



Niedrig dosiertes Naltrexon wird vom Apotheker individuell hergestellt – entweder in Kapselform oder als Tropflösung.

© amphotora / Getty Images / iStock

Niedrig dosiertes Naltrexon zur Behandlung der Fibromyalgie

Vom Paradoxon eines Opioidantagonisten in der Schmerztherapie

Michael A. Überall, Silvia Maurer

Immer öfter ist von den positiven Effekten einer Behandlung mit niedrig dosiertem Naltrexon bei Menschen mit Fibromyalgie die Rede. Eine Verordnung ist aber nur außerhalb der Zulassung möglich, auch Leitlinienempfehlungen existieren nicht. Was ist die Rationale hinter der Anwendung und worauf sollte man bei der Verordnung achten?

Obwohl die Fibromyalgie zu den häufigen chronischen Schmerzsyndromen zählt, ist sie noch immer ein medizinisches Mysterium. So sind die Ursachen, die dem klinischen Beschwerdebild zugrundeliegen, bis heute kaum verstanden. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die medikamentöse Behandlung der Fibromyalgie im praktischen Alltag eine Herausforderung ist: Problematisch ist nicht nur der wissen-

schaftlich einwandfreie Nachweis einer reproduzierbaren Wirkung, sondern im internationalen Vergleich auch die unterschiedlichen Ansichten zur Bedeutung der in klinischen Studien nachgewiesenen Wirksamkeit und Verträglichkeit medikamentöser Behandlungsoptionen.

Keine Zulassungen in Deutschland

Für die Behandlung der Fibromyalgie sind in Deutschland keinerlei Arznei-

mittel zugelassen. Grund ist, dass in klinischen Studien eine unzureichende schmerzlindernde Wirkung gegenüber Placebo beobachtet wurde. Anders in den USA sowie einigen anderen Staaten: Dort sind die Wirkstoffe Duloxetine, Pregabalin und Milnacipran zur Behandlung der Fibromyalgie zugelassen – Substanzen, die zwar auch in Deutschland verfügbar, jedoch für andere Indikationen zugelassen sind.

Trotz der fehlenden formalen Zulassung werden diese Wirkstoffe – zusammen mit weiteren Substanzklassen, darunter trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Opioidanalgetika – auch in Europa von verschiedenen Fachgesellschaften off-label für die medikamentöse



Behandlung von Patienten mit Fibromyalgie empfohlen.

Therapien überschaubar wirksam

US-amerikanische Umfragen unter Personen mit Fibromyalgie zur Empfehlungshäufigkeit und Wirksamkeit der pharmakologischen Behandlungsoptionen bei Fibromyalgie belegen eine starke Diskrepanz zwischen der Sicht der Betroffenen und den Leitlinienempfehlungen. So bewerteten viele Betroffene die Wirksamkeit der von Fachgesellschaften prominent empfohlenen und zugelassenen Therapien als schlecht oder unzureichend. Hingegen wurden komplementärmedizinische und andere (in Leitlinien nicht empfohlene) pharmakologische Behandlungsverfahren als sehr viel günstiger eingestuft, vor allem was das Nutzen-Risiko-Verhältnis betraf.

Unter den selten empfohlenen Therapieoptionen benannten die befragten Patienten niedrig dosiertes („low dose“) Naltrexon (LDN) als die insgesamt wirksamste Option um die Symptome einer Fibromyalgie effektiv zu lindern. Zwar handelt es sich bei Naltrexon um einen in der Medizin bekannten und auch in Deutschland für andere Indikationen zugelassenen und daher verfügbaren Arzneistoff – vor allem in der erwähnten „niedrigen“ Dosierung spielt er aber in der medizinischen Schmerztherapie bislang keine nennenswerte Rolle.

Hintergründe zu Naltrexon

Naltrexon ist ein 1963 synthetisierter Opioidantagonist, der in Deutschland zur Behandlung von Opioidabhängigkeit und Alkoholkonsumstörungen zugelassen ist. Off label wird er außerdem als Monotherapie für die Behandlung von cholestatischem Juckreiz bei Erwachsenen eingesetzt sowie in Kombination mit Bupropion bei Adipositas.

