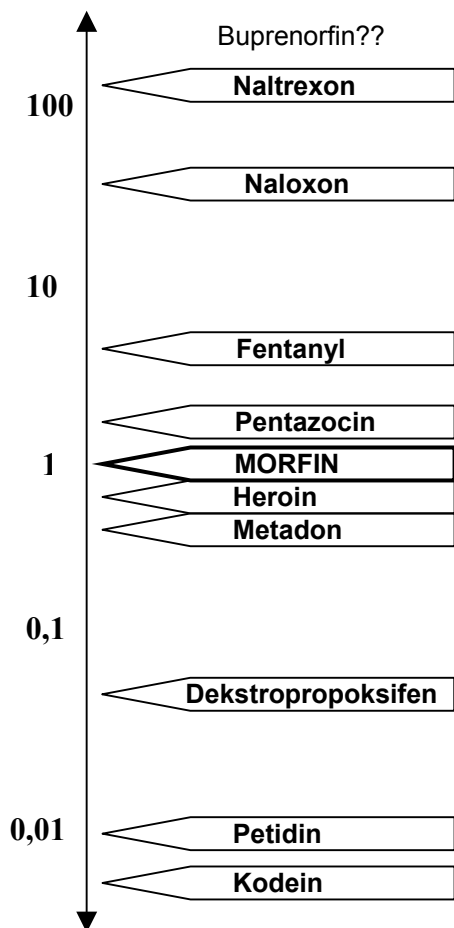


Fig 1. Relativ affinitet til μ -reseptor til en rekke opioider med morfin som referansestoff. Tallene er hovedsakelig basert på studier i rottehjerne og ment som en orientering. Fritt satt opp av forfatterne basert på referanser 3, 4.

2.1.1.1 Blokkering av eksogene opioider

Resnik ⁸ testet effekten av 25 mg heroin i.v. hos individer som hadde tatt naltrexon peroralt. Alle forsøkpåsonene viste en komplett blokkering for opioideffekter 24 timer etter inntak av 50 mg naltrexon. De aller fleste viste også fullstendig blokkering av effektene 48 timer etter inntak av 120 mg naltrexon. Omtrent halvparten av individene var komplett blokkert også 72 timer etter inntak av 200 mg naltrexon.

Volavka ⁹ har bekreftet disse funnene i en stor studie på 155 forsøkpåsoner hvor doser på 100 mg viste seg å blokkere opioideffektene i inntil 48 timer, mens doser på 200 mg kunne blokkere i inntil 72 timer, riktignok med en noe dårligere effekt.

2.1.1.2 Blokkering av endogene opiater

Naltrexon blokkerer opioidreseptorene også for de naturlige endogene opiatene, og man kan forvente konsekvenser på både kort og lang sikt av en slik blokkering. Effekten av den kroniske blokkering på variasjoner i normal sinnstilstand og depresjon er noe uklar (se under

bivirkninger). Naltrexon er for eksempel vist å kunne blokkere for den behagelig sinnstemning som etterfølger hard fysisk trening ¹⁰.

Kronisk bruk av antagonist hos dyr har vist å øke antall opioidreseptorer i hjernen samt føre til en oppregulering av reseptorenes funksjon. Hos rotter, er det målt en progressiv økning i opioidreseptortetthet i løpet av den første uken etter start av kronisk naltrexonbehandling. Dette fenomenet synes å være spesielt uttalt i de mesolimbiske områder hvor man har sett en fordobling av antall opioidreseptorer ¹¹. Disse funnene støttes av andre studier som har sett en økt analgetisk effekt av morfin etter langvarig forbehandling med opioidantagonister ¹². Denne sensitiseringen av morfins analgetisk effekt synes å være avhengig av størrelsen på naltrexondosen, men ikke avhengig av selve blokkeringseffekten. Lave doser naltrexon hos mus er sett å kunne gi blokkering av morfinanalgesi uten å føre til senere sensitisering ¹³. En økt opiatreseptortetthet og sensitivitet etter avsluttet naltrexonbehandling gjør faren for opiatoverdose etter seponering av naltrexon spesielt stor. Betydningen av dette fenomenet bekreftes av nyere klinisk forskning fra Australia ¹⁴.

2.1.2 Agonistisk effekt

Svake agonisteffekter for naltrexon er observert i enkelte studier ¹⁵. Etter akutt inntak av naltrexon kan man observere sparsomme effekter som miose, en lett økning i blodtrykk og en lett nedsatt kroppstemperatur ^{16,9}. Andre studier gjort på opioidnaive individer har observert svake agonistiske effekter som respirasjonsdepresjon, analgesi og lavere kroppstemperatur samtidig med at individene rapporterte subjektive tegn på opioidabstinens ¹⁷. Studier gjort i cellemembraner i locus coeruleus viste at naltrexon ikke hadde noen annen effekt på membranpotensiale enn å reversere effekten av opiatagonister ¹⁸. Andre studier har ikke funnet tegn til abstinens etter kronisk bruk av 200 mg naltrexon daglig ⁸.

Samlet kan det konkluderes at naltrexon ikke har noen agonisteffekt av klinisk betydning.

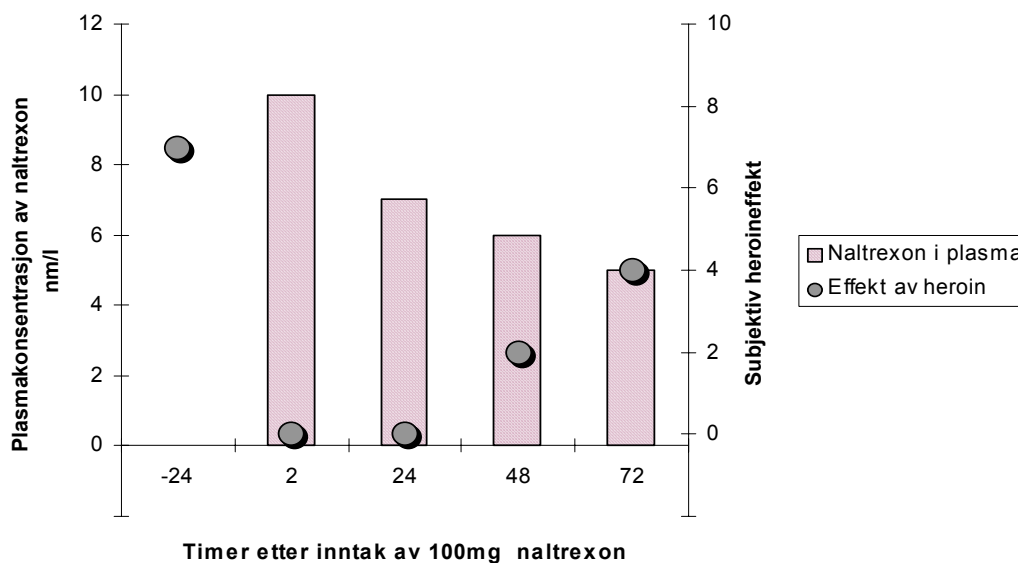
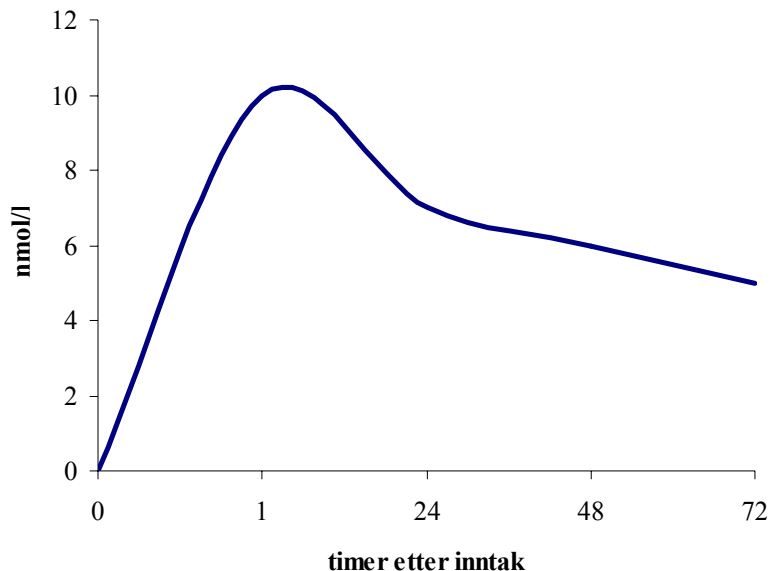


Fig 2. Effekt av en 25 mg heroin dose administrert 24 timer før og 2, 24, 48 og 72 timer etter inntak av 100 mg naltrexon peroralt. Fritt etter referanse 7

2.2 Farmakokinetikk

Absorpsjon etter peroralt inntak varierer mye mellom studiene. Absorpsjonen fra tarmen er funnet å være relativt god, men på grunn av en utstrakt førstepassasje metabolisme er det kun 5 % av naltrexondosen som når den systemiske sirkulasjonen uomodannet. Den maksimale plasmakonsentrasjonen ble oppnådd etter 1 time⁷. Distribusjonsvolum har blitt anslått til 14-16 L/Kg² og protein binding er lav, rundt 20%¹⁵.



