

# Bruk av naltrekson i lave doser utenfor godkjent bruksområde

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 8-2015

Systematisk oversikt



 kunnskapssenteret

I Norge er naltrekson godkjent som støttebehandling ved abstinens i behandling av alkoholavhengighet. Anbefalt dose er 50 mg. Naltrekson i mye lavere doser enn 50 mg blir imidlertid brukt i behandling av en rekke sykdommer, som multippel sklerose (MS), Crohns sykdom, fibromyalgi, kreft, inflammatorisk tarmsykdom, kronisk utmattelsessyndrom og amyotrofisk lateralsklerose. Doser fra 3-5 mg per dag har ofte betegnelsen lavdose naltrekson. Denne bruken er utenfor godkjent bruksområde. Hensikten med denne rapporten er å undersøke om det foreligger dokumentert effekt av bruk av naltrekson i lave doser.

- Vi har oppsummert data fra en systematisk oversikt og flere randomiserte kontrollerte og prospektive kontrollerte studier for å undersøke sykdomsforløp, funksjon i dagliglivet og bivirkninger hos personer som bruker naltrekson i lave doser.
- Vi identifiserte studier for personer med:
  - Crohns sykdom (en systematisk oversikt med to studier)
  - multippel sklerose (to studier)
  - fibromyalgi (to studier)
  - kreft (en studie)
  - hiv (en studie)
  - ulike smertetilstander (tre stu-

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Rapport: ISBN 978-82-8121-952-6 ISSN 1890-1298

nr 8-2015



kunnskapssenteret

dier) • opioidavhengighet (seks studier). Felles for studiene var at de var små, av kort varighet eller hadde andre metodologiske begrensninger. Vi vurderte dokumentasjonen til å ha svært lav kvalitet. Det gjør at vi ikke kan konkludere om bruk av naltrekson i lave doser er effektivt eller sikkert.

<b>Tittel</b>	Bruk av naltrekson i lave doser utenfor godkjent bruksområde
<b>English title</b>	The use of naltrexone in low doses beyond the approved indication
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	Magne Nylenna, direktør
<b>Forfattere</b>	Ringerike, Tove, prosjektleder, <i>seniorforsker, Kunnskapssenteret</i> Pike, Eva, <i>seniorforsker, Kunnskapssenteret</i> Nevjar, Janicke, <i>seniorrådgiver, Kunnskapssenteret</i> Klemp, Marianne, <i>forskningsleder, Kunnskapssenteret</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-952-6
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapport</b>	Nr 8 – 2015
<b>Prosjektnummer</b>	791
<b>Publikasjonstype</b>	Systematisk oversikt
<b>Antall sider</b>	51 (89 inklusiv vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	MS-forbundet
<b>Emneord(MeSH)</b>	Naltrexone, systematic review, LDN, low dose naltrexone, lavdose naltrekson
<b>Sitering</b>	Ringerike T, Pike E, Nevjar J, Klemp M. Bruk av naltrekson i lave doser utenfor godkjent bruksområde. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 8–2015. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2015.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helse- direktoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke alle som har bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, april 2015

# Hovedfunn

I Norge er naltrekson godkjent som støttebehandling ved abstinens i behandling av alkoholavhengighet. Anbefalt dose er 50 mg. Naltrekson i mye lavere doser enn 50 mg blir imidlertid brukt i behandling av en rekke sykdommer, som multippel sklerose (MS), Crohns sykdom, fibromyalgi, kreft, inflammatorisk tarmsykdom, kronisk utmattelses-syndrom og amyotrofisk lateralsklerose. Doser fra 3-5 mg per dag har ofte betegnelsen lavdose naltrekson. Denne bruken er utenfor godkjent bruksområde. Hensikten med denne rapporten er å undersøke om det foreligger dokumentert effekt av bruk av naltrekson i lave doser.

Vi har oppsummert data fra en systematisk oversikt og flere randomiserte kontrollerte og prospektive kontrollerte studier for å undersøke sykdomsforløp, funksjon i dagliglivet og bivirkninger hos personer som bruker naltrekson i lave doser.

Vi identifiserte studier for personer med:

- Crohns sykdom (en systematisk oversikt med to studier)
- multippel sklerose (to studier)
- fibromyalgi (to studier)
- kreft (en studie)
- hiv (en studie)
- ulike smertetilstander (tre studier)
- opioidavhengighet (seks studier)

Felles for studiene var at de var små, av kort varighet eller hadde andre metodologiske begrensninger. Vi vurderte dokumentasjonen til å ha svært lav kvalitet. Det gjør at vi ikke kan konkludere om bruk av naltrekson i lave doser er effektivt eller sikkert.

## Tittel:

Bruk av naltrekson i lave doser utenfor godkjent bruksområde

## Publikasjonstype:

**Systematisk oversikt**

[Info legger til beskrivelsen]

## Svarer ikke på alt:

Bruk av naltrekson i doser over 5 mg eller erfaringer fra studier uten kontrollgruppe.

## Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra MS-forbundet

## Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet mai 2014.

## Fagfeller:

Lillebeth Larun, seniorforsker, Kunnskapssenteret  
Signe Flottorp, seniorforsker, Kunnskapssenteret  
Ståle Onsgård Sagabråten, spesialist i allmenntilleggsmedisin, Nesbyen legesenter  
Kjell-Morten Myhr, professor/overlege, Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssjukehus

---

# Sammendrag

---

## Bakgrunn

---

I Norge har naltrekson (Naltrexone POA Pharma) godkjent bruksområde som støttebehandling ved abstinens i behandling av alkoholavhengighet. Anbefalt dose er 50 mg som tilsvarer markedsført tablett. Naltrekson i mye lavere doser enn 50 mg blir imidlertid brukt i Norge til behandling av en rekke sykdommer, slik som multippel sklerose (MS), Crohns sykdom, fibromyalgi, kreft, inflammatorisk tarmsykdom, kronisk utmattelsessyndrom og amyotrofisk lateralsklerose. Doser fra 3-5 mg per dag har ofte betegnelsen lavdose naltrekson. Denne bruken er utenfor godkjent bruksområde. Hensikten med denne rapporten er å undersøke om det foreligger dokumentert effekt av bruk av naltrekson i lave doser.

---

## Metode

---

Vi søkte systematisk etter systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier eller kontrollerte prospektive studier angående effekt og sikkerhet. To prosjektmedarbeidere vurderte uavhengig av hverandre alle titler og sammendrag i henhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene. På samme måte vurderte vi kvaliteten på de inkluderte publikasjonene. Vi oppsummerte resultatene i tekst og tabeller og vurderte vår tillit til effektestimaterne ved hjelp av GRADE.

---

## Resultat

---

Vi identifiserte studier som fylte våre inklusjonskriterier for personer med Crohns sykdom, multippel sklerose, fibromyalgi, kreft, hiv, ulike smertetilstander og opioidavhengighet.