Seine Wirkung entfaltet Naltrexon beziehungsweise sein aktives Abbauprodukt 6- β -Naltrexol über die Blockierung verschiedener Opioidrezeptoren, also der Bindungsstellen des Nervensystems, an denen normalerweise Opioidanalgetika ihre Wirkung entfalten. Auf diese Weise unterbindet Naltrexon nicht nur die Wirkung exogen zugeführter Opioidanalgetika (etwa im Rahmen einer Schmerztherapie), sondern auch die

der endogen freigesetzten Endorphine, die ebenfalls an Opioidrezeptoren binden – was auf den ersten Blick ein Widerspruch zu sein scheint, ist der Wirkstoff doch zur Schmerzlinderung empfohlen.

Zusätzliche Wirkungen soll Naltrexon über seine dämpfenden Effekte auf das dopaminerge System und die konsekutive Aktivitätsminderung mesolimbischer Strukturen entfalten. Auch wurde eine Bindung an den auf Gliazellen exprimierten Toll-Like-Rezeptor 4 beschrieben, dessen Aktivierung zu einer verminderten neuronalen Freisetzung proinflammatorischer Zytokine führt, darunter Interleukin-6 und der Tumornekrosefaktor.

Warum eine Niedrigdosistherapie?

Für den Opiat- und Alkoholentzug oder sonstige Off-Label-Anwendungen kommt Naltrexon in Dosierungen zum Einsatz, die zwischen 50 und 150 mg pro Tag liegen. Für die beschriebene Niedrigdosistherapie bei Fibromyalgie wird lediglich ein Hundertstel der sonst üblichen Dosierung verabreicht, was 0,5 bis 4,5/6,0 mg pro Tag entspricht; in Einzelfällen sind Dosierungen bis zu 16 mg pro Tag beschrieben.

Durch diesen pharmakologischen „Kunstgriff“ wird die Wirkdauer von Naltrexon an den Opioidrezeptoren verkürzt. Man geht davon aus, dass durch LDN nicht nur die Empfindlichkeit der Rezeptoren steigt, sondern auch die endogene Produktion von Endorphinen, also der opioidähnlich wirkenden, körpereigenen Botenstoffe. Diese können nach Nachlassen der Bindung von Naltrexon an die Opioidrezeptoren binden. Dadurch soll niedrigdosiertes Naltrexon eine positive Wirkung auf Schmerz, Müdigkeit, Abgeschlagenheit sowie das Immunsystem entfalten.

Indikationsgebiete

Aufgrund der beschriebenen Wirkmechanismen ist es nicht verwunderlich, dass die Anwendung von LDN in der Medizin nicht nur zur Linderung der Beschwerden bei der Fibromyalgie attraktiv erscheint. Ebenfalls off label wird es in der symptomatischen Behandlung des Chronic-Fatigue-Syndroms, der myalgischen Enzephalomyelitis und dem

Post- sowie Long-COVID-19-Syndrom eingesetzt.

Verordnung

Da LDN in Deutschland weder eine formale Zulassung hat noch zulasten der gesetzlichen Krankenkassen abgerechnet werden kann, muss es auf Privat Rezept verordnet werden (**Abb. 1**).

Anschließend wird LDN, entsprechend den Angaben auf dem Rezept, vom Apotheker in Form einer Rezeptur individuell hergestellt (unter Beachtung der Rezepturhinweise des Deutschen Arzneimittelkodex und des neuen Rezepturformulariums). Wegen der vereinfachten Dosisanpassung sollte eine wässrige Tropflösung bevorzugt werden (zum Beispiel Naltrexonhydrochlorid-Lösung 1,5mg/ml, keine Suspension!). Alternativ ist die Herstellung von Kapseln möglich.

Kostenübernahme

LDN ist in Deutschland für die Anwendung bei Schmerzen, etwa im Rahmen einer Fibromyalgie, nicht zugelassen. Die Anwendung erfolgt demnach off label. Die mit der Verordnung des Wirkstoffes verbundenen Kosten werden daher vorerst nicht von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen und müssen oft von den Betroffenen selbst getragen werden. Wie bei allen Off-Label-Anwendungen besteht aber die Möglichkeit, dass die zuständige Krankenversicherung die Kosten nach einem Einzelfallantrag übernimmt. Ein entsprechender Antrag sollte von den Betroffenen selbst (und unter Beifügung einer ärztlichen Begründung) schriftlich bei der Krankenversicherung gestellt werden. Erfahrungsgemäß ist die Zahl der positiv beschiedenen Anträge gering, sodass den Betroffenen in vielen Fällen nichts anderes übrig bleibt, als die Therapiekosten selbst zu tragen. Da aber die benötigte Tagesdosis gering ist, sind auch die Kosten meist überschaubar – können aber je nach Rezeptur, Apotheke und Bundesland beträchtlich variieren, da der Apotheker das Arzneimittel nach Anweisung des behandelnden Arztes selbst herstellen muss.