Figur 3. Eliminering av naltrexon etter peroralt inntak av 100 mg. Etter ref. 7.

2.2.1 Metabolisme

Naltrexon omdannes ved reduksjon til hovedmetabolitten β -naltrexol, en svak antagonist 12 til 50 ganger mindre potent enn moderstoffet. Omdannelsen til β -naltrexol synes ikke å involvere cytokrom P450 enzymer¹⁹. Andre mindre viktige metabolitter er også beskrevet. Både moderstoff og metabolittene blir i utstrakt grad glukuronidert i leveren. Total systemisk clearance for naltrexon er anslått til 94 liter per time.

Naltrexon reabsorberes i nyrene (renal clearance 67 ml/min akutt og 30 ml/min kronisk), mens β -naltrexol gjennomgår sekresjon (renal clearance 328 ml/min akutt og 370 ml/min kronisk). Naltrexon kan gjenfinnes i urin i de første 4 timene etter inntatt dose, mens metabolitten utskilles jevnt over lengre tid⁷. Cone²⁰ fant β -naltrexol i urin i 6 dager etter inntak av 50 mg naltrexon. Med en observasjonstid på 6 dager fant Cone at rundt 10% av inntatt dose ble skilt ut i urin som naltrexon, 90% av det i konjugert form, og rundt 40% som β -naltrexol, 30% av det i konjugert form.

2.2.1.1 Halveringstid

$T_{1/2}$ for naltrexon etter inntak av tabletter kan sees på som en tredelt modell (fig.3): En rask distribusjonsfase med $t_{1/2}$ på 3 +/-1 timer for både naltrexon og metabolitten β -naltrexol, en intermediær fase med en $t_{1/2}$ på 10 +/-3 timer for naltrexon og 12 +/-2 timer for β -naltrexol og en terminal halveringstid, målt fra 24 til 72 timer etter inntak, på ca 100 timer for naltrexon og 18 timer for β -naltrexol⁷.

2.2.1.2 Plasmakonsentrasjoner

100 mg naltrexon i tablettform gir en plasmakonsentrasjon på rundt 0,1 mikromol/liter (0,03 til 0,2 mikromol/liter) både ved akutt og ved daglig dosering. Plasmakonsentrasjon 24-48 timer etter inntak av 100 mg er målt til 0,007-0,004 mikromol/liter. Slike konsentrasjoner er vist å kunne blokkere effekten av 25 mg intravenøst rent heroin. Konsentrasjonen av β -naltrexol kan være 2-10 ganger høyere enn moderstoffet⁷. Den minste effektive plasmakonsentrasjon av naltrexon som opioidantagonist er anslått til 0,0006 mikromol/liter².

Plasmakonsentrasjoner ved bruk av implantater har vist stor variasjon både inter- og intraindividuell, mest sannsynlig på grunn av lokale forhold ved implantatet. (A. Christoffersen personlig meddelelse)

Måling av naltrexon i plasma viser en meget god korrelasjon til den klinisk effektive grad av opiatblokkade. Monitorering av plasmakonsentrasjoner kan bli et viktig virkemiddel for å kontrollere effektiviteten av implantater og depotpreparater.

2.2.2 Interaksjoner

Lite er kjent om farmakokinetiske interaksjoner in vivo mellom naltrexon og andre legemidler^{21;22}. Det finnes en observasjon på at naltrexon forlenger den analgetiske effekten av ibuprofen, uten at man kjenner mekanismen for denne potensielle interaksjonen²³. Interaksjoner mellom naltrexon og zidovudin, et antiretroviralt middel som brukes i behandling av AIDS, er undersøkt både in vivo og in vitro. Bruk av naltrexon påvirket ikke zidovudins farmakokinetikk, men enkelte funn gir grunn til å tro at naltrexon kan forsterke den antiretrovirale effekten av zidovudin og andre antiretrovirale stoffer^{24 25}.

En in vitro studie har testet effekten av et utvalg medikamenter på omdannelsen av naltrexon til β -naltrexol og funnet en kraftig inhiberende effekt av testosteron og andre steroidhormoner²⁶. Funnet synes ikke å være relevant i forhold til fysiologiske testosteronnivåer, men forfatterne spør seg om det kan ha betydning i forhold til terapeutisk bruk av steroider, hormonelle prevensjonsmidler eller i bruk av anabole steroider i idrettssammenheng. Noen benzodiazepiner har blitt testet og funnet å ha lite eller ingen inhiberende effekt på naltrexonets omdannelse¹⁹. En studie har beskrevet en generell inhiberende effekt av naltrexon men ikke av β -naltrexol på cytochrom p-450 aktivitet. Det er lite sannsynlig at disse in vitro funnene har noen relevans i klinikken.

2.3 Toksisitet, bivirkninger og spesielle forhold

2.3.1 Toksisitet

Naltrexon er et lite toksisk stoff og det er ikke rapportert alvorlige forgiftninger. En kontrollert studie – som nok kan kritiseres på etisk grunnlag - administrerte 800 mg naltrexon daglig i flere uker til schizofrene pasienter uten at man kunne konstatere noen spesielle tegn til toksisitet. I dyrestudier ved bruk av økende doser er det sett dødsfall med kramper og/eller respirasjonssvikt, men bare med langt høyere doseringer i forhold til kroppsvekt enn de som brukes terapeutisk i human medisin. Høye doser av naltrexon hos mennesker har gitt skjelving, tachykardi, søvnløshet, agitasjon, utmattelse og svimmelhet. Oppkast, diarré og

munntørret er også beskrevet. I noen av disse studiene er det imidlertid mulig at bivirkningene har sammenheng med neuroadaptasjon etter tidligere heroinbruk.

Inntak av store doser kan føre til hepatotoksisitet (se avsnitt om bivirkninger). Ved bruk av naltrexon hos pasienter som står på opioider, for eksempel i forbindelse med rask opioid detoksifisering (ROD), har man sett tilfeller av ikke-kardiogent lungeødem med fatal utgang²⁷. En brå reversering av opioideffekter med naltrexon kan også føre til kardiovaskulær instabilitet med hyper- eller hypotensjon, ventrikkeltakykardi og ventrikkelflimmer. Tilfeller av økt temperatur og rhabdomyolyse etter ROD er også blitt beskrevet²⁸. Det er imidlertid usikkert om disse problemene skyldes naltrexonbruken og reverseringen av opioideffekten, eller sammensatte effekter etter avrusing i narkose som innebærer bruk av et omfattende spekter av medikamenter og gir behov for kyndig anesthesiologisk kompetanse.

2.3.2 Bivirkninger og komplikasjoner

I den kliniske settingen har enkelte studier hos opiatnaive friske frivillige rapportert ubehagelige, **negative følelser, slapphet, svette og uvirkelighetsfølelser**²⁹. En studie som gjennomførte både kronisk og akutt administrering av naltrexon 50 - 100 mg, rapporterte også negative følelser av samme type som de sitert ovenfor. Tre av ti forsøkspersoner avbrøt det kroniske forsøket på grunn av ubehag³⁰. De fleste studier angir imidlertid moderate plager, særlig ved doseringer opp til 50 mg daglig. I en norsk studie (Waal personlig meddelelse) ble det rapportert først og fremst ubehagsfølelse i musklene – behov for å strekke seg, tøye musklene og kvalme/hodepine.

Gastrointestinale symptomer som kvalme og oppkast ved oppstart¹⁶ er relativt vanlige. Det samme er moderat hodepine og ubehag i ledd og muskler. Irritabilitet og dysfori er også beskrevet.

Naltrexonets mulige **hepatotoksisitet** har vært diskutert lenge. Økning i transaminaser ble observert i studier gjort på overvektige pasienter der det ble anvendt naltrexon doser på 200-300 mg/døgn, noe som er betydelig høyere enn de dosene som er aktuelle i behandling av opiatmisbrukere. Ved disse studiene fant man forhøyede transaminaser hos 20-30% av pasientene^{31;32}. I motsetning til disse kliniske observasjonene har dyrestudier vist at opioidagonister slik som morfin, kan forårsake hepatocellulær skade, og at dette kan forhindres ved forbehandling med opioidantagonister³³. Om den økning av transaminaser som er observert i høye doser skyldes naltrexon eller en metabolitt av naltrexon er uklart. Den nevnte studien med doser opptil 800 mg per døgn hos schizofrene kunne ikke rapportere om toksiske effekter, men leverprøver var ikke inkludert i protokollen, og varigheten av behandling er ikke beskrevet³⁴.