Vi inkluderte én systematisk oversikt som inkluderte to studier om pasienter med inflammatoriske tarmsykdommer, to studier om pasienter med MS, to studier om pasienter med fibromyalgi, én studie om pasienter med kreft, én studie om pasienter med hiv, tre studier om pasienter med smertetilstander og seks studier om pasienter med ulike avhengighetsproblemer.

Felles for studiene var at de var små, av kort varighet eller de hadde andre metodologiske begrensninger. Vi vurderte dokumentasjonen samlet sett til å ha svært lav kvalitet. Studien hadde uklar eller høy risiko for systematiske skjevheter, resultatene hadde uklar reproducerbarhet, få hendelser, brede konfidensintervall eller spredning på resultatene var ikke oppgitt. Dette gir lav kvalitet på dokumentasjonen og gjør at vi ikke kan konkludere om naltrekson i lave doser er effektivt og sikkert for noen av de undersøkte sykdomsgruppene.

---

## Diskusjon

---

Vi har oppsummert data fra en systematisk oversikt og flere randomiserte kontrollerte og prospektive kontrollerte studier for å undersøke sykdomsforløp, funksjon i dagliglivet og bivirkninger hos personer som bruker lavdose naltrekson, men uten å kunne konkludere om det er effektivt og sikkert.

Studiene som inkluderte personer med Crohns sykdom, fibromyalgi, multippel sklerose, kreft og hiv benyttet naltrekson i daglig dose mellom 3 og 5 mg. Behandlingstiden var oftest mellom åtte og 12 uker. Studien beskriver seg som pilotstudier, den første kontrollerte studien eller liknende. Vi kan derfor ikke vente at de skal være av lang varighet, men valg av tidslengde er viktig. Tiden må være lang nok til at en endring i effekt lar seg måle. Studien kan ikke svare på spørsmål om effekt og sikkerhet ved langtidsbruk.

Studiene som undersøkte bruk av naltrekson for pasienter med kroniske smerter og ved opioidavhengighet hadde kortere behandlingstid og/eller lavere doser enn hva som ble brukt for de andre indikasjonene. Dosene varierte fra 0,0001 mg til 1 mg. Vi har ikke undersøkt eventuelle dosefindende studier og har ingen holdepunkter for å kunne si noe om hvor lav dose av naltrekson som eventuelt kan gi effekt. Det kan derfor være at selve dosevalget i studiene gir usikkerhet i om man kan forvente effekt.

De inkluderte studiene undersøkte flere utfall som potensielt lar seg måle etter kort tid, slik som daglig smerte, «sug etter stoff» eller abstinenssymptomer. Som følge av kort varighet på studieperioden kan ikke studiene svare på spørsmål om effekt og sikkerhet ved langtidsbruk.

De inkluderte studiene var generelt små. Det er lite sannsynlig at de inkluderte studiene i denne oversikten ville kunne ha vist en forskjell mellom behandlingsgruppene med sikkerhet, selv om det var en forskjell. Videre er det svært usikkert om lavdose naltrekson har vært undersøkt i et tilstrekkelig antall pasienter til å få identifisert sjeldne bivirkninger, og for å finne ut om det kan være relative forskjeller i hyppighet av mer sjeldne bivirkninger mellom ulike behandlingsalternativer.

---

## Konklusjon

---

Status for dagens kunnskap er at det er umulig å konkludere om lavdose naltrekson er effektivt og sikkert, og om det eventuelt er forskjeller i effekt mellom ulike pasientgrupper.

Vi identifiserte studier som inkluderte personer med Crohns sykdom, multippel sklerose, fibromyalgi, kreft, hiv, avhengighetsproblemer og ulike kroniske smertetilstander. Studiene var små, av kort varighet, hadde usikre estimater for effekt og sikkerhet eller andre metodologiske begrensninger som samlet sett gjorde det umulig å trekke noen konklusjoner.

Det er behov for gode randomiserte kontrollerte studier av lang nok varighet til å fange opp eventuelle effekter. Deretter kan det eventuelt bli aktuelt å undersøke om effekten vedvarer over tid og om det opptrer bivirkninger ved langtidsbruk.

# Key messages (English)

In Norway, naltrexone is approved as supportive treatment of alcohol dependence. The recommended dose is 50 mg, equivalent to the marketed tablet. Naltrexone in much lower doses than 50 mg has been used in Norway for the treatment of a variety of diseases, such as multiple sclerosis (MS), Crohn's disease, fibromyalgia, cancer, inflammatory bowel disease, chronic fatigue syndrome, and amyotrophic lateral sclerosis. Doses of 3 to 5 mg per day have often been termed low dose naltrexone. This use is beyond the approved indication. The purpose of this report is to examine whether there is a documented effect of the use of naltrexone in low doses.

We summarized data from a systematic review and several randomized controlled and prospective controlled studies in order to investigate the effect of using naltrexone in low doses on illness, and on functioning in daily life and to examine the risk of side effects.

We identified studies for people with:

- Crohn's disease (one systematic review, two studies)
- multiple sclerosis (two studies)
- fibromyalgia (two studies)
- cancer (one study)
- HIV (one study)
- various pain conditions (three studies)
- opioid dependence (six studies)

All studies were either small, of short duration, or had other methodological limitations. We considered the documentation to have very low quality. That means that we can not conclude whether the use of naltrexone in low doses is effective or safe.

## Title:

The use of naltrexone in low doses beyond the approved indication

## Type of publication:

**Systematic review**

[Info will add description]

## Doesn't answer everything:

Doesn't cover use of naltrexone in higher than 5 mg/day doses. Doesn't cover results from studies without a control group.

## Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

## Updated:

Last search for studies: May 2014.

## Peer review:

Lillebeth Larun, researcher, The Norwegian Knowledge Centre for the Health Service (NOKC)  
Signe Flottorp, researcher, NOKC  
Ståle Onsgård Sagabråten, General Practitioner, Nesbyen legesenter  
Kjell-Morten Myhr, Professor/Consultant neurologist, University of Bergen and Haukeland University Hospital



---

# Executive summary (English)

---

## Background

---

In Norway, naltrexone (Naltrexone POA Pharma) is approved as supportive treatment of alcohol dependence. The recommended dose is 50 mg, equivalent to the marketed tablet. Naltrexone in much lower doses than 50 mg has been used in Norway for the treatment of a variety of diseases, such as multiple sclerosis (MS), Crohn's disease, fibromyalgia, cancer, inflammatory bowel disease, chronic fatigue syndrome, and amyotrophic lateral sclerosis. Doses of 3 to 5 mg per day have often been termed low dose naltrexone. This use is beyond the approved indication. The purpose of this report is to examine whether there is a documented effect of the use of naltrexone in low doses.

---

## Objective

---

Our objective was to examine efficacy and safety of any use of naltrexone in doses of 5 mg/day or lower.

---

## Method

---

We searched systematically for systematic reviews and randomized controlled or prospective controlled trials on the efficacy and safety of naltrexone in low doses. Two researcher working independently screened all titles and abstracts according to inclusion and exclusion criteria. The quality of the included publications was assessed in the same way. We summarized the results in text and tables and used GRADE to establish our confidence in the effect estimates.