Betroffene müssen daher im ärztlichen Gespräch nicht nur ausführlich aufgeklärt werden, sondern sollten auch

AOK Halle		Bezugsdatum	Apotheken-Nummer	
Name, Vorname des Versicherten		Gesamt-Brutto		
Max Mustermann		Geburtsdatum		
Lange Straße 37		20.03.1962		
06110 Halle		Arzneimittel-/Hilfsmittel-/Heilmittel-Nr.		
6354785		Faktor		
1234567890		Taxe		
123456789		Arzneimittel-/Hilfsmittel-/Heilmittel-Nr.		
234567890		Faktor		
21.03.2023		Taxe		
Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)				
Naltrexonhydrochloridlösung 1,5mg/ml (Low Dose Naltrexon)				
Gesamtmenge: 100 ml				
Einnahme: 0-0-1,5 mg (zu Beginn der Therapie)				
Unterschrift des Arztes				

Abb. 1: Da niedrig dosiertes Naltrexon in Deutschland nicht zulasten der gesetzlichen Krankenkassen abgerechnet werden kann, muss es auf Privatrezept verordnet werden.

ihr Einverständnis mit dieser besonderen Form der Therapie schriftlich hinterlegen – wie es bei allen Medikamenten außerhalb der zugelassenen Indikation notwendig ist.

Anwendung

Um einen akuten Opioidentzug zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Naltrexon frühestens sieben bis zehn Tage nach Beendigung einer Opioidtherapie begonnen werden. Bei Verwendung von Opioiden mit einer längeren oder unkalkulierbaren Halbwertszeit kann dieses Zeitfenster aber auch größer sein. Im Vergleich zu den üblicherweise in der Schmerztherapie genutzten Opioidanalgetika bindet Naltrexon mit einer vielfach höheren Affinität an Opioidrezeptoren, wo es die meisten Opiode verdrängt – unabhängig davon, wie hoch diese dosiert wurden.

Unter Umständen empfiehlt sich vor Beginn der LDN-Therapie ein so genannter Naloxon-Test, bei dem festgestellt wird, ob noch Opiode in der Blut-zirkulation vorhanden sind. Dazu wird eine Testdosis Naloxon verabreicht, bei dem es sich ebenfalls um einen Opioidantagonisten handelt, der jedoch nur sehr kurz wirksam ist. Anschließend werden die Patienten auf die Entwicklung typischer Opioid-Entzugssymptome überwacht. Ob dieser Test sinnvoll

ist, hängt von individuellen Umständen ab und muss im Einzelfall entschieden werden. Bei einer ausreichend lange zurückliegenden Opioidanwendung kann aber meist von einem Naloxontest abgesehen werden.

Vor Beginn der Therapie mit LDN sollte außerdem die Einnahme von Immunsuppressiva und Immunstimulanzien beendet werden. Auch während der Therapie sollten diese Substanzen vorerst nicht eingenommen werden, da die LDN-bedingte Steigerung des Endorphinspiegels das Immunsystem beeinflussen kann. Zudem kann es im Einzelfall schwierig werden, die Ursachen konsekutiver Immunreaktionen so weit einzugrenzen, dass ihnen therapeutisch sinnvoll begegnet werden kann.

Dosierung

Die Einnahme von LDN erfolgt in der Regel einmal täglich abends. Dabei empfiehlt es sich, mit einer niedrigen Dosis zu beginnen und dann schrittweise (zum Beispiel alle 1–2 Wochen) in Abhängigkeit vom Befinden des Patienten zu steigern. Im Gegensatz zu anderen Therapeutika ist es bei LDN eben nicht notwendig, bestimmte (hohe) Dosierungen zu erreichen. Die ausgeführten pharmakologischen Besonderheiten von LDN haben zur Folge, dass viele Betroffene bereits bei sehr niedrigen Dosierun-

gen deutliche Beschwerdebesserungen beobachten. Eine Erhöhung der abendlichen Dosis ist daher oft nicht mehr nötig. Die in den wenigen klinischen Studien zu dieser Behandlungsform als wirksam identifizierten Dosierungen liegen zwischen 1,5 und 4,5 mg einmalig abends gegeben. Höhere Dosierungen gingen mit keiner weiteren Verbesserung einher.