I 1991 ble det publisert en kontrollert studie³⁵ som hadde som mål å undersøke levertoksisitet av naltrexon hos opioid avhengige pasienter som fikk 350 mg naltrexon per uke. 19 pasienter med normale leverprøver før behandlingsstart ble inkludert. De fleste av disse hadde tidligere gjennomgått virale hepatitter, og 6 misbrakte alkohol. I en 4 måneders oppfølging kunne man ikke påvise endringer i transaminaser eller ved leverfunksjonstester. I en nyere studie er det rapportert om økt forekomst av transaminasestigning hos pasienter (n=9) som brukte naltrexon og smertestillende (NSAID, ASA og paracetamol) samtidig. Denne studien ble gjort på pasienter som brukte naltrexon på indikasjonen spilleavhengighet og i doser i størrelsesorden 200-250 mg per døgn, altså langt over det som brukes på indikasjon opiatavhengighet. Pasienter med kjent alkoholmisbruk var ekskludert³⁶.

Ved en samlet vurdering kan man si at det synes å foreligge mulighet for økning i transaminaser ved bruk av spesielt høye doser og/eller når naltrexon kombineres med smertestillende eller andre potensielt levertoksiske medikamenter. Dette gir grunnlag for forsiktighet dersom pasienten har en aktiv leverlidelse eller svekket leverfunksjon. Økningen i transaminaser er hittil rapportert som reversibel og asymptomatisk.

Det har blitt publisert et tilfelle der naltrexonterapi ble assosiert til **rhabdomyolyse**³⁷. Muligheten for at naltrexon forverrer **depressive symptomer** er også drøftet av flere forfattere uten at man har funnet sikre holdepunkter for dette i kliniske studier^{14;29;38;39}. Tre kontrollerte studier har vist at naltrexon ikke gir hyppigere depresjon enn placebo⁴⁰⁻⁴². Naltrexon kan brukes i behandlingen av rusmiddelproblemer også hos pasienter med affektive lidelser, men det er i slike tilfeller viktig å behandle depresjonstendensen med adekvat antidepressiv medikasjon⁴³.

Det er vist et betydelig forhøyet risiko for **overdosedødsfall** i naltrexon-behandlede grupper etter seponering⁴⁴. Grunnen er økt sensitivitet for opioid-virkningene. Ved tilbakefall vil brukeren ikke tåle de tidligere tilvendte dosene. De kliniske rutinene ved bruken av naltrexon må tilpasses slike forhold.

Andre konsekvenser av kronisk naltrexonbehandling hos mennesker er **hormonelle endringer** som innebærer økning av β -endorfiner, ACTH og cortisol i plasma. Fysiologisk regulerer cortisol sin egen metabolisme ved negativ feedback på hypofyse-binyreaksen. Endogene opiater er også med på å dempe ned cortisolutskillelse som en del av den naturlige reguleringen. Cortisolutskillelse øker naturlig blant annet ved stress.

Enkelte forfattere mener at hypofyse-binyreaksen har en sentral rolle i avhengighetens patofysiologi⁴⁵. Pasienter som er avhengig av alkohol eller stimulerende midler har lavt cortisolnivå og en unormalt lav cortisolrespons til stress. Lavt plasma cortisol har blitt assosiert med høyere nivå av tvangsmessig drikking hos alkoholikere^{46;47}. Naltrexonet stimulerer hypofyse-binyreakse og kan tenkes å ha en gunstig effekt på fenomener som craving og tilbakefall hos alkoholikere.

Hos stoff-frie opiatavhengige har man observert det motsatte fenomenet. En unormalt høy aktivitet av hypofyse-binyreaksen dempes ved å innta opiater. Ved opiatabstinens har man også en unormal høy stimulering av hypofyse-binyreaksen. Dersom man kunstig framprovoserer en akutt cortisol og ACTH utskillelse hos opiatavhengige som går på metadon, vil det bli oppfattet som begynnelsen på en abstinensreaksjon selv om forsøkspersonen ikke reelt er i opiatabstinens. Enkelte forfattere mener derfor at naltrexonets stimulering av hypofyse-binyreaksen kan være uheldig, og muligens bidra til at opiatmisbrukere viser en så lav etterlevelse i behandling med naltrexon tabletter⁴⁵.

Det har også blitt rapportert en noe høy testosteron og LH etter kronisk naltrexonbruk¹⁵. Det er noe uklart om disse funnene har noen betydning.

2.3.3 Graviditet og amming

Det foreligger meget begrenset med data på bruk av naltrexon under graviditet og ved amming. Det som foreligger av dyrestudier er i hovedsak gjort med rotter og mus, som ikke omdanner naltrexon til β -naltrexol i noe særlig omfang. Den potensielt reproduktive toksisitet

av metabolitten er derfor ukjent. Naltrexon har gitt økt insidens av tidlige aborter hos rotter. Endogene opiater synes å mediere enkelte føtale utviklingsprosesser, men det er lite som tyder på at det kan føre til misdannelser eller funksjonelle utfall hos fostre^{22;48}.

Når det gjelder erfaring hos mennesker, er den enda mer begrenset. Det er nylig rapportert⁴⁹ om 7 kvinner som har født barn mens de var under naltrexonbehandling for sin opiatavhengighet, og ytterligere 3 som er i 3. trimester av svangerskapet. De fleste avbrøt naltrexonbehandlingen i svangerskapsuke 7-8, men hos enkelte ble behandlingen gjenopptatt på et senere tidspunkt på grunn av tilbakefall til opiatbruk. Fosterets eksponering for naltrexon er derfor av varierende varighet. I alle disse tilfellene har den føtale utvikling vært normal så langt det lar seg bedømme. Fødslene har forløpt normalt og de nyfødte hadde normal Apgarscore, fødselsvekt og hodeomkrets. Det har hittil blitt publisert én rapport om bruk av naltrexonimplantater hos gravide⁵⁰.

Nyfødte som har vært eksponert for naltrexon in utero i den siste tiden før fødselen kan forventes å ha en økt opioidsensitivitet en viss tid etter fødselen^{11;12;51}.

2.4 Naltrexon, smerte og smertebehandling

Det foreligger omfattende forskning på opioidantagonister og smerte. Noe er det allerede referert til i farmakodynamikk avsnittene. For en generell oversikt anbefales referansene⁵² og⁵³. Funnene fra forskning både hos dyr og mennesker er lite sammenfallende og vanskelig å ekstrapolere til en klinisk situasjon. Flere forfattere viser til at meget lave doser naloxon øker smerteterskelen og tilskriver dette en økning av endogene opiater via inhibisjon av negativ feed-back og/eller inhibisjon av enzymene som nedbryter endogene opiater, eller eventuell effekt på ikke-opioid smerteregulering⁵³⁻⁵⁵. I høyere doser har naltrexoneffektene vært mer entydige i retning av ingen effekt eller svak hyperalgesi.

Når det gjelder smertebehandling hos pasienter som behandles med naltrexon, konsentrerer interessen seg om blokkeringen av reseptorene for smertebehandling med opioide medikamenter. Det er liten grunn til å forvente endret virkning av ikke-opioide analgetika, men det finnes lite litteratur om dette. Ibuprofen er forsøkt og funnet effektiv²³, noe som antagelig gjelder for hele NSAID-gruppen og andre perifertvirkende analgetika som acetylsalicylsyre og paracetamol. Ved akutte alvorlige tilstander er alternativene antagelig ketamin (som hemmer NMDA-reseptorer), nerveblokader og sedasjon/generell narkose.

Reversering av naltrexonblokkaden er også mulig, men ofte vanskelig. En forsøker da å overvinne en kompetitiv blokade av opioidreseptorer med store doser opioidagonister. Ett av problemene er at store doser opiater, og da muligens spesielt morfin, vil kunne øke sjansen for bivirkninger av type hevelse, kløe, erythem og bronkokonstriksjon. Store doser opioider kan gi langvarig respirasjonsdepresjon og derfor anbefales, om mulig, bruk av korttidsvirkende opioider, for eksempel fentanyl. Buprenorfin kan i enkelte tilfeller være hensiktsmessig på grunn av sin sterke reseptoraffinitet, men anvendelsen kan være problematisk. Buprenorfin er en partiell agonist som kan ha en antagonistisk virkning om man ønsker å anvende fullagonister (for eksempel morfin eller fentanyl) på et senere tidspunkt.

