

LOW-DOSE-NALTREXON BEI FIBROMYALGIE?

Eine Patientin mit einem Fibromyalgie-Syndrom hat mir von sehr positiven Effekten einer Low-Dose-Naltrexon-Einnahme (bei ihr 1,5 mg täglich) berichtet. Sie sei deutlich leistungsfähiger, könne sich besser konzentrieren und würde besser schlafen. Das Mittel scheint gerade en vogue zu sein. Gibt es valide Daten zu dem Medikament, das, soweit ich weiß, in dieser Dosis und in dieser Indikation in Deutschland gar nicht zugelassen ist?

Dr. med. A. JUCHE (Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie, externes Mitglied der a-t-Redaktion)

16816 Neuruppin

Interessenkonflikt: *keiner*

Naltrexon (NALTREXON-HCL NEURAXPHARM u.a.) ist ein Opioidantagonist, der in Deutschland bei Opioid- und Alkoholabhängigkeit in einer peroralen Tagesdosis von 25 mg bis 150 mg bzw. 50 mg zugelassen ist.¹ 2009 erschien eine einfachblinde (nichtrandomisierte) Pilotstudie mit zehn an Fibromyalgie erkrankten Frauen, die jeweils nach zweiwöchiger Plazeboanwendung acht Wochen lang niedrigdosiertes Naltrexon (4,5 mg/Tag) einnehmen und darunter eine mehr als 30%ige relative Reduktion ihrer Symptomatik beschreiben.² Diskutiert wird, dass die niedrige Dosis anders als die Standarddosis immunmodulierend wirken und über eine Feed-back-vermittelte gesteigerte Expression von Opioidrezeptoren und Produktion endogener Opioide eine Schmerzreduktion durch das körpereigene Endorphinsystem hervorrufen könnte.³⁻⁵

Inzwischen liegen unseres Wissens **fünf kleine randomisierte kontrollierte Studien** zu Low-dose-Naltrexon bei Fibromyalgie vor.^{5-9*} Eine davon mit 74 Patienten⁷ ist seit 2013 lediglich als Abstract publiziert und daher nicht beurteilbar. Eine zweite mit 92 Frauen, in der im faktoriellen Design (siehe Glossar [a-t 2008; 39: 119](#)) zusätzlich die transkranielle Gleichstromstimulation geprüft wird, vergleicht nicht die Gruppen untereinander, sondern lediglich die Veränderung gegenüber Baseline innerhalb der einzelnen Gruppen, wobei sich im primären Endpunkt auch in der Gruppe mit Plazebo plus Scheinstimulation ein signifikanter Effekt zeigt.⁸ Die Arbeitsgruppe der Pilotstudie² hat 2013 eine randomisierte Cross-over-Studie mit 31 Frauen vorgelegt, in der sich unter täglich 4,5 mg Naltrexon in zwölf Wochen eine signifikant stärkere Schmerzreduktion als unter Plazebo ergibt.⁶ Dass die Studie ausreichend gepowert war, ist zu bezweifeln. Eine Fallzahlplanung fehlt. Die Autoren stufen die Evidenz zu Recht als vorläufig ein.⁶ Die 2024 publizierte dänische FINAL-Studie, die bislang größte und qualitativ beste Studie zur Frage mit 99 an Fibromyalgie erkrankten Frauen, findet unter Einnahme von täglich 6 mg Naltrexon in zwölf Wochen keine signifikanten Effekte. Die auf einer numerischen Skala (0-10 Punkte) erfasste Schmerzintensität (primärer Endpunkt) geht im Mittel von initial 6,3 Punkten unter Verum um 1,3 und unter Plazebo um 0,9 Punkte zurück (Differenz -0,34; 95% Konfidenzintervall -0,95 bis +0,27; $p = 0,27$). In Responderanalysen schneidet Naltrexon zwar jeweils besser ab (Reduktion um 30%: 41% vs. 26%, um 50%: 24% vs. 14%). Signifikant sind die Unterschiede jedoch nicht. Unter den zahlreichen sekundären Endpunkten zeigt sich lediglich bei einem (Gedächtnisprobleme) eine nominelle Signifikanz, die sich aber nach Adjustierung für multiples Testen verliert.⁵ Eine zweite dänische Studie mit 58 Patienten, jedoch von einer anderen Arbeitsgruppe, fällt ebenfalls negativ aus.⁹

* Bei einer sechsten handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie für eine der anderen fünf Untersuchungen (der FINAL-Studie⁵).¹⁰

Als sehr häufige ($\geq 10\%$) **unerwünschte Ereignisse** unter niedrigdosiertem Naltrexon, die in mindestens einer der Studien deutlich häufiger vorkommen als unter Plazebo, werden Kopfschmerzen,^{6,7} Schwindel,^{5,9} lebhafte Träume,⁵⁻⁷ Albträume,⁶ Schlafstörungen,⁶ Müdigkeit,⁹ Übelkeit,^{6,9} Durchfall,⁵ Obstipation,⁵ Mundtrockenheit,⁶ Appetitsteigerung⁵ und Hitzewallungen⁵ genannt. Patienten unter bzw. nach erst kürzlich beendeter Opioidbehandlung, bei denen Naltrexon ein schweres Entzugssyndrom auslösen kann,¹ waren von den Studien zudem ausgeschlossen.⁵⁻¹⁰ Daten zur Langzeitsicherheit fehlen.