---

## Results

---

We identified studies that met our inclusion criteria for people with Crohn's disease, multiple sclerosis, fibromyalgia, cancer, HIV, various pain disorders, and opioid dependence.

We included a systematic review on patients with inflammatory bowel disease, two studies on patients with MS, two studies on patients with fibromyalgia, a study on patients with cancer, a study on patients with HIV, three studies of patients with pain conditions and six studies of patients with opioid dependence.

All studies were either small, of short duration or had other methodological limitations. We considered the documentation to have very low quality. Studies had unclear or high risk of bias, the results had unclear reproducibility, few events, wide confidence intervals or distribution of the results was not provided. That means that we can not conclude whether the use of naltrexone in low doses is effective or safe.

---

## **Discussion**

---

We summarized data from a systematic review and several randomized controlled and prospective controlled studies in order to investigate the effect of using naltrexone in low doses on illness and, functioning in daily life, and to examine the risk of side effects. We were not able to conclude whether such use is effective and safe.

The studies that included people with Crohn's disease, fibromyalgia, multiple sclerosis, cancer and HIV used naltrexone in daily doses of between 3 and 5 mg. The treatment time was usually between 8 and 12 weeks. These studies describe themselves as pilot studies, the first controlled study, or similar, and are accordingly of short duration. However, the choice of treatment duration is important. It must be long enough to allow a change to occur and be measured. The studies in question are not able to answer questions about the efficacy and safety of long term use.

The studies that examined naltrexone in low doses for patients with chronic pain and opioid dependence had shorter treatment duration and / or lower doses than in studies related to other conditions. Doses ranged from 0.0001 mg to 1 mg. We did not investigate potential dose-finding studies, so we have no evidence to estimate the dose interval where naltrexone could have an effect. It may therefore be that the doses used creates uncertainty about whether not an effect could be expected.

The included studies investigated several outcomes that could potentially be measured after a short time, such as daily pain, "craving for substance" or withdrawal symptoms. Because of the short treatment duration, the studies could not give answers relating to efficacy and safety of long term use.

The included studies were generally small. It is unlikely that the studies included in this section could have shown a difference between treatment groups with certainty, even if there was a difference. Moreover, it is extremely uncertain whether low-dose naltrexone has been investigated in a sufficient number of patients to identify rare side effects, and to determine whether there may be relative differences in the frequency of rare adverse events between different treatment options.

---

## **Conclusion**

---

Based on current the evidence, it is not possible to determine whether low-dose nal-trexone is effective and safe. Neither is it possible to determine whether there are differences in efficacy between different patient groups.

We identified studies that included people with Crohn's disease, multiple sclerosis, fibromyalgia, cancer, HIV, addiction problems and various chronic pain disorders and opioid dependence. The studies were small, of short duration, had uncertain estimates for effect and safety and other methodological limitations that overall made it impossible to draw any conclusions.

There is a need for well-planned and well-conducted RCTs of long enough duration to reliably capture any effects, to investigate whether effects persists over time, and if side effects occur during long-term use.

---

# Innhold

<b>HOVEDFUNN</b>	<b>2</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>3</b>
Bakgrunn	3
Metode	3
Resultat	3
Diskusjon	4
Konklusjon	5
<b>KEY MESSAGES (ENGLISH)</b>	<b>6</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)</b>	<b>7</b>
Background	7
Objective	7
Method	7
Results	7
Discussion	8
Conclusion	9
<b>INNHold</b>	<b>10</b>
<b>FORORD</b>	<b>12</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>13</b>
Bakgrunn	13
<b>METODE</b>	<b>16</b>
Litteratursøk	16
Inklusjonskriterier	17
Eksklusjonskriterier	17
Artikkelutvelging	18
Dataauthenting og sammenstilling av resultater	18
Vurdering av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget	19
<b>RESULTAT</b>	<b>20</b>
Identifisering av litteratur	20
Personer med inflammatoriske tarmsykdommer	24
Personer med multippel sklerose (MS)	26
Personer med fibromyalgi	29

Personer med kreft	32
Personer med hiv	34
Personer med kroniske smertetilstander	35
Personer med opioidavhengighet	39
Planlagte eller pågående studier	43
<b>DISKUSJON</b>	<b>44</b>
Oppsummering av resultatene	44
Begrensinger i identifisert dokumentasjon	44
Andre kilder til informasjon	46
<b>KONKLUSJON</b>	<b>47</b>
Behov for videre forskning	47
Implikasjoner for praksis	48
<b>REFERANSER</b>	<b>49</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>52</b>
Vedlegg 1 – Søkestrategi	52
Vedlegg 2 – Vurdering av publikasjoner i fulltekst	55
Vedlegg 3 – Vurdering av kvalitet og/eller risiko for systematiske skjevheter	64
Vedlegg 4 – Evidenstabeller for inkluderte publikasjoner	65
Vedlegg 5 – Søk etter registrerte studier	87
Vedlegg 6 - Ordliste	89

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag fra MS-forbundet å oppsummere effekt og sikkerhet av lavdose naltrekson (LDN) på sykdomsforløp, bivirkninger og funksjon i dagliglivet hos pasienter med kroniske sykdommer hvor immunsystemet antas å være involvert. Etter diskusjon ble problemstillingen utvidet til effekt og sikkerhet av uregistrert bruk av LDN.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: seniorforsker Tove Ringerike, Kunnskapssenteret
- Prosjektmedarbeider: seniorforsker Eva Pike, Kunnskapssenteret
- Prosjektmedarbeider: seniorrådgiver Janicke Nevjar, Kunnskapssenteret
- Prosjektansvarlig: forskningsleder Marianne Klemp, Kunnskapssenteret

Vi har også mottatt nyttig støtte og kommentarer fra fungerende seksjonsleder Ingvil Sæterdal, forskningsbibliotekar Ingrid Harboe, statistiker Jan Odgaard-Jensen, fagfellevurderere Lillebeth Larun, Signe Flottorp, Ståle Onsgård Sagabråten og Kjell-Morten Myhr. Fagfellevurderere har deklart sine potensielle interessekonflikter. Etter vår vurdering har det ikke påvirket resultatet i dette prosjektet.

Denne oversikten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Marianne Klemp  
*Forskningsleder*

Tove Ringerike  
*Prosjektleder*

---

# Innledning

---

## Bakgrunn

---

I denne innledningen presenterer vi legemiddelet naltrekson og bruk innenfor og utenfor godkjent bruksområde. Videre forteller vi kort om hvilke alternativer vi hadde, og hvilke vurderinger vi gjorde, under presisering av det som ble endelig problemstilling for denne kunnskapsoppsummeringen.

