

# FAQ for fastlegen om LDN

■ GUTTORM RAKNES • lege, spesialist i farmakologi,  
forsker II UniHelse, Senter for legevaksmedisin

**Etter et innslag i TV2-programmet «Vårt lille land» i mars i år har interessen for LDN eksplodert. Nevrologer, revmatologer og allmennleger merker stort påtrykk fra pasienter for å få resept, og i sosiale medier uttrykker pasienter sterk frustrasjon over fastlegenes varierende forskrivningspraksis. Enkelte leger vil under ingen omstendighet skrive ut naltrekson på ikke-godkjent indikasjon, mens andre foreslår behandlingen til enkelte pasienter på eget initiativ. Her diskuteres noen sentrale spørsmål rundt fenomenet LDN.**

## Hva er LDN?

LDN er en forkortelse for lavdose-naltrekson. Normal peroral dose av opioidantagonisten naltrekson ved de opprinnelige indikasjonene (alkohol- og opioidavhengighet) er 50 mg, mens LDN defineres som naltreksondoser på lavere enn ti prosent av dette.

Behandlingen har til nå vært mest brukt ved autoimmune sykdommer, særlig multipel sklerose (MS). Interessen for LDN er sterkt økende ved fibromyalgi, ME og andre medisinske uforklarte plager og sykdommer (MUPS). Det er også eksempler på at pasienter med HIV og ulike kreftformer har fått LDN. Listen over tilstander hvor LDN hevdes å ha effekt, er lang og nærmest utømmelig.

Det er ingen entydige doseanbefalinger, men det er mest vanlig å trappe langsomt opp med en kvart tablett (0,75 mg) om gangen inntil ønsket effekt er oppnådd. I LDN-miljøet anbefale ofte at behandlingen må forsøkes i 9–12 måneder før man kan slå fast at det ikke har noen effekt, selv om noen pasienter opplever å bli umiddelbart bedre.

En postulert virkningsmekanisme er at delvis blokkering av opioidreseptorene med lave doser naltrekson gir økt produksjon av endorfiner, som igjen utløser en rekke gunstige immunmodulerende effekter medierte av opioidreseptorer. Selv om det er noen *in-vitro*- og dyrestudier som til en viss grad underbygger hypotesene til LDN-tilhengerne, kan teoriene ikke sies å være allment akseptert. Forskningen springer ut fra et relativt lite fagmiljø, og sentrale forskere har tidligere eid patenter knyttet til LDN.

## Virker LDN?

Svaret på dette er foreløpig usikkert. Så langt domineres informasjonen om LDN av positive erfaringer fra LDN-entusiaster. På Facebook-gruppen «LDN Norge» kan man lese om pasienter med en rekke ulike diagnoser som rapporterer om forbløffende effekt av behandlingen, men også om mange som ikke merker noen forskjell eller opplever forverring etter oppstart. Nasjonalt forskningssenter innen komplementær og alternativ medisin (NAFKAM) har registrert 15 eksepsjonelle sykdomsforløp hos MS-pasienter som har brukt LDN. I henhold til NAFKAMs retningslinjer førte dette til at de nevrologiske forskningsmiljøene i Norge i juni 2012 ble underrettet om sykdomsforløpene og oppfordret til å sette i gang forskning på LDN ved MS (1).

Det er ikke gjort kliniske studier av tilstrekkelig høy kvalitet til å slå fast at LDN er effektivt ved noen tilstand. Enkelte mindre studier av varierende kvalitet antyder effekt på subjektive plager ved ulike tilstander. I en liten, randomisert, blindet placebokontrollert studie hos pasienter med aktiv Crohns sykdom, fant man signifikant bedring etter 12 uker i endoskopiske og histologiske parametere i gruppen som fikk 4,5 mg naltrekson (n=18) sammenlignet med placebo (n=16) (2). Effekten av LDN på livskvalitet ved MS har blitt undersøkt i to placebokontrollerte, dobbeltblindede studier med svært likt design. Konklusjonen fra disse studiene står i direkte motsetning til hverandre (3, 4).

I en fersk overkrysningsstudie ble 31 kvinner med fibromyalgi randomisert til enten 4,5 mg naltrekson eller placebo. Kvinnene som

fikk LDN rapporterte om signifikant forbedring i selvrapportert smerte, stemningsleie og generell tilfredshet sammenlignet med placebo, men det ble ikke sett effekt på søvn eller fatigue (5).