Anwendungsdauer

Die Dauer der Behandlung mit Naltrexon sollte in Absprache mit dem Patienten festgelegt werden. Naturgemäß hängt die Anwendungsdauer auch von der erzielten Wirkung und der Verträglichkeit ab. In den zugelassenen Indikationen soll Naltrexon üblicherweise über einen Zeitraum von drei Monaten eingenommen werden, in bestimmten Fällen kann jedoch eine längere Behandlungsdauer vorteilhaft sein.

Empfehlungen für die Anwendungsdauer bei Fibromyalgie lassen sich aus diesen Vorgaben nur bedingt ableiten. Allerdings erscheint es sinnvoll, nach einer schrittweisen Dositration und dem Erreichen einer Zufriedenstellen der Wirkung, die Gabe von LDN auch bei Patienten mit einer Fibromyalgie zumindest für drei bis sechs Monate fortzuführen, bevor ein erster Auslassversuch erwogen wird. Ein solcher Auslassversuch kann im Einzelfall sinnvoll sein, um zu prüfen, ob sich die physiologische Homöostase des körpereigenen Endorphinsystems und die Reaktivität der Endorphinrezeptoren wieder eingestellt haben. Aus den bisherigen klinischen Erfahrungen ergeben sich keine Hinweise auf einen Wirkverlust, sollte die Behandlung infolge einer Therapiebeendigung und einer neuerlichen Symptomverschlechterung erneut begonnen werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Wie bei allen für diese Altersgruppe nicht spezifisch zugelassenen und damit nicht ausreichend evaluierten Therapien sollte auch Naltrexon bei Kindern und Jugendlichen mit einer Fibromyalgie nicht „einfach so“ angewendet werden. Das hat einerseits damit zu tun, dass die Wirkung des Endorphinsystems auf die



Reifung kindlicher Organfunktionen bislang nur bedingt verstanden ist. Ein weiterer Grund ist, dass die Fibromyalgie in dieser Altersgruppe eine eher seltene Diagnose ist. Wenngleich heute klar ist, dass eine Erstmanifestation der Fibromyalgie bereits im Jugendalter möglich ist, genügt dies nicht als Behandlungsbegründung für den Einsatz einer Off-Label-Therapie in dieser Altersgruppe.

Sicherheit und Verträglichkeit im Niedrigdosisbereich

Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass die Therapie mit niedrig dosiertem Naltrexon eine sichere und nebenwirkungsarme Behandlungsoption ist. Alle verfügbaren Berichte zu anwendungsbezogenen Nebenwirkungen beziehen sich auf die für die zugelassenen Indikationen üblichen Standarddosierungen oder sogar Hochdosisanwendungen. In Anbetracht dessen, dass die Dosierung bei Fibromyalgie deutlich niedriger ist, sollte das Nebenwirkungsrisiko im klinischen Alltag gering zu sein – vorausgesetzt, das Zeitfenster zu einer vergangenen Opioidtherapie ist ausreichend groß. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die Niedrigdosistherapie mit Naltrexon in klinischen Studien bislang nicht standardisiert und an ausreichend großen Fallzahlen evaluiert wurde.

Die im Niedrigdosisbereich bislang dokumentierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen betrafen fast ausschließlich den Magen-Darm-Bereich, waren meist von geringer Intensität, erforderten keine spezifischen Gegenmaßnahmen und bildeten sich unter der Therapie oder gegebenenfalls nach einer Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung binnen kurzer Zeit vollständig zurück. Aufgrund der spezifischen Rolle des Endorphinsystems bei der gastrointestinalen Regulation kann auch bei Einnahme von niedrig dosiertem Naltrexon nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, dass es – auch ohne vorherige Opioidbehandlung – in Einzelfällen zu vorübergehenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen kann. Dauern diese Beschwerden (trotz Dosisreduktion) an oder stehen sie in keinem Verhältnis zu den mit der LDN-Einnah-

me verbundenen positiven Effekten, sollte die Behandlung beendet werden.