### Beskrivelse av lavdose naltrekson

#### *Tilgang til legemiddelet*

I Norge har naltrekson (Naltrexone POA Pharma) godkjent bruksområde som støttebehandling ved abstinens i behandling av alkoholavhengighet, ATC kode NO7B B04. Anbefalt dose er 50 mg som tilsvarer markedsført tablett. Behandlingsvarigheten er individuell, men preparatomtalen foreslår at en startperiode på tre måneder bør vurderes, men at forlenget behandling kan være nødvendig (1). Tidligere ble legemiddelet brukt til behandling av opiatavhengighet (2, 3).

Naltrekson i mye lavere doser enn 50 mg blir imidlertid brukt til behandling av en rekke sykdommer i Norge, slik som multippel sklerose (MS), fibromyalgi, kreft, inflammatorisk tarmsykdom, kronisk utmattelsessyndrom og amyotrofisk lateralsklerose (3-5). Doser fra 3-5 mg per dag har ofte betegnelsen lavdose naltrekson (LDN) (3). Denne bruken er utenfor godkjent bruksområde. Leger kan igangsette slik bruk utenfor godkjent indikasjon, men det krever at legen påtar seg et særskilt ansvar. Legemiddelverket oppfordrer alle som forskriver utenom godkjent indikasjon å gjøre seg godt kjent med tilgjengelig dokumentasjon for å vurdere fordeler og ulemper av behandlingen (2). Denne rapporten vil ikke belyse juridiske eller etiske problemstillinger knyttet til bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon.

#### *Tenkt virkningsmekanisme for lavdose naltrekson*

Preparatomtalen til naltrekson beskriver legemiddelet som en spesifikk opiatantagonist med minimal agonistisk aktivitet. Det betyr at naltrekson binder seg til opiatreseptorene i det sentrale og perifere nervesystemet, men uten å sette i gang de ordinære signalkjedene. Naltrekson konkurrerer med opiater som dermed i mindre grad får sin vanlige virkning (1).

Det er uklart i hvilken grad naltrekson i lave doser kan stå for denne effekten, og hvordan naltrekson eventuelt skulle virke ved andre sykdommer enn avhengighet. Brown og Panksepp har beskrevet den tenkte virkningsmekanismen for lavdose naltrekson som at naltrekson gir en midlertidig blokkade av opioidreseptorene og at dette igjen medfører oppregulering av  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  -opioidreseptorene og endogene opioidpeptider som  $\beta$ -endorfin og metenkefalin. Det er foreslått at dette kan øke psykologisk velvære og via ulike signalveier også resultere i økt immunfunksjon (6). Ved analyse av mononukleære celler fra perifert blod (PBMC) er det vist at nivået av  $\beta$ -endorfin er lavere hos pasienter med primær og sekundær progressiv MS enn hos friske kontrollpersoner (7).

### **Bruk av lavdose naltrekson i Norge**

Informasjon om bruk av lavdose naltrekson har blitt omtalt i TV-program, via nettsider og generelt blant personer i pasientgruppene (4). Det er vanskelig å estimere hvor mange som bruker lavdose naltrekson i Norge i dag. Tall fra reseptregisteret på antall brukere av naltrekson lå mellom 26 og 14 i årene fra 2009 til 2012. Antall registrerte brukere i 2013 var derimot 11314. Registeret er basert på ATC-kode og ikke på forskrevet dose. Det er derfor vanskelig å vite eksakt hva denne økningen skyldes. Reseptregistret dekker både legemidler med markedsføringstillatelse og legemidler forskrevet på godkjenningfritak. Tallene er basert på alle som har hentet ut en resept, og sier ikke noe om pasientene tar legemiddelet over tid. Tall fra Farmastat viser en økning i salg av pakninger med 50 mg tabletter fra 2012 til 2013, men denne økningen kan ikke på langt nær forklare økningen i antall brukere. Farmastat viser ikke omsetning for tabletter på 3 mg. Naltrekson i slik lav dose finnes ikke som markedsført legemiddel i Norge. Det er mulig å skaffe slike tabletter fra Kragerø tablettproduksjon (4), som opplyser at deres salg av Naltrekson 3 mg tabletter i 2013 var 35146 bokser a 100 tabletter (personlig meddelelse). Naltrekson krever resept fra lege uavhengig av dose. TV programmet som omtalte bruk av lavdose naltrekson ble vist i februar 2013. På nettsiden [www.ldn.no](http://www.ldn.no) estimeres antall brukere i 2013 til mellom 12000 og 15000 basert på produksjonsvolum. Skulle samtlige tabletter solgt fra Kragerø tablettproduksjon for 2013 bli spist som 3 mg per dag tilsier det et års bruk for 9629 personer.

### **Pasientgrupper og vurdering av effekt og sikkerhet**

Bruksområdet for lavdose naltrekson ved ulike sykdommer er ikke kjent. Nettsiden [www.ldn.no](http://www.ldn.no) har en lang liste med sykdommer hvor de angir at lavdose naltrekson kan hjelpe. Hensikten med å oppsummere forskningen på dette feltet er å undersøke om det foreligger dokumentert effekt av bruk av lavdose naltrekson for noen av sykdomsgruppene. Vi har ikke avgrenset vår problemstilling til å gjelde noen utvalgte pasientgrupper. Vi ekskluderte imidlertid pasienter med alkoholavhengighet, da naltrekson 50 mg er godkjent som støttebehandling ved abstinens i behandling av alkoholavhengighet.



På samme måte som vi åpnet for alle typer pasienter som benyttet lavdose naltrekson, så var vi åpne for ulike sammenlikningsalternativ, slik som ingen behandling, placebo eller standard behandling for sykdommen.

Randomiserte kontrollerte studier er det foretrukne design for å undersøke effekt av et tiltak (8). En tilfeldig fordeling av personer til ulike behandlinger gjør at ulike kjente og ukjente kjennetegn ved personene blir likt fordelt, og eventuelle målte forskjeller i effekt og sikkerhet mellom gruppene kan tilskrives behandlingene som ble gitt. Vi har også inkludert kontrollerte studier hvor det ikke var tilfeldig hvilken behandling pasientene fikk. Kontrollgruppen kan gi en indikasjon på hva som vil skje uten tiltaket man er interessert i, men det kan være vanskelig å vite om pasientgruppene faktisk er like. Det kan da være behov for å justere analysene for ulikt utgangspunkt ved studiestart. Studier som ikke har kontrollgruppe, men for eksempel følger en gruppe mennesker som får en behandling, kan gi viktig informasjon (spesielt om sikkerhet), men det er vanskelig å fullt ut tilskrive alle endringer til behandlingen. Andre ytre faktorer eller naturlig sykdomsforløp kan være medvirkende til endringer. Slike studier er viktige for å danne grunnlag for forskningsspørsmål, som så kan undersøkes i randomiserte kontrollerte studier. Hovedhensikten med denne rapporten var å undersøke effekten av å bruke naltrekson i lav dose, og vi har derfor ikke inkludert studier uten kontrollgrupper.

### **Hvorfor er det viktig å undersøke effekt og sikkerhet av lavdose naltrekson**

Lavdose naltrekson ( $\leq 5$  mg) har vært kjent og foreslått som behandling av mange sykdommer i flere år.