Uavhengig av preparatet som brukes skal alle forsøk på å reversere naltrexonblokkade med et opioid foregå på sykehus med nødvendig akuttberedskap for kardiopulmonar resuscitering⁵⁶.

3 Kliniske studier

3.1 Behandlingen av opioid avhengighet

Allerede på 70-tallet startet utprøvinger for å dokumentere effekten av stoffet i behandling av opioidavhengighet. En rekke større og mindre studier er gjennomført siden den gangen. Likevel er effekten av naltrexonbehandling fremdeles omdiskutert. En metaanalyse fra SBU (Statens beredning för medisinsk utvärdering) i Sverige⁵⁷ konkluderte nylig med at stoffet har effekt i den type behandling. En Cochrane review konkluderer i 2001⁵⁸ derimot med at det ikke foreligger nok dokumentasjon for å kunne fastslå naltrexonets generelle nytteverdi i behandling av opioidavhengighet ut over at naltrexon kan være nyttig hos enkelte sterkt motiverte pasienter. Å trekke statistisk holdbare konklusjoner ved metaanalyse har vært vanskelig på grunn av et flertall av små studier, hvorav få er randomiserte og kontrollerte. I tillegg til dette er det andre metodologiske spørsmål som gjør vurdering av effekten vanskelig⁵⁹, for eksempel observasjonslengde av retensjon i behandlingen. I det følgende vil vi se på dokumentasjon i forhold til flere typer problemstillinger og effektmål.

3.1.1 Reduksjon i bruk av heroin og andre opioidagonister

En rekke studier viser at **opioidbruk** reduseres under behandling med naltrexon. Stort sett rapporteres det om en andel av opiatpositive prøver på under 10% ved adekvat dosering. Det er altså godt gjort at en regelmessig tilførsel av naltrexon vil redusere bruken av heroin drastisk og stort sett forhindre tilbakefall.

For dette effektmål er effekten av naltrexon betydelig større enn det man ser ved bruk av agonister som for eksempel metadon. Hos metadonbrukere finner man en andel av opiatpositive urinprøver på mellom 20 og 70%, gjennomsnittlig rundt 40%^{57;60;61}.

3.1.2 Bruk av ikke opioide rusmidler hos pasienter i behandling for opioid avhengighet

Der er ikke systematisk kartlagt i kliniske studier om naltrexon vil påvirke frekvensen av annen (ikke opioid) rusmiddelbruk. Det er heller ikke avklart hvilken betydning dette har for de resultatene som oppnås. Enkelte forfattere har konkludert med at total abstinens fra andre rusmidler ikke alltid er assosiert med bedre resultater. Andre har funnet at bruk av benzodiazepiner og kokain øker risiko for tilbakefall til opiatbruk og samtidig at cannabis ikke synes å ha denne effekten⁶².

I en studie av 47 klienter i et seks måneders program med naltrexon og psykoterapi⁶² ble det undersøkt hvorvidt bruk av andre rusmidler (ikke opiater) hadde en sammenheng med resultatene. Resultatmål var abstinens fra opiater, etterlevelse av naltrexonbruk og retensjon i behandling. Det ble ikke funnet noen korrelasjon mellom inntak av andre rusmidler og behandlingsresultat. Når omfanget av annet misbruk ble delt i de tre kategoriene, abstinent, intermitterende eller vedvarende tungt misbruk, fant man imidlertid at gruppen med intermitterende bruk av andre rusmidler hadde bedre resultater enn både abstinentgruppen og gruppen med tungt misbruk. Enkelte studier har rapportert lavere bruk av alkohol, nikotin og kokain for opiatavhengige under naltrexon behandling^{63;64}.

3.1.3 Retensjon i behandlingen

Problemet med naltrexonbehandling av heroinavhengige har hele tiden vært sviktende etterlevelse og retensjon i behandlingsprogrammet. Det viste seg fort at det var vanskelig å få pasienten til å ta medikamentet og National Academy of Science i USA fikk i oppdrag å gjøre en vurdering av naltrexonets kliniske anvendbarhet tidlig på 70 tallet. En stor multisenterstudie⁶⁵ ble satt i gang, 735 opioidmisbrukere ble valgt ut til å delta. 543 av dem startet med medisinerings. Etter 9 måneder var det 13 pasienter igjen i programmet (2,4%). Denne studien la en demper på forventningene til naltrexon, og selv om andre studier har vist høyere retensjon, er stort frafall vanlig.

Hvorvidt man vektlegger retensjon i behandlingsprogrammet som det primære effektmål, er avgjørende for utfallet av den totale nyttevurdering av naltrexon, noe som er blitt omfattende diskutert⁵⁹ i forbindelse med den positive omtale av naltrexon i SBU rapporten (se under 3.1).

Hvor viktig er så retensjonen for den kliniske effekten? For metadonklienter er det vist at retensjon i programmet fører til bedre psykososiale mål mens de er under behandling. Ingen gode studier viser at gevinster oppnådd under metadonbehandlingen bevares dersom medikamentet seponeres, og det er svak dokumentasjon for at varigheten av den tiden man er i behandling er predikativ for senere heroinbruk⁶⁶. Få oppfølgingsstudier etter avsluttet naltrexonbehandling er gjennomført. Hvorvidt det å ha vært en periode i behandling med naltrexon kan ha noen gunstige effekter for fremtidig opiatmisbruk er derfor ikke klarlagt.

Gerra⁶⁷ utførte en studie med oppfølging av 152 klienter 3 mnd etter en avsluttet behandlingsperiode i 3mnd med naltrexon. De så klar forskjell med mindre opiatbruk blant de klientene som hadde brukt naltrexon i forhold til de som hadde brukt placebo. Det kan innvendes at observasjonstiden var kort.

En studie fra Lerner⁶⁸ med en lengre observasjonsperiode (2 måneder naltrexon eller placebo og oppfølging etter 1 år) viste ingen forskjell mellom de to gruppene, men antall individer var altfor lite til å kunne dra holdbare konklusjoner.

Greenstein⁶⁰ rapporterte at en tredjedel av klientene var opiatfrie 6 måneder etter avsluttet naltrexonbehandling. Lewis⁶⁹ fant at 11 av 22 individer var opiatfrie et knapt år etter avsluttet en 2 måneder LAR med naltrexon. Han fant også at flere av dem var i arbeid sammenlignet med før de startet med behandlingen. Dette står i kontrast til Rabinowitz⁷⁰, som ikke fant forskjell i tilbakefall til opiatbruk mellom individer som hadde fått naltrexon og rådgiving i 9 måneder etter avrusing og de som kun hadde fått rådgiving (30 i hver gruppe). Det samme funn ble gjort av Judson⁶¹ med et større materiale (117 individer totalt) og ett års oppfølging. Samlet er det evidens for klinisk betydning av å forlenge behandlingstiden. Tendensen til selvseponering begrenser den kliniske nytteverdien. En strategi er ytre press i form av risiko for profesjonslisens (leger, sykepleiere) eller annen form for tap av status og inntekt (advokater etc). Slikt press kan også komme som rettslige pålegg om bruk av frihetstap ved selvseponering (soningsfanger med betinget løslatelse)⁷¹. En annen strategi er bruk av ulike former for belønninger⁷²⁻⁷⁴. En tredje er utvikling av langtidsvirkende preparatformer. Naltrexon finnes i implantater og er under utvikling som depotpreparat. Det er imidlertid ikke gitt markedsføringstillatelse i noen land selv om slike preparater kan bestilles av leger i en del land blant annet USA, Tyskland og Australia. Preparatene er også i bruk i England, Spania og Portugal etter tillatelse til import.

3.1.4 Andre virkninger

Flere studier rapporterer positive mål for **reduksjon av craving** ved naltrexon behandling⁶⁵⁶⁷. Årsaken kan være at pasienten vet at for eksempel heroin ikke vil ha effekt og derfor innstiller seg psykologisk på å overse impulser om rusbruk (tenning, cue signalling). Årsaken kan også være at de neuronale banene som forbinder områder for hukommelse og emosjoner (Amygdala, hippocampus) med sentrale områder for motivert atferd og lystopplevelse (ventrale tegmentum - N. Accumbens) moduleres av opioidreseptorer. Det har også blitt lansert teorier med basis i naltrexonets virkningen på hypofyse-binyreaksen (se under bivirkninger og komplikasjoner, hormonelle endringer)

Når det gjelder **effekt på psykososiale mål** har det ofte vært vanskelig å trekke sikre konklusjoner fra naltrexonstudier på grunn av for små tall. Enkelte studier har pekt på minsket kriminalitet i naltrexonbehandlet gruppe sammenlignet med placebo i en gruppe innsatte som som var løslatt på prøve⁷¹.