Amerikanske TNI BioTech overtok i 2012 patenter som gjelder LDN, og planlegger nå fase-III-studier som forhåpentligvis vil avklare om LDN har effekt. Direktøren for firmaet har forpliktet seg til å holde prisen for LDN under en amerikansk dollar per dag. Håpet er at antallet brukere blir så stort at det likevel blir penger å tjene.

## Hva mener fagmiljøene om LDN?

I etterkant av TV2-saken har det vært få spesialister som har uttalt seg offentlig. Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose har slått fast at LDN ved MS ikke kan anbefales på grunn av manglende dokumentasjon på effekt, verken på sykdomsutvikling eller symptomer, og advarer mot å stoppe pågående immunmodulerende behandling for å starte med LDN (6).

Statens legemiddelverk verken anbefaler eller fraråder lavdosert naltrekson, og legger i sin informasjon til legene vekt på at legene selv må sette seg inn i dokumentasjonen på bruk av naltrekson ved ikke-godkjente indikasjoner (7).

## Er LDN farlig?

Sannsynligvis ikke. Flere tiårs erfaring med bruk av naltrekson har ikke gitt holdepunkt for at det er alvorlige bivirkninger, verken på kort eller lang sikt. Høye doser er assosiert med stigning i levertransaminaser, og hos pasienter med alvorlig leversykdom er det grunnlag for å være tilbakeholden med naltrekson. Endret søvnmønster med livlige drømmer og mareritt er blant de hyppigste subjektive bivirkningene.

Den største faren er at noen pasienter uten å rådføre seg med lege velger å bråslutte med annen behandling når de starter på LDN. Resultatet kan bli forverring av grunnsykdom eller problematiske seponeringsproblemer hos pasienter som har brukt opioider eller glukokortikoider over lang tid.

Det er liten erfaring med bruk av naltrekson under svangerskap, og leger bør være tilbakeholdne med å forskrive LDN til gravide.



## Interaksjoner?

Siden naltrekson er en opioidantagonist, kan en forvente interaksjoner med legemidler som virker på opioidreseptorer. Selv om antagonismen er langt svakere enn for nalokson (Narcanti) og dosene lave, kan en ikke se bort fra uforutsigbar virkning av opioider ved bruk av LDN. Dersom eventuell effekt av LDN kan tilskrives effekter på opioidreseptorer, vil samtidig bruk av opioider være u hensiktsmessig. En bør også være tilbakeholden med bruk av naltrekson hos pasienter som bruker leverskadelige legemidler.

## Hva koster LDN?

Prisen på 100 naltreksontabletter fra Kragerø tablettproduksjon levert fra apotek lå lenge på rundt 300 kroner. Nå som etterspørselen har økt, har mange apotek tatt seg betydelig mer betalt, helt opp mot 600 kroner. Naltrekson er ikke på blå resept, og det vil heller ikke ligge an til å bli dekket av folketrygden så lenge det dreier seg om behandling utenfor godkjent indikasjon.

Dersom LDN skulle vise seg å virke ved autoimmune tilstander, vil det i mange tilfeller kunne erstatte annen kostbar standardbehandling. Biologiske legemidler kan koste flere hundre tusen kroner per pasient per år, mens prisen på LDN for et år ligger rundt 2000 kroner. Den lave prisen og faren for at dyrere behandling kan bli fortrent, er trolig medvirkende til den manglende forskningen på LDN fra legemiddelindustriens side.

## Hvordan forskrive LDN?

Det enkleste er ordinær magistrell forskrivning på hvit resept som kan ekspederes på vanlig vis i apotek. Kragerø tablettproduksjon leverer 3 mg naltreksontabletter til apotekene. Den plutselige økningen i etterspørsel etter TV2-programmet førte til at produsenten gikk tom for råstoff i løpet av få dager, og ventetiden har lenge vært på flere uker. Trolig vil tilgangen på LDN-preparater bedres, både fordi Kragerø tablettproduksjon får bedret kapasitet og fordi apotek etter hvert vil ta inn preparater fra produsenter i utlandet.