Vi har holdepunkter for at bruk utenfor godkjent indikasjon har økt kraftig i den siste tiden. Både pasienter og forskrivende leger har behov for å gjøre informerte valg ved spørsmål om dette er en behandling de i fellesskap skal starte. Det er derfor viktig å avklare hva som er tilgjengelig dokumentasjon, både når det gjelder hvilke effekter og bivirkninger som er undersøkt og for hvilke pasientgrupper det foreligger klinisk dokumentasjon.

En tydelig avklaring av hva som er tilgjengelig dokumentasjon vil også være til nytte dersom det er ønskelig å igangsette kliniske studier om bruk av lavdose naltrekson.

### **Hvordan lese denne rapporten**

Vi oppsummerer resultater for pasientgruppene hver for seg. Hvert avsnitt starter med en beskrivelse av studiene vi identifiserte fulgt av en kort oppsummering av resultater i tekst og en oversiktstabell. Detaljer for hver av utfallene kommer i påfølgende tekst.

---

# Metode

---

## Litteratursøk

---

Forskningsbibliotekaren planla søket i samarbeid med prosjektgruppen, og utførte samtlige søk. Litteratursøket ble avsluttet mai 2014.

Vi søkte systematisk etter litteratur i:

- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) og CENTRAL)
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (DARE og HTA)
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to present
- EMBASE 1980 to present
- PubMed Epub ahead of print

Vi utarbeidet en søkestrategi som baserte seg på at begrepet lavdose naltrekson er et innarbeidet begrep. Vi søkte etter publikasjoner som benyttet ordet «low» i nærheten av «dos\*» samtidig med at de inneholdt ordet «naltrexone» som tekstord eller emneord. Et eksempel på søkestrategi fra Cochrane Library er vist.

```
#1 MeSH descriptor: [Naltrexone] this term only
#2 naltrexon*:ti,ab,kw
#3 (low* near/3 dos*):ti,ab,kw
#4 (#1 or #2) and #3
#5 (low near/4 naltrexon*):ti,ab,kw
#6 #4 or #5
```

Vi benyttet filter for systematiske oversikter og kontrollerte studier i de databasene det er mulig. Vi sjekket referanselistene i de artiklene vi vurderte i fulltekst for å identifisere eventuelle flere relevante studier.

Det viste seg at det var en relevant studie som vårt søk ikke identifiserte fordi studien ikke hadde benyttet begrepet lavdose naltrekson. For å være sikre på at vår metode ikke overså relevante artikler utformet vi et utvidet elektronisk søk hvor vi inkluderte søketermer for aktuelle doser i milligram, for eksempel ("0.1\*" or "0.2\*" or "0.3\*" or "0.4\*" or "0.5\*" or "0.6\*" or "0.7\*" or "0.8\*" or "0.9\*" or "1") adj2 (mg or milligram)).tw. Fullstendig søkestrategi finnes i vedlegg 1.

Vi søkte til slutt etter registrerte studier i WHO sin Clinical Trials Search Portal <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx> for å identifisere pågående studier og eventuelt ikke publiserte studier (desember 2014).

---

## **Inklusjonskriterier**

---

### Populasjon

Pasienter som bruker lavdose naltrekson utenfor godkjent indikasjon

### Intervensjon

Lavdose naltrekson (LDN) definert som  $\leq 5$  mg naltrekson/dag

### Sammenlikning

- Placebo
- Ingen behandling
- Standard behandling for sykdommen

### Utfall/Endepunkter

Pasientrapporterte og klinisk verifiserte vurderinger av

- Sykdomsforløp (for eksempel remisjon, respons)
- Funksjon i dagliglivet (for eksempel smerte, kognitive funksjoner, fatigue/energivikt/utmattelse, daglig funksjon/sykemelding/sykehusinnleggelser, helserelatert livskvalitet)
- Bivirkninger

### Studiedesign

Vi grupperte pasientene etter sykdom eller tilstand basert på identifisert litteratur.

For hver av populasjonsgruppene inkluderte vi publikasjoner etter gitt rangering, slik at vi benyttet beste tilgjengelig dokumentasjon for hver gruppe

- Systematiske oversikter av høy eller moderat kvalitet
- Randomiserte kontrollerte studier
- Kontrollerte prospektive studier

### Språk

Vi benyttet ikke språkbegrensninger i litteratursøket eller i utvelgelse av publikasjoner.

---

## **Eksklusjonskriterier**

---

Vi vurderte ikke etiske eller juridiske konsekvenser av forskriving av lavdose naltrekson og bruk utenfor godkjent indikasjon. Vi ekskluderte studier som ikke hadde be-

nyttet lavdose naltrekson i tablett/kapsel-form, og studier gjort med dyr/dyremodel-ler eller med friske frivillige. Vi ekskluderte studier med personer med alkoholavhengighet da dette er godkjent indikasjon.

---

## **Artikkelutvelging**

---

Vi fulgte metodene beskrevet i Kunnskapssenterets metodebok (8).

Minst to personer leste uavhengig av hverandre identifiserte titler og/eller sammen- drag fra de elektroniske søkene. Publikasjoner som så ut til å fylle inklusjonskriteri- ene ble bestilt for vurdering i fulltekst. Disse ble også relevansvurdert av to personer uavhengig av hverandre. Vi løste eventuell uenighet ved revurdering av publikasjo- nen, ved diskusjon eller ved å konsultere en tredjepart.

Publikasjoner som fylte inklusjonskriteriene ble kvalitetsvurdert ut fra sjekklister for systematiske oversikter eller risiko for systematiske feil (risk of bias, RoB) for rando- miserte kontrollerte studier og kontrollerte prospektive studier. Vurderingene ble utført av to personer uavhengig av hverandre.

Vi har utarbeidet en systematisk oversikt som oppsummerer resultatene for hver sykdomsgruppe separat. I hvert tilfelle benyttet vi den beste tilgjengelige dokumen- tasjonen. Det medførte at vi for noen sykdommer og utfall oppsummerte resultater fra systematiske oversikter, mens vi for andre sykdommer og utfall oppsummerte re- sultater fra primærstudier. Der vi benyttet en systematisk oversikt, har vi benyttet forfatterens vurdering av de inkluderte studiene.

---

## **Datauthenting og sammenstilling av resultater**

---

Vi hadde på forhånd definert hvilke elementer som skulle hentes ut fra inkluderte publikasjoner, for å sikre så enhetlig uthenting av data som mulig. Vi hentet ut opp- lysninger om type studie, antall deltakere, studievarighet, sykdomsbeskrivelse, bak- grunnsmedisinering, intervensjon, sammenlikning og utfall målt, inklusive måle- verktøy benyttet. En person hentet ut data fra de inkluderte publikasjonene, og dette ble kontrollert av en annen person.