Av lignende grunner har det inntil nå ikke vært mulig å si noe om en eventuell reduksjon av **mortalitet** ved naltrexonbehandling. Enkelte rapporter^{14;39} antyder ingen forskjell i mortalitet mellom de som er innrullert i naltrexonbehandling og ubehandlede opiatmisbrukere. For agonistbehandling, hovedsakelig metadon, er det vist en 75% reduksjon av den relative risiko for å dø sammenlignet med ubehandlede opiatmisbrukere, hovedsakelig på grunn av reduksjon i opiat overdoser og suicider⁷⁵. Det må presiseres at naltrexon estimerer er basert på behandling med naltrexon i tablettform med betydelige etterlevelseshes problemer. Det er imidlertid flere studier som peker mot at det er en høy frekvens av overdoser etter avbrutt naltrexon-behandling på grunn av faren for overdoser ved tilbakefall.

3.2 Effekt i forhold til andre avhengighetsskapende stoffer

Naltrexon er brukt også i behandlingen av andre avhengighetstilstander. Man søker altså å påvirke bruken av stoffer som i seg selv ikke primært virker på morfinreseptorene. Det teoretiske grunnlaget ligger i i opiatsystemets rolle i reguleringen av belønningssystemet i hjernen (fig 4). Belønningssystemet reguleres gjennom et ekvilibrium av stimulerende og hemmende impulser. Felles for de fleste stimuli, naturlige eller kjemiske, som ledsages av en følelse av eufori er at de øker nivået av neurotransmitteren dopamin (DA) i nucleus accumbens (NAc). Dette fører til en lavere hemning av hjernens belønningssystem og utløser følelsen av velvære. Flere neurotransmittersystemer er med på å regulere dopaminnivå i accumbens. Opiatsystemet bidrar til denne prosessen på flere ledd. Blokkering av opiatsystemet kan dermed føre til at man oppnår en mindre grad av velvære selv når den primære stimulus som stimulerer belønningssenteret ikke er et opioid.

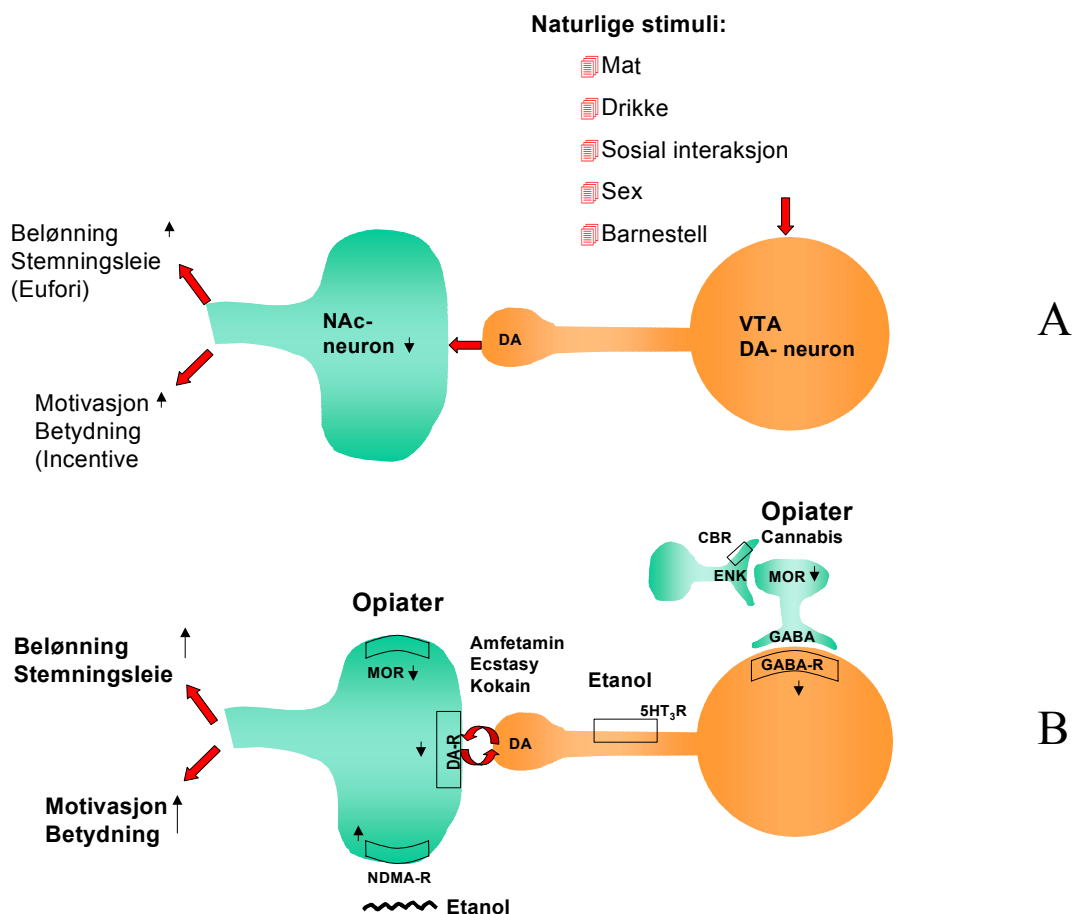


Fig 4. Figuren øverst viser en skjematisk fremstilling av hjernens belønningscenter (A). Figuren nederst (B) viser de forskjellige neurotransmitter- systemer involvert og reseptorene der forskjellige rusmidler har sin virkning. **VTA** ventral tegmental area. **CBR** cannabisreseptor. **ENK** enkefaliner, **GABA-R** GABA reseptor. **5HT₂R** serotoninreseptor. **DA** dopamin. **DA-r** Dopaminreseptor, **NMDA-R** NMDA (glutamatergisk) reseptor. For ytterligere forklaring se tekst. Illustrasjon: J. Mørland.

En annen forklaring er at naltrexon fører til en svekkelse av de såkalte tenningsreaksjonene eller ”lyst-på følelse”. Ulike signaler, både psykiske og fysiske hendelser, kan aktivere områder i amygdala og føre til respons i form av lengsel etter rusmidler. Denne mekanismen kan påvirkes av naltrexon. Det er vist at naltrexon ved å hemme μ -resptorfunksjonen, kan oppheve dempende reguleringer og derfor stimulere hypofyse–binyreaksen og øke kortisolnivået. Et lavt kortisolnivå er satt i relasjon til flere avhengighetstilstander. Man har for eksempel vist at lavere kortisolnivå er korrelert til økt trang til å innta alkohol hos alkoholikere⁴⁷.

3.2.1 Effekt ved alkoholavhengighet

Naltrexon (Revia®) har ikke markedsføringstillatelse for indikasjonen alkoholavhengighet i Norge som for eksempel i Sverige. I andre land som USA er den viktigste indikasjonen for naltrexon behandling av alkoholisme.

Effekten av naltrexon ved alkoholavhengighet har vært omfattende undersøkt. Det er gjort en rekke kontrollerte studier. De fleste viser en signifikant effekt, men det er også noen som har motsatt resultat⁷⁶⁻⁷⁸. Noe av grunnen kan være at effekten er moderat og bare blir tydelig når medikamentet gis sammen med god psykososial behandling og altså forsterker denne. Både en nylig oppdatert Cochrane review⁷⁹ og SBU's metaanalyse⁵⁷ konkluderer med at naltrexonbehandling er effektiv gitt sammen med psykososial intervensjon i behandling av alkoholavhengighet. Dersom man bare forskriver naltrexon tabletter, er det altså liten grunn til å vente effekt, men dersom behandlingen er en del av en systematisk rådgivning og behandling, økes effekten av denne.

3.2.2 Effekten ved andre avhengighetsskapende midler

Det er kommet flere rapporter om bedret resultat ved behandling av nikotinavhengighet. Det er imidlertid nokså få systematiske studier. En nokså fersk Cochrane studie⁸⁰ konkluderer med at resultatene er sparsomme og ikke konklusive.

Når det gjelder effekten på kokainbruk, er det også meldinger om bruksreducerende effekt, men resultatene er heller ikke her undersøkt tilstrekkelig i kontrollerte forsøk^{63;64}.

3.3 Effekt ved "ikke-kjemiske" avhengighetstilstander

3.3.1 Effekten ved andre avhengighetspregete tilstander

Avhengighetslitteraturen omtaler ikke sjelden en del tilstander som "ikke-kjemiske avhengighetstilstander" (non-chemical addictions). Den mest kjente er **spilleavhengighet**. Også på dette området har det vært rapporter om interessante observasjoner mens resultater fra kontrollerte kliniske studier mangler⁸¹.