Naltrekson 50 mg ble tidligere markedsført i Norge under varemerket Revia, men ble trukket fra markedet i 2008. Et alternativ til LDN-tabletter er å forskrive normaldose naltreksonpreparater på registreringsfritak. Pasienten må selv løse opp tablettene i vann og administrere ved hjelp av sprøyte. Preparatet Naltrekson Vitaflo (50 mg) har markedsføringstillatelse i Sverige, og resept på dette fra norsk lege vil kunne ekspederes på svenske apoteker.

Fastleger som velger å avvise pasienters ønske om resept på naltrekson bør også være oppmerksom på at det er mulig å skaffe seg naltrekson på annet vis. Det rapporteres om at pasienter bestiller LDN på internett, og det er eksempler på at naltrekson har blitt utlevert uten resept i utlandet.

## Har fastlegen lov til å skrive ut naltrekson?

Ja. Selv om naltrekson bare er godkjent for behandling av opioid- og alkoholavhengighet, kan leger forskrive legemiddelet til behandling av andre tilstander dersom det vurderes som forsvarlig. I praksis betyr dette at legen må avveie potensiell effekt opp mot eventuelle skadevirkninger i det enkelte tilfelle.

Forskrivning utenfor godkjent indikasjon (off-label) er helt vanlig, men mange leger er ikke klar over at dette er noe de gjør til stadighet. Typiske eksempler er bruk av angiotensin-II-antagonister for migrene og astma-preparater for KOLS. Det kan være problematisk dersom en lege motsetter seg enhver forskrivning utenfor indikasjon. For eksempel er flere helt vanlige legemidler formelt sett ikke godkjent for bruk hos barn, og det er anslått at 90 prosent av legemidlene som brukes ved sjeldne sykdommer forskrives utenfor godkjent indikasjon (8). Årsaken er ofte at det ikke er lønnsomt for produsenten å få utvidet indikasjonsområdet. Ved off-labelforskrivning påtar legen seg en større del av ansvaret, siden verken produsent eller legemiddeldmyndighet har noe formelt ansvar. Pasienten bør informeres om at annen bruk av naltrekson enn ved avhengighetstilstander ikke er godkjent av myndighetene.

Etter et innslag i TV2-programmet «Vårt lille land» har interessen for LDN økt merkbart og pasienter gir på sosiale medier uttrykk for frustrasjon over legenes varierende forskrivningspraksis.

## LDN – vår tids askeavkok?

Skal en tro tilhengere, er LDN effektivt mot nærmest hva som helst, nesten gratis og uten bivirkninger. Mye av informasjonen er ukritisk og ubalansert, og euforien og entusiasmen i etterkant av TV2s innslag gir grunnlag for «placebofest».

Likevel er det prematurt å avskrive LDN fullstendig. Det lille som finnes av evidens så langt gir grunnlag for videre forskning. I de siste månedene har tusenvis av norske pasienter startet opp med lavdose-naltrekson. I realiteten er dette et gigantisk naturlig eksperiment som kan gi nyttig kunnskap. Inntil nærmere konklusjon foreligger må den enkelte lege fremdeles selv vurdere om det er grunnlag for å etterkomme pasientenes ønske om resept på naltrekson.

## REFERANSER

1. Fønnebø V, Drageset B. Orientering om registrerte MS-forløp knyttet til LDN. <http://uit.no/Content/305616/F%C3%B8lgebrev%20til%20orientering%20fra%20RESF%20om%20LDN%20.pdf>
2. Smith JP, Bingaman SI 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 (7): 2088–97.
3. Cree BA, Kornyejeva E, Goodin DS. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 145–50.
4. 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.
5. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. 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.
6. Kjell-Morten Myhr. Lavdose naltrekson (LDN) ved multipel sklerose (MS). <http://haukeland.no/omoss/avdelinger/ms/nyheter/Documents/Lavdose%20naltrekson%20%28LDN%29%20ved%20multipel%20sklerose%20%28MS%29%20%20%20Oppsummering%20av%20dokumentasjon%20og%20anbefaling.pdf>.
7. Statens legemiddelverk. Lavdose naltrekson – hva vet vi. <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Andre/Sider/Lavdose-naltrekson-%E2%80%93-hva-vet-vi.aspx>.
8. Hampton T. Experts weigh in on promotion, prescription of off-label drugs. *JAMA* 2007; 297: 683–4.

Guttorm.Raknes@Uni.no