Naltrexon ist weder für die Indikation Fibromyalgie noch in der niedrigen Dosis zugelassen. Trotz der unzureichenden Wirksamkeitsbelege und der fehlenden Langzeitdaten zur Sicherheit propagieren Schmerztherapeuten in Deutschland die **Off-label-Therapie** mit Low-dose-Naltrexon bei Fibromyalgie, mit detaillierten Hinweisen zur Ausstellung entsprechender Privatrezepte sowie Tipps für die Kostenübernahme durch Krankenkassen.¹¹

Eine überzeugend wirksame **medikamentöse Therapie der Fibromyalgie**, ein Syndrom mit generalisierten Schmerzen, aber auch anderen Beschwerden wie Schlafstörungen und Müdigkeit,¹² existiert nicht. In den **USA** sind die Antidepressiva Duloxetin (CYMBALTA, Generika) und Milnacipran (MILNANEURAX u.a.) sowie das Gabapentinoid Pregabalin (LYRICA, Generika) für die Indikation zwar zugelassen. Die Ansprechraten sind aber gering, mit häufigem Absetzen wegen unerwünschter Effekte.⁵ Die **europäische Arzneimittelagentur EMA** hat allen drei Mitteln wegen negativer Nutzen-Schaden-Bilanz die Zulassung bei Fibromyalgie verwehrt.¹³⁻¹⁵ Die europäische Allianz rheumatologischer Gesellschaften EULAR gibt in ihrer **Leitlinie** nichtmedikamentösen Maßnahmen, darunter Patientenschulung, körperliches Training und Verhaltenstherapie, den Vorzug. Arzneimittel wie Duloxetin werden nur mit schwachem Empfehlungsgrad angeraten.¹⁶ **Die therapeutischen Optionen bei Fibromyalgie sind derzeit häufig wenig befriedigend. Die weitere Forschung zu niedrigdosiertem Naltrexon in dieser Indikation scheint uns vertretbar. Für die Anwendung in der Praxis fehlt unseres Erachtens jedoch eine hinreichende Datenbasis, –Red.**

(R = randomisierte Studie)

- 1 Neuraxpharm: Fachinformation NALTREXON-HCL NEURAXPHARM, Stand Okt. 2015
- 2 YOUNGER, J., MACKEY, S.: Pain Med. 2009; **10**: 663-72
- 3 TOLJAN, K., VROOMAN, B.: Med. Sci. (Basel) 2018; **6**: 82 (18 Seiten)
- 4 DARA, P. et al.: Biomedicines 2023; **11**: 1620 (12 Seiten)
- R 5 DUE BRUUN, K. et al.: Lancet Rheumatol. 2024; **6**: e31-9
- R 6 YOUNGER, J. et al.: Arthritis Rheum. 2013; **65**: 529-38
- R 7 ABOU-RAYA, S. et al.: Ann. Rheum. Dis. 2013; **72** (Suppl. 3, Abstract)
- R 8 HENDGES de PAULA, T.M. et al.: Braz. J. Anesthesiol. 2023; **73**: 409-17
- R 9 BESTED, K. et al.: Pain Rep. 2023; **8**: e1080 (10 Seiten)
- R 10 BRUUN-PLESNER, K. et al.: Pain Med. 2020; **21**: 2253-61
- 11 ÜBERALL, M.A., MAURER, S.: Schmerzmedizin 2023; **39**: 46-9
- 12 KRASSELT, M. et al.: DMW 2023; **148**: 1467-72
- 13 EMA: Questions and answers, 23. Okt. 2008; <https://a-turl.de/jgc>
- 14 EMA: Questions and answers, 23. Juli 2009; <https://a-turl.de/f9b>
- 15 EMA: Questions and answers, 19. Nov. 2009; <https://a-turl.de/2dm3>
- 16 MACFARLANE, G.J. et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; **76**: 318-28

Autor: angegebene Leser bzw. [Redaktion arznei-telegramm](#) - [Wer wir sind und wie wir arbeiten](#)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung des arznei-telegramm® gestattet.