Vi hentet i utgangspunktet ut resultatdata slik de var presentert i publikasjonene. Der det var mulig har vi regnet om prosentandeler til antall personer som fikk hen- delsen av totalt mulige. Når kun gruppeverdiene ved ulike tider var oppgitt, har vi regnet på forskjell i endring fra baseline mellom gruppene. Dette har vi så brukt som utgangspunkt for beregning av relativ risiko (RR) eller forskjell i gjennomsnittlig endring, med tilhørende 95 % konfidensintervall (KI), i programmet RevMan 5.3. Det var ikke mulig å slå sammen data fra flere studier til meta-analyser, med unntak for frafall grunnet bivirkninger for pasienter med smertetilstander. De to studiene

som var aktuelle for meta-analyse, benyttet to ulike doser av lavdose naltrekson og en kontrollgruppe. I meta-analysen er de to gruppene behandlet som en, og så er det laget et samlet estimat på tvers av studiene. Det var ikke tilstrekkelig data til å gjennomføre subgruppeanalyser.

---

## Vurdering av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget

---

Vi har vurdert kvaliteten av dokumentasjonen for hvert av utfallene ved hjelp av verktøyet GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)). Metoden innebærer en vurdering av faktorer som påvirker vår tillit til resultatene. Det inkluderer en evaluering av studietype, studiekvalitet, risiko for skjevhet, konsistens av resultater mellom studier, direktehet (hvor like pasientene, intervensjon og utfallene i studiene er sammenliknet med det som er fokus for vår rapport), hvor presise resultatestimatene er og risiko for publiseringsskjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er svært stor effekt, dose-respons assosiasjoner eller hvorvidt alle konfunderende variabler ville ha redusert effekt. Til slutt beskriver vi kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for de enkelte utfall, eller vår tillit til resultatene, som høy, middels, lav eller svært lav.

**Høy kvalitet:** Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

**Middels kvalitet:** Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

**Lav kvalitet:** Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.

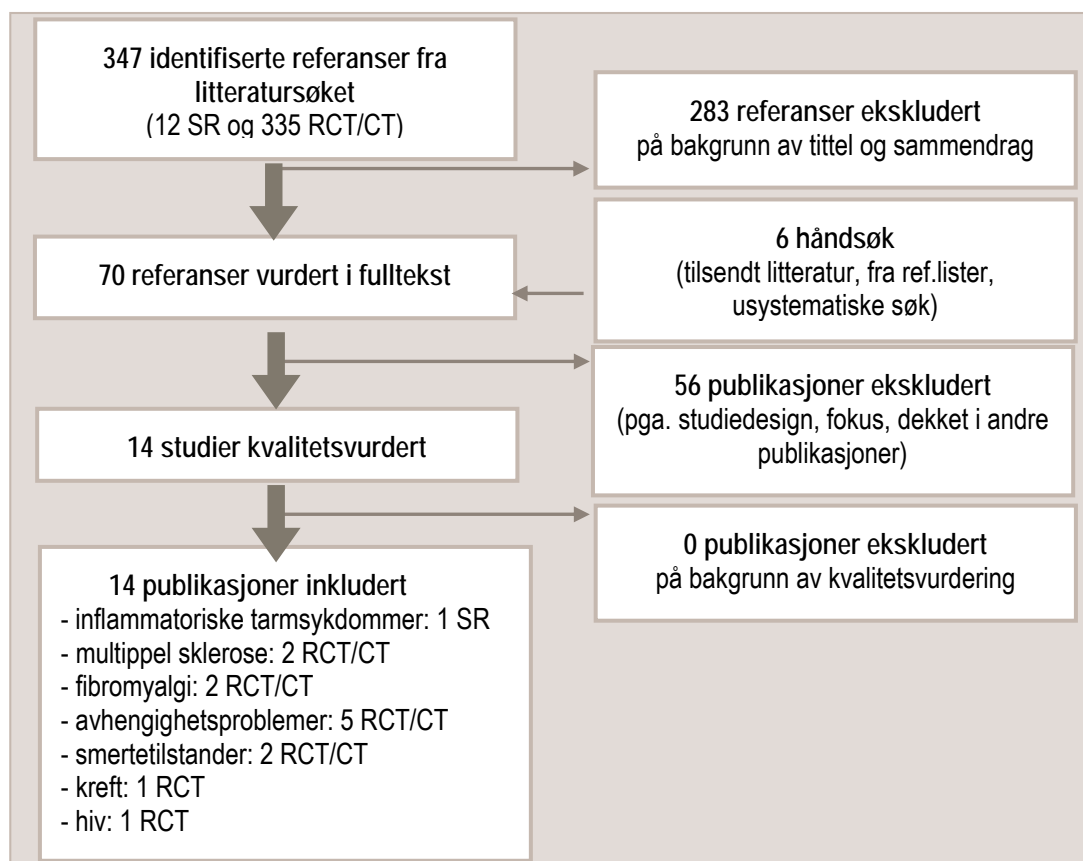
**Svært lav kvalitet:** Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