3.3.2 Spiseforstyrrelser

Naltrexon har også sporadisk vært forsøkt ved **bulimi** og **overvekt**. En effekt her kan tenkes både gjennom påvirkning av matlyst og impuls kontroll. Naltrexon er vist å redusere matinntak hos både normale og overvektige dyr og mennesker samt å kunne ha en effekt på impuls kontroll. De kliniske resultatene på bulimi og overvekt er, til tross for det, ikke konklusive^{31;82}.

3.4 Andre tilstander

3.4.1 Aggresjonsproblemer, selvskading og andre psykiatriske diagnoser

En rekke psykiatriske og nevrologiske sykdommer har blitt delvis knyttet til forstyrrelser av opiatsystemet og forsøkt behandlet med antagonist. Særlig er naltrexon lansert i forhold til behandling av utilstrekkelig kontroll av **aggresjon** og **selvskading**⁸³. Det teoretiske grunnlaget er relatert til at opioidreseptorreguleringen i limbiske strukturer har betydning for reaksjonen på emosjonelle stimuli⁸⁴. Dokumentasjonen er imidlertid sparsom.

Også andre lidelser som **kleptomani, schizofreni, mani, autisme** er forsøkt behandlet med bruk av opioidantagonister^{85-87 ;88}. Felles for alle er at effekten av en slik behandling er dårlig dokumentert.

3.4.2 Somatiske tilstander

Naltrexon er vist effektivt i behandling av intraktabel **kløe** av både dermatologiske så vel som av systemiske årsaker. Kløe kan påvirkes både gjennom my-reseptorer i det perifere nervesystem og gjennom sentrale mekanismer. Der kløe er forårsaket av opiatbruk hos kroniske smertepasienter, kan naltrexon gis samtidig med opiat i små doser (opptil 5-10 mg daglig) etter en forsiktig opptrapping. En eventuell forringelse av opiatanalgesien kan vise betydelig interindividuell variabilitet og må vurderes fortløpende hos den enkelte pasient⁸⁹⁻⁹¹.

Metylnaltrexon er et derivat av naltrexon som i liten grad passerer blod-hjerne barrieren. Metylnaltrexon har vært brukt til behandling av opiatindusert **obstipasjon** hos kroniske smerte pasienter med den fordelen at den analgetiske effekten av opiatene ikke blir berørt.

Det er beskrevet tilfeller der naltrexon har blitt brukt i behandlingen av akutt forverrelse av **kronisk obstruktiv lungesykdom**. Naltrexon er vist å kunne forbedre blodgassverdier hos disse pasientene⁹².

Naltrexon har også blitt foreslått som potensielt nyttig ved **tardiv dyskinesi**⁸⁷ og **hjerneslag**⁸⁸.

4 Praktiske forhold

4.1 Klinisk anvendelse

Naltrexon kan gi dramatiske abstinenssymptomer dersom pasienten er opioid avhengig ved begynnelsen av behandlingen. Det er derfor viktig at legen sikrer seg at pasienten har hatt en tilstrekkelig lang abstinert opioidfri periode. Lengden av denne vil variere med halveringstiden for de midlene pasienten har brukt. Hos heroinavhengige anbefales en uke etter siste dose dersom legen ikke er forberedt på å håndtere reaksjonene med sederende og abstinenslindrende midler.

Dersom legen er usikker, kan en liten testdose med naloxon som har kort virkningstid forsøkes, f.eks 0,25 ml Narcanti intramuskulært.

Dersom det er sikkert at pasienten er opiatfri, vil oppstarten av behandlingen gi få vansker. Et anbefalt regime er det nedenstående som bygger på at pasienten skal ha medikasjon hver annen dag og helgdosen fredag³⁰. Dette regimet gir rimelige muligheter til oppfølging av medikamentinntaket.

Uke 1: Ma 25 mg, ti 25 mg, ons 50 mg, to 50 mg, fre 100 mg

Uke 2: Ma 50 mg, ti 50 mg, ons 100 mg, fre 150 mg

Uke 3: Ma 100 mg, ons 100 mg, fre 150 mg

Man kan selvsagt også gi 50 mg daglig uken gjennom, også i helgen. Enkelte pasienter bør få 25 mg daglig på grunn av bivirkningene.

For øvrig skal pasienten være vurdert i forhold til lever og nyrepatologi. Ved forhøyete transaminaser, skal det tas fornyet prøve etter 14 dager. Medikamentbruken vurderes ved betydelig transaminasestigning.

Pasienten skal også være vurdert for depresjonstendens. Dersom det utvikler seg klinisk betydningsfull depresjon, skal pasienten behandles med antidepressiva og følges nøye med sikte på eventuell seponering av naltrexon.

4.2 Administrasjonsformer og salgsnavn

Naltrexon tabletter selges med forskjellig navn i forskjellige land (landets ID i parentes): Antaxone® (ES, IT, PT), Basinal®, Celupan® (ES), Depade®, Nalorex® (GB, IT, NL, FR, PT), Narcoral® (IT), Nemexin® (IT, DE, DK, PL, FI, AT) Revia® (CA, ES, FR, US, AT), Trexan® (USA). I Norge markedsføres Revia® av MEDA A/S som tabletter i styrke 50 mg med delestrek.

Naltrexon implantat finnes i form av naltrexon i magnesiumstearatkapsler tilsatt triamcinolon, i polyglykolatformulering og som oppløselige mikrokapsler. Disse preparatene produseres i Tyskland, USA og Australia, men det finnes ingen produsenter med markedsføringstillatelse. Medikamentet i form av stearatkapsler rekvireres av leger i USA fra Wegdewood Pharmacy til bruk i egen praksis. Depotrex® som er naltrexon i mikrokapsler er under utvikling av Biotec i USA. Depotformuleringer importeres i England og prøves ut i Tyskland. I Australia er det en relativt omfattende klinisk bruk og produksjon av naltrexon i polyglycolat.

Det er stor variasjon i innhold av aktivt medikament i depotformuleringer. Virketiden angis ulik og synes utilstrekkelig undersøkt. I forhold til implantatene er det rapportert en viss frekvens av lokale immunologiske vevsreaksjoner som kan gi avstøtning av implantatet og i alle fall forhindre innsetting av nye. Hepatiske reaksjoner med økning av leverenzymmer er også rapportert, men synes knyttet til samtidighet av aktiv leverinfeksjon. Alvorlige komplikasjoner er bare rapportert i forbindelse med implantering etter rask avrusning i narkose og synes ikke relatert til naltrexon kapsler. Derimot er det beskrevet dødsfall ved opiat overdose i langstidsforløpet etter at naltrexonnivået er falt under klinisk aktivt nivå.

Samlet vurdering tilsier at det er rimelig å anse bruken av implantater som under utprøving.

5 Konklusjoner

Gjennomgang av litteraturen viser at naltrexon har en sikker effekt for tilbakefallsprofylakse ved opioid avhengighet. Nytteverdien svekkes av vansker i forhold til pasientens etterlevelse. Klinisk nytte er sikkert dokumentert for særlig motiverte pasientgrupper og kan gjennom ulike tilnærminger økes også for andre. Sentrale faktorer her er oppfølging av nettverk og belønning, oppmuntring i forhold til bruken.

Det er også vist at naltrexon kan forkorte abstinensperioden ved avvenning fra opioid avhengighet. Dette forutsetter effektive former for abstinensbehandling og sedasjon. Nytteverdien av dette er omstridt.

Naltrexon kan gis i flere former for depotformuleringer. Utprøvingen på dette området er ikke avsluttet, men området synes klinisk lovende. Det er imidlertid faremomenter knyttet til perioden etter avsluttet depotbehandling.

Naltrexon har en sikkert dokumentert men beskjeden effekt når det gjelder å redusere tilbakefallene og drikkedagene hos alkoholikere som behandles med adekvate psykososiale metoder. Det er også rapportert om at midlet kan øke effekten ved behandling av nikotin- og kokainavhengighet, men dokumentasjonen her er utilstrekkelig. Det samme gjelder behandling spilleavhengighet og relaterte tilstander.

Det er usikre men interessante rapporter om at naltrexon kan være et nyttig innslag i psykiske lidelser som preges av impulskontrollproblemer, særlig i relasjon til affektive impulser. Dokumentasjonen er imidlertid svak.

Det er vist at naltrexon kan ha gunstig effekt ved enkelte andre tilstander som hudkløe.