Die nachfolgenden Erläuterungen zu den Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten von Naltrexon im zugelassenen Hochdosisbereich sind somit für die Anwendung im Niedrigdosisbereich kaum relevant, sollen aber der Vollständigkeit halber ergänzt werden.

Sicherheit und Verträglichkeit im Normal- und Hochdosisbereich

In den für die zugelassenen Indikationen üblichen Dosierungen hat Naltrexon nur eine geringe oder keine psychoaktive Wirkung, wie klinische Studien an gesunden Probanden zeigten. Das ist insofern bemerkenswert, als dass das Endorphinsystem für eine normale hedonische Funktion wichtig ist und Endorphine in der Funktionalität des „Belohnungssystems“ eine zentrale Rolle spielen. Deshalb wurde angenommen, dass Naltrexon anhedonische oder dysphorische Effekte hat. Obwohl einige ältere Studien darauf hindeuten, dass Patienten mit einer Opiatabhängigkeit in der Vorgeschichte ein gewisses (statistisch nicht näher zu bezeichnendes) Risiko für dysphorische Effekte bei Einnahme von Naltrexon zeigen, sind die verfügbaren Daten zu Ausmaß und Schweregrad uneinheitlich. In den meisten großen klinischen Studien mit ehemals opioidabhängigen Patienten wurde unter normal bis hoch dosiertem Naltrexon sogar eine Verbesserung der Stimmung im Verlauf der Behandlung nachgewiesen. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die Anwendung von Naltrexon auch im Niedrigdosisbereich sicher und vorteilhaft ist.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Naltrexon im normalen Dosisbereich berichtet werden, sind Magen-Darm-Beschwerden, wie Durchfall und Bauchkrämpfe. Diese Symptome entsprechen denen eines Opioidentzugs. Klinisch relevant können die Beschwerden vor allem dann werden, wenn die Patienten zum Zeitpunkt der Naltrexontherapie noch eine wirksame Plasmakonzentration von Opioiden aufweisen.

Wenn Naltrexon in höheren als den empfohlenen Dosen verabreicht wird, kann es in Einzelfällen zu Leberschäden kommen. Von der US-amerikanischen

Arzneimittelzulassungsbehörde wurde für diese seltene Nebenwirkung daher ein Warnhinweis ausgesprochen. Auch führen einige Ärzte vor der Verabreichung von Naltrexon sowie danach in regelmäßigen Abständen Leberfunktionstests durch. Bedenken hinsichtlich einer Lebertoxizität ergaben sich ursprünglich aus einer Studie mit nicht süchtigen, fettleibigen Patienten, die 300 mg Naltrexon erhielten. Nachfolgende Studien haben aber weder bei anderen Patientengruppen noch bei den üblicherweise empfohlenen normalen Dosierungen zwischen 50 und 150 mg pro Tag Hinweise eine relevante Lebertoxizität gefunden.

Zusammenfassung

Angesichts der überschaubaren Wirksamkeit der in anderen Ländern zugelassenen oder in Deutschland für die Off-Label-Therapie bedingt empfohlenen Arzneimittel, erscheint LDN als eine rationale und gut verträgliche Therapieoption bei Fibromyalgie. Das gilt vor allem mit Blick auf die mitunter beträchtlichen Nebenwirkungen der zugelassenen Alternativen. Die im Vergleich zu anderen Einsatzgebieten des Naltrexons erniedrigte Dosierung ist insofern vorteilhaft, als dass davon ausgegangen werden kann, dass eine Off-Label-Therapie nicht von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen begleitet wird. Die Therapiekosten liegen in der Regel deutlich niedriger als angenommen. Dennoch dürfte die Schwelle zum Einsatz von LDN noch immer hoch sein, was unter anderem auf die Notwendigkeit der Antragstellung sowie das erfahrungsgemäß restriktive Verhalten der gesetzlichen und privaten Krankenkassenversicherungen in Bezug auf die Abrechnungsfähigkeit zurückzuführen ist.

Literatur bei den Verfassern

PD Dr. med. Michael A. Überall
IFNAP / DGS-Exzellenzzentrum für
Versorgungsforschung
Nürnberg

Dr. med. Silvia Maurer
Regionales DGS-Schmerzzentrum
Bad Bergzabern