# Resultat

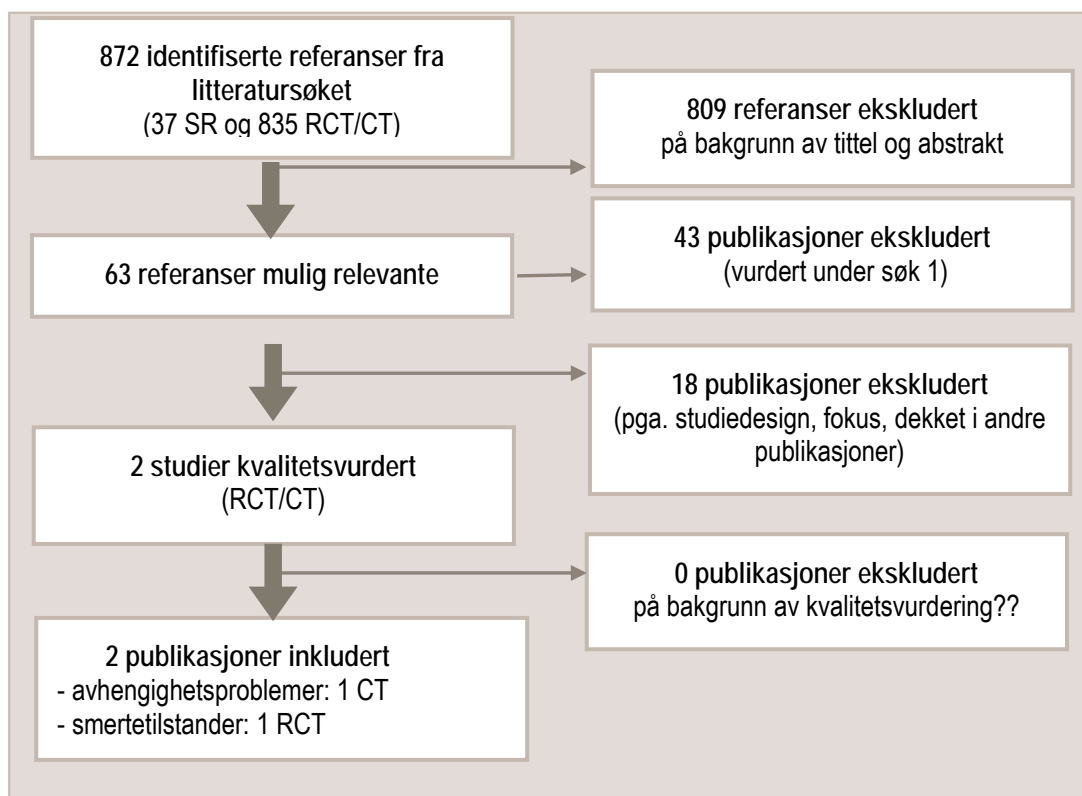
## Identifisering av litteratur

Det systematiske søket etter litteratur ble utført i mai 2014. Forskningsbibliotekaren samlet alle identifiserte publikasjoner i en database og fjernet multiple oppføringer av samme publikasjon, samt enkelte publikasjoner hvor det ut fra tittel var helt tydelig at studien var utført med dyr. Dette resulterte i 347 unike publikasjoner. Minst to personer vurderte uavhengig av hverandre videre om publikasjonene fylte våre inklusjonskriterier. Vi vurderte 70 publikasjoner i fulltekst, og vi inkluderte 14 av disse publikasjonene. Figur 1 viser prosessen. En liste over publikasjoner vurdert i fulltekst, med begrunnelse for eksklusjon, finnes i vedlegg 2.

Vi utførte et nytt søk som inkluderte doseangivelser, i tillegg til begrepet lavdose naltrekson. Dette medførte to ekstra publikasjoner. Flytskjema er vist i figur 2 og liste over publikasjoner vurdert i fulltekst finnes i vedlegg 2.



Figur 1. Prosess for inklusjon av relevante publikasjoner etter søk basert på begrepet lavdose naltrekson



Figur 2. Prosess for inklusjon av relevante publikasjoner etter søk som inkluderte doseangivelse i milligram for naltrekson

Vi inkluderte til slutt 16 publikasjoner, fordelt på en systematisk oversikt om pasienter med inflammatoriske tarmsykdommer, to studier om pasienter med MS, to studier om pasienter med fibromyalgi, én studie om pasienter med kreft, én studie om pasienter med hiv, seks studier om pasienter med opioidavhengighet og tre studier om pasienter med kroniske smertetilstander.

### **Oversikt over inkluderte publikasjoner**

Detaljer om de 16 inkluderte publikasjonene finnes i vedlegg 3 og 4. I tabell 1 viser vi en kort oversikt over studiene.

Tabell 1. Oversikt over inkluderte studier

Publikasjon	Studieinformasjon	Populasjon	Intervensjon/kontroll	Utfall
Segal 2014 (9)	SR, inkluderer 2 RCT Smith 2011 (RCT, voksne, N=34, 12 uker) Smith 2013 (RCT, barn, N=12, 8 uker)	Crohns sykdom	4,5 mg naltrekson/ Placebo  0,1 mg/kg til maksimalt 4,5 mg naltrekson Placebo	Sykdomsforløp (klinisk remisjon og respons, endoskopisk remisjon og respons) Livskvalitet Bivirkninger
Cree 2010 (10)	RCT, overkrysningsstudie N=80, 17 uker (8 uker, 1 uke wash-out, 8 uker)	Multipel sklerose	4,5 mg naltrekson Placebo	Sykdomsforløp (tilbakefall) Livskvalitet Bivirkninger
Sharafaddinzadeh 2010 (11)	RCT, overkrysningsstudie N=106, 17 uker (8 uker, 1 uke wash-out, 8 uker)	Multipel sklerose	4,5 mg naltrekson Placebo	Sykdomsforløp (EDSS, fysisk+nevrologisk undersøkelse) Livskvalitet Bivirkninger
Younger and Mackey 2009 (12)	CT, enkeltblindet, overkrysningsstudie N=12, 14 uker# (placebo 2 uker, LDN 8 uker)	Fibromyalgi	4,5 mg naltrekson Placebo	Daglig funksjon (fibromyalgisymptomer, smerte mm og funksjonstester) Livskvalitet (Fibromyalgi impact questionnaire) Bivirkninger
Younger 2013 (13)	RCT, overkrysningsstudie N=31, 22 uker	Fibromyalgi	4,5 mg naltrekson Placebo	Daglig funksjon (fibromyalgisymptomer, smerte mm) Bivirkninger
Seifrabiei 2008 (14)	RCT N= 89, 5 måneder	Hematologisk kreft	3 mg naltrekson Placebo	Livskvalitet
Traore 2011 (15)	RCT, enkeltblindet N=100, 9 måneder	Hiv	3 mg naltrekson Placebo	Sykdomsforløp
Chindalore 2005 (16)	RCT N=362, 3 uker	Smerte (osteoartritt)	OXY 2,5 - 10 mg qid** Oxytrex (OXY 2,5 - 10 mg + naltrekson 0,001 mg qid) Oxytrex (OXY 5 - 20 mg + naltrekson 0,001 mg bid***) Placebo ->Det gir naltrekson 0,002 mg eller i 0,004 mg	Daglig funksjon (smerterelaterte utfall) Livskvalitet Bivirkninger



Hamann 2007 (17)	RCT N=15, 7 dager	Smerte (kronisk nonmalign smerte)	0,1 mg naltrekson, 0,01 mg naltrekson Placebo	Daglig funksjon (endring i smerte) Bivirkninger
Webster 2006 (18)	RCT N=719, 18 uker (6 uker dosetitre-ring+12 uker)	Smerte (korsrygg)	Oxycodone 2,5 - 20 mg qid Oxytrex (OXY 2,5 - 10 mg + naltrekson 0,001 mg qid) Oxytrex (OXY 5 - 40 mg + naltrekson 0,001 mg bid) Placebo ->Det gir naltrekson 0,002 mg eller 0,004 mg	Daglig funksjon (smerterelaterte utfall) Livskvalitet Bivirkninger
Kosten 1990 (19)	CT, dobbeltblindet N=15, 4 dager	Avhengighet (opioid)	1 mg naltrekson 0,5 mg/kg nalokson (i.v)	Daglig funksjon (abstinenssymptomer)
Mannelli 1999 (20)	RCT N=16, 8 dager	Avhengighet (opioid)	0,25-1,25 mg naltrekson Placebo	Daglig funksjon (abstinenssymptomer)
Mannelli 2009 (21)	RCT N=174, 6 dager	Avhengighet (opioid)	0,125 mg naltrekson 0,250 mg naltrekson Placebo	Daglig funksjon (abstinenssymptomer) Bivirkninger
Mannelli 2009 (22)	Oppfølging av RCT (se over) N=96, 7 dager	Avhengighet (opioid)	0,125 mg naltrekson 0,250 mg naltrekson Placebo	Daglig funksjon (abstinenssymptomer)
Rea 2004 (23)	RCT, N=66, 6 måneder	Avhengighet (opioid=heroin)	0,05 mg naltrekson 0,5 mg naltrekson [50 mg naltrekson]	Daglig funksjon (etterlevelse av behandling, heroinbruk, avvenningssymptomer) Bivirkninger
Tompkins 2010 (24)	RCT, within subject cross-over N=14, 7 tester med minst 5 dager mellom  Testperiode: 4 timer	Avhengighet (opioid)	Placebo, OXY* 20 mg, OXY 40 mg, OXY 20 mg + naltrekson 0,0001 mg, OXY 40 mg + naltrekson 0,0001 mg, OXY 20 mg + naltrekson 0,001 mg, OXY 40 mg + naltrekson 0,001 mg.	Funksjon i dagliglivet (pasientens preferanse for behandlingen) Bivirkninger