6 Litteratur

1. Bachs L, Bramness G, Waal H. Buprenorfin i legemiddelassistert rehabilitering-hva vet vi idag? Oslo: SRI, UiO, RELIS, 2001. ISBN 82-91049-33-5.
2. Dollery C. Therapeutic Drugs. Toronto: Churchill Livingstone, 1999.
3. Creese I and Snyder SH. Receptor binding and pharmacological activity of opiates in the guinea-pig intestine. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1975;194:205-19.
4. Rosenbaum JS, Holford NH, and Sadee W. In vivo receptor binding of opioid drugs at the mu site. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1985;233:735-40.
5. Ionescu F, Klee W, and Katz R. Antagonist potency and receptor binding. *Life Sci.* 1975;16:1793-4.
6. Lee MC, Wagner HN, Jr., Tanada S, Frost JJ, Bice AN, and Dannals RF. Duration of occupancy of opiate receptors by naltrexone. *J.Nucl.Med.* 1988;29:1207-11.
7. Verebey K, Volavka J, Mule SJ, and Resnick RB. Naltrexone: disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1976;20:315-28.
8. Resnick RB, Volavka J, Freedman AM, and Thomas M. Studies of EN-1639A (naltrexone): a new narcotic antagonist. *Am.J.Psychiatry* 1974;131:646-50.
9. Volavka J, Resnick RB, Kestenbaum RS, and Freedman AM. Short-term effects of naltrexone in 155 heroin ex-addicts. *Biol.Psychiatry* 1976;11:679-85.
10. Daniel M, Martin AD, and Carter J. Opiate receptor blockade by naltrexone and mood state after acute physical activity. *Br.J.Sports Med.* 1992;26:111-5.

11. Zukin RS, Sugarman JR, Fitz-Syage ML, Gardner EL, Zukin SR, and Gintzler AR. Naltrexone-induced opiate receptor supersensitivity. *Brain Res.* 1982;245:285-92.
12. Tang AH and Collins RJ. Enhanced analgesic effects of morphine after chronic administration of naloxone in the rat. *Eur.J.Pharmacol.* 1978;47:473-4.
13. Yoburn BC, Sierra V, and Lutfy K. Chronic opioid antagonist treatment: assessment of receptor upregulation. *Eur.J.Pharmacol.* 1989;170:193-200.
14. 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.
15. Gonzalez JP and 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.
16. Martin WR, Jasinski DR, and Mansky PA. Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. Effects in man. *Arch.Gen.Psychiatry* 1973;28:784-91.
17. Verebey KG and Mule SJ. Naltrexone (Trexan): a review of hepatotoxicity issues. *NIDA Res.Monogr* 1986;67:73-81.
18. Christie MJ, Williams JT, and North RA. Cellular mechanisms of opioid tolerance: studies in single brain neurons. *Mol.Pharmacol.* 1987;32:633-8.
19. Porter SJ, Somogyi AA, and White JM. Kinetics and inhibition of the formation of 6beta-naltrexol from naltrexone in human liver cytosol. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2000;50:465-71.

20. Cone EJ, Gorodetzky CW, and Yeh SY. The urinary excretion profile of naltrexone and metabolites in man. *Drug Metab Dispos.* 1974;2:506-12.
21. *Metabolic drug interactions.* Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
22. *Physicians Desk Reference (PDR).* 55th ed. 2001.
23. Hersh EV, Ochs H, Quinn P, MacAfee K, Cooper SA, and Barasch A. Narcotic receptor blockade and its effect on the analgesic response to placebo and ibuprofen after oral surgery. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol.* 1993;75:539-46.
24. Gekker G, Lokensgard JR, and Peterson PK. Naltrexone potentiates anti-HIV-1 activity of antiretroviral drugs in CD4(+) lymphocyte cultures. *Drug Alcohol Depend.* 2001;64:257-63.
25. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Kosten TR, and Jatlow P. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *Am.J Addict.* 2001;10:296-307.
26. Lehman TM, Pyati P, and Peterson GR. Inhibition of drug metabolism by chronically administered naltrexone. *Life Sci.* 1979;25:1591-600.
27. Hamilton RJ, Olmedo RE, Shah S et al. Complications of ultrarapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone pellets. *Acad. Emerg. Med.* 2002;9:63-8.
28. Opioid antagonists, long acting. MICROMEDEX®. Poisindex Managements 111. 2002. MICROMEDEX Thomson Heathcare. Ref Type: Electronic Citation

29. Mendelson JH, Ellingboe J, Keuhnle JC, and Mello NK. Effects of naltrexone on mood and neuroendocrine function in normal adult males. *Psychoneuroendocrinology* 1978;3:231-6.
30. Hollister LE, Johnson K, Boukhabza D, and Gillespie HK. Aversive effects of naltrexone in subjects not dependent on opiates. *Drug Alcohol Depend.* 1981;8:37-41.
31. Atkinson RL, Berke LK, Drake CR, Bibbs ML, Williams FL, and Kaiser DL. Effects of long-term therapy with naltrexone on body weight in obesity. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1985;38:419-22.
32. Malcolm R, O'Neil PM, Sexauer JD, Riddle FE, Currey HS, and Counts C. A controlled trial of naltrexone in obese humans. *Int.J.Obes.* 1985;9:347-53.
33. James RC, Goodman DR, and Harbison RD. Hepatic glutathione and hepatotoxicity: changes induced by selected narcotics. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1982;221:708-14.
34. Verebey K and Mule SJ. Naltrexone, 6 beta-naltrexol and 2-hydroxy-3-methoxy-6 beta-naltrexol plasma levels in schizophrenic patients after large oral doses of naltrexone. *NIDA Res.Monogr* 1979;27:296-301.
35. Pini LA, Ferretti C, Trenti T, Ferrari A, and Sternieri E. Effects of long-term treatment with naltrexone on hepatic enzyme activity. *Drug Metabol Drug Interact.* 1991;9:161-74.
36. Kim SW, Grant JE, Adson DE, and Rimmel RP. A preliminary report on possible naltrexone and nonsteroidal analgesic interactions. *J.Clin.Psychopharmacol.* 2001;21:632-4.

37. Zaim S, Wiley DB, and Albano SA. Rhabdomyolysis associated with naltrexone. *Ann.Pharmacother.* 1999;33:312-3.
38. Malcolm R, O'Neil PM, Von JM, and Dickerson PC. Naltrexone and dysphoria: a double-blind placebo controlled trial. *Biol.Psychiatry* 1987;22:710-6.
39. Miotto K, McCann MJ, Rawson RA, Frosch D, and Ling W. Overdose, suicide attempts and death among a cohort of naltrexone-treated opioid addicts. *Drug Alcohol Depend.* 1997;45:131-4.
40. Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, Volpicelli LA, Alterman AI, and O'Brien CP. Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. *Arch.Gen.Psychiatry* 1997;54:737-42.
41. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, and O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch.Gen.Psychiatry* 1992;49:876-80.
42. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, and Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch.Gen.Psychiatry* 1992;49:881-7.
43. Maxwell S and Shinderman MS. Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant major mental illness. *J.Addict.Dis.* 2000;19:61-9.
44. 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.
45. Kreek MJ. Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2000;909:186-216.

46. Kosten TR, Kreek MJ, Ragunath J, and Kleber HD. A preliminary study of beta endorphin during chronic naltrexone maintenance treatment in ex-opiate addicts. *Life Sci.* 1986;39:55-9.
47. O'Malley SS, Krishnan-Sarin S, Farren C, Sinha R, and Kreek J. Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol- dependent subjects and activates the hypothalamo--pituitary-- adrenocortical axis. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;160:19-29.
48. MICROMEDEX®. Naltrexone. Reprorisk®.Reprotox. 111. 1-2-0002.
MICROMEDEX®. Ref Type: Electronic Citation
49. Hulse GK, O'Neill G, Pereira C, and Brewer C. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal naltrexone exposure. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.* 2001;41:424-8.
50. Hulse GK and O'Neill G. A possible role for implantable naltrexone in the management of the high-risk pregnant heroin user. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.* 2002;42:93-4.
51. Medina JM, Lujan EM, and Rodriguez R. Influence of chronic prenatal and postnatal administration of naltrexone in locomotor activity induced by morphine in mice. *Arch.Med.Res.* 1997;28:61-5.
52. Celerier E, Laulin JP, Corcuff JB, Le Moal M, and Simonnet G. Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: a sensitization process. *J Neurosci.* 2001;21:4074-80.
53. Compton P. Pain tolerance in opioid addicts on and off naltrexone pharmacotherapy: a pilot study. *J Pain Symptom.Manage.* 1998;16:21-8.

54. Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, Olmstead MC, Beninger RJ, and Jhamandas K. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2002;300:588-96.
55. Litvinova SV, Nadezhdin AV, Shul'govskii VV et al. The use of naloxone in small doses in complex therapy of postabstinent heroin syndrome: enkephalinase mechanisms. *Bull.Exp.Biol.Med.* 2001;132:1070-2.
56. MICROMEDEX®. ReVia tablets. Physicians Desk Reference 111. 1-3-0002.
MICROMEDEX®. Ref Type: Electronic Citation
57. Behandling av alkohol- och narkotikaproblem. Behandling av alkohol- och narkotikaproblem. En evidensbaserad kunskapssammenstilling. Stockholm: SBU, 2001.
58. Kirchmayer U, Davoli M, and Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence (Cochrane Review). *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2001;4:CD001333.
59. Heilig M. [Surprising conclusion by the SBU concerning the benefits of naltrexone in the treatment of heroin dependence]. *Lakartidningen* 2002;99:200-4.
60. Greenstein RA, Arndt IC, McLellan AT, O'Brien CP, and Evans B. Naltrexone: a clinical perspective. *J.Clin.Psychiatry* 1984;45:25-8.
61. Judson BA and Goldstein A. Naltrexone treatment of heroin addiction: one-year follow-up. *Drug Alcohol Depend.* 1984;13:357-65.
62. Church SH, Rothenberg JL, Sullivan MA, Bornstein G, and Nunes EV. Concurrent substance use and outcome in combined behavioral and naltrexone therapy for opiate dependence. *Am.J Drug Alcohol Abuse* 2001;27:441-52.

63. Oslin DW, Pettinati HM, Volpicelli JR, Wolf AL, Kampman KM, and O'Brien CP. The effects of naltrexone on alcohol and cocaine use in dually addicted patients. *J Subst.Abuse Treat.* 1999;16:163-7.
64. Schmitz JM, Stotts AL, Rhoades HM, and Grabowski J. Naltrexone and relapse prevention treatment for cocaine-dependent patients. *Addict.Behav.* 2001;26:167-80.
65. Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. Report of the National Research Council Committee on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonists. *Arch.Gen.Psychiatry* 1978;35:335-40.
66. Condelli WS and Dunteman GH. Exposure to methadone programs and heroin use. *Am.J.Drug Alcohol Abuse* 1993;19:65-78.
67. Gerra G, Marcato A, Caccavari R et al. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *J.Subst.Abuse Treat.* 1995;12:35-41.
68. Lerner A, Sigal M, Bacalu A, Shiff R, Burganski I, and Gelkopf M. A naltrexone double blind placebo controlled study in Israel. *Isr.J.Psychiatry Relat Sci.* 1992;29:36-43.
69. Lewis DC, Mayer J, Hersch RG, and Black R. Narcotic antagonist treatment: clinical experience with naltrexone. *Int.J.Addict.* 1978;13:961-73.
70. Rabinowitz J, Cohen H, and Atias S. Outcomes of naltrexone maintenance following ultra rapid opiate detoxification versus intensive inpatient detoxification. *Am.J.Addict.* 2002;11:52-6.
71. Cornish JW, Metzger D, Woody GE et al. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *J.Subst.Abuse Treat.* 1997;14:529-34.

72. Carroll KM, Sinha R, Nich C, Babuscio T, and Rounsaville BJ. Contingency management to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: a randomized clinical trial of reinforcement magnitude. *Exp.Clin.Psychopharmacol.* 2002;10:54-63.
73. Carroll KM, Ball SA, Nich C et al. Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. *Arch.Gen.Psychiatry* 2001;58:755-61.
74. Preston KL, Silverman K, Umbricht A, DeJesus A, Montoya ID, and Schuster CR. Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management. *Drug Alcohol Depend.* 1999;54:127-35.
75. Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, and Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst.Use.Misuse.* 1996;31:177-96.
76. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, and Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N.Engl.J.Med.* 2001;345:1734-9.
77. Rubio G, Ponce G, and Manzanares J. Naltrexone for alcohol dependence. *N Engl J Med* 2002;346:1329-31.
78. Sinclair JD, Alho H, and Shinderman M. Naltrexone for alcohol dependence. *N Engl J Med* 2002;346:1329-31.
79. Srisurapanont M and Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000;CD001867.
80. David S, Lancaster T, and Stead LF. Opioid antagonists for smoking cessation (Cochrane Review). *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2001;3:CD003086.

81. Kim SW. Opioid antagonists in the treatment of impulse-control disorders. *J Clin.Psychiatry* 1998;59:159-64.
82. Atkinson RL. Opioid regulation of food intake and body weight in humans. *Fed.Proc.* 1987;46:178-82.
83. Buzan RD, Thomas M, Dubovsky SL, and Treadway J. The use of opiate antagonists for recurrent self-injurious behavior. *J Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 1995;7:437-44.
84. Liberzon I, Zubieta JK, Fig LM, Phan KL, Koeppe RA, and Taylor SF. mu-Opioid receptors and limbic responses to aversive emotional stimuli. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2002;99:7084-9.
85. Grant JE and Kim SW. An open-label study of naltrexone in the treatment of kleptomania. *J.Clin.Psychiatry* 2002;63:349-56.
86. Tsai LY. Psychopharmacology in autism. *Psychosom.Med.* 1999;61:651-65.
87. Volavka J, Anderson B, and Koz G. Naloxone and naltrexone in mental illness and tardive dyskinesia. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1982;398:97-102.
88. Cameron, A and Gordon, A. Opiate antagonists for acute stroke (Protocol for Cochrane Review). *The Cochrane Library Issue 1.* 2002.
Ref Type: Electronic Citation
89. Abboud TK, Afrasiabi A, Davidson J et al. Prophylactic oral naltrexone with epidural morphine: effect on adverse reactions and ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesthesiology* 1990;72:233-7.

90. Friedman JD and Dello Buono FA. Opioid antagonists in the treatment of opioid-induced constipation and pruritus. *Ann.Pharmacother.* 2001;35:85-91.
91. Metze D, Reimann S, and Luger TA. Effective treatment of pruritus with naltrexone, an orally active opiate antagonist. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1999;885:430-2.
92. Reents SB and Beck CA, Jr. Naloxone and naltrexone. Application in COPD. *Chest* 1988;93:217-9.

7 Stikkordsregister

A

absorpsjon	11
abstinensperioden	23
abstinenssymptomer	21
acetylsalicylsyre	15
affinitet	8
aggresjon	20
agonisteffekt	10
alkoholavhengighet	19
alkoholikere	23
alkoholmisbruk	13
amming	14
analgetisk effekt	10; 12
antiretrovirale	12
autisme	21
avrusing	22
avstøtning	22
avvenning	23

B

belønningssystemet	18
benzodiazepiner	12; 16
blokkering	8
bulimi	20
buprenorfin	8; 15
β-naltrexol	11

C

cannabis	16
clearance	11
cortisol	14
craving	14; 18
cytokrom P450 enzymer	11

D

depotformuleringer	22; 23
depotpreparat	17
depresjon	9; 14; 22

E

effekt mål	16; 17
eksogene agonister	8
endogene agonister	8
endogene opiater	9
endorfinene	8
etterlevelse	16; 17; 23

F

fentanyl	15
forgiftninger	12
fysisk trening	10
førstepassasje metabolisme	11

G

graviditet	14; 15
------------------	--------

H

halveringstid	8; 11
heroin	8; 9
hepatotoksisitet	13
hjerneslag	21
hormonelle endringer	14
hypofyse-binyreaksen	14; 18; 19

I

immunologiske vevsreaksjoner	22
implantat	17; 22
impulskontrollproblemer	23
interaksjoner	12

K

ketamin	15
kleptomani	21
kløe	21
kodein	8
kokain	16; 23
kokainbruk	20
kronisk obstruktiv lungesykdom	21
kvalme	13

L

langtidsvirkende	17
leverenzymmer	22
lungeødem	13

M

mani	21
metadon	16
mikrokapsler	22
misdannelser	15
morfin	8
mortalitet	18
måling av naltrexon i plasma	12

N

naloxon	21
Narcanti	21
narkose	15
nikotin	16; 23
nikotinavhengighet	20
NSAID	15
nyrene	11
nyfødte	15

O

opioid agonister	8
opioidbruk	16
opioider	8
oppregulering	10
overdose	18; 22
overdosedødsfall	14
overvekt	20

P

paracetamol	15
plasmakonsentrasjon	11; 12
psykososial intervensjon	20
psykososiale mål	18

R

rask opioid detoksifisering (ROD)	13
reseptoraffiniteten	8
respirasjonsdepresjon	10
retensjon	16; 17
reversering av naltrexonblokkaden	15
rhabdomyolyse	13; 14

S

salgsnavn	22
schizofreni	21
sedasjon	15; 23
selvskading	20
sensitisering	10
sinnstilstand	9
slapphet	13
smerte	15
smertebehandling	15
smertestillende	13
spilleavhengighet	13; 20; 23
svette	13

T

tardiv dyskinesi	21
testosteron	12; 14
tilbakefall	18
tilbakefallsprofylakse	23
toksisitet	14
transaminaser	13
transaminaser	13; 22

U

urin	11
------------	----

V

ventrikkeltakykardi	13
---------------------------	----

Z

zidovudin	12
-----------------	----