\*OXY:oksykodon, \*\*qid:4x/daglig, \*\*\*bid:2x/daglig #baseline/innkjøringsperiode og wash-out/follow up etter endt behandling, se evidensstabeller i vedlegg 4

## Personer med inflammatoriske tarmsykdommer

Vi identifiserte en systematisk oversikt av høy kvalitet som hadde undersøkt lavdose naltrekson hos pasienter med Crohns sykdom (9). Segal og medarbeidere benyttet tilsvarende metoder som oss. De utførte systematisk litteratursøk, og inkluderte og vurderte artikler basert på predefinerte kriterier. De inkluderte to randomiserte kontrollerte studier, en med voksne (25) og en med barn (26). Begge studiene var av kort varighet og hadde få deltakere (tab. 1 og vedlegg 4). Studien som inkluderte barn hadde randomisert deltakerne til behandling i åtte uker etterfulgt av åtte uker hvor alle fikk lavdose naltrekson. Forfatterne av den systematiske oversikten mente at det var uklart om resultatene var basert bare på den randomiserte perioden eller på en blanding av perioder. Vi deler denne vurderingen.

Totalt sett er datagrunnlaget for lavt til at det er mulig å konkludere. Alle estimater for effekt og sikkerhet var basert på få pasienter og var derfor svært usikre (tab. 2).

**Tabell 2. Oversikt over resultater for pasienter med inflammatoriske tarmsykdommer**

Utfall	Sammenlikning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko			
	Vanlig oppfølging (placebo)	Lavdose naltrekson (LDN)			
<b>Sykdomsforløp</b>					
Klinisk remisjon (CDAI<150)	188 per 1000	278 per 1000 (79 til 985)	RR 1,48 (0,42 til 5,24)	34 (1 studie, voksne)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav #,1,2,3
Klinisk respons (≥70 poeng bedring på CDAI)	375 per 1000	832 per 1000 (427 til 1000)	RR 2,22 (1,14 til 4,32)	34 (1 studie, voksne)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav #,1,2,3
Endoskopisk remisjon (CDEIS <3) <sup>a</sup>	0 per 1000	0 per 1000 (0 til 0)	RR 8,05 (0,47 til 138,87)	34 (1 studie, voksne)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav #,1,2,3
	10 per 1000	81 per 1000 (5 til 1000)			
	100 per 1000	805 per 1000 (47 til 1000)			
Endoskopisk remisjon (CDEIS <6)	63 per 1000	333 per 1000 (45 til 1000)	RR 5,33 (0,72 til 39,69)	34 (1 studie, voksne)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav #,1,2,3
Endoskopisk respons (nedgang ≥5 poeng på CDEIS)	250 per 1000	722 per 1000 (295 til 1000)	RR 2,89 (1,18 til 7,08)	34 (1 studie, voksne)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav #,1,2,3
<b>Funksjon i dagliglivet</b>					
Fatigue	182 per 1000	35 per 1000 (4 til 267)	RR 0,19 (0,02 til 1,47)	46 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav #,2,3,4
Livskvalitet (IBDQ og SF-36)	Rapportert som ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene			34 (1 studie, voksne)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav #,1,2,3,5
<b>Bivirkninger</b>					
Alvorlige bivirkninger	Rapportert som ingen alvorlige bivirkninger rapportert i noen av studiene			46 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav #,2,3,4,5
Andel med bivirkninger	Rapportert som: ikke rapportert i noen av de inkluderte studiene				

<b>Frafall grunnet uønskede hendelser*</b>	45 per 1000	71 per 1000 (10 til 487)	RR 1,57 (0,23 til 10,71)	46 (2 studier)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav #, 2, 3
--	-------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------	---------------------------

---

**KI:** Konfidensintervall. **CDAI:** Crohn's disease activity index **CDEIS:** Crohn's disease endoscopic index of severity **IBDQ og SF-36:** livskvalitetsskjema  
 Antatt risiko er basert på kontrollgruppen i de(n) inkluderte studiene for utfallet.  
 ⌘. Ingen utfall i kontrollgruppen i studien. Ulik bakgrunnsrisiko gir ulike estimater for effekt. For å illustrere dette har vi lagt inn 1 % og 10 % sjanse for remisjon i kontrollgruppen.

# GRADE vurdering utført av oss. 1) En studie, uklar reproducerbarhet 2) få deltakere og kort varighet på studien 3) få hendelser, svært brede konfidensintervall 4) uklarhet i innsamlingen av data i studien som inkluderte barn 5) ingen hendelser eller tallverdier ikke oppgitt

---

## Sykdomsforløp

For sykdomsforløp har vi inkludert resultater for klinisk og endoskopisk remisjon og klinisk og endoskopisk respons. Resultatene baserer seg på endringer i sykdomstilstanden klassifisert ved hjelp av ulike scoringsverktøy. Crohn's disease activity index (CDAI) er et verktøy som benyttes for å kvantifisere symptomer. Skjemaet består av ulike symptomer som så vektet. CDAI < 150 tilsvarer remisjon, CDAI > 450 tilsvarer alvorlig sykdom, og en reduksjon på > 70 tilsvarer en respons. Det finnes en egen CDAI til barn, PCDAI, som har andre skalaer. Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS) er en omfattende prosedyre som scorer type og omfang av skade på tarmveggen.

Resultatene rapportert i den systematiske oversikten viser at det kun er for studien som inkluderte voksne pasienter at de har kunnet beregne effektestimater. Det var i favør av lavdose naltrekson for klinisk respons målt som nedgang på minst 70 poeng på CDAI (RR 2,22 (1,14 - 4,32)) og nedgang på mer enn 5 poeng på CDEIS (RR 2,89 (1,18 - 7,08)) sammenliknet med placebo. Det var ikke vist forskjeller i remisjon (RR 1,48 (0,42 - 5,24)), klinisk respons målt som minst 100 poeng nedgang på CDAI (RR 1,96 (0,87 - 4,42)), endoskopisk respons målt som CDEIS under 3 poeng (RR 8,05 (0,47 - 138,87)), eller under 6 poeng (RR 5,33 (0,72 - 39,69)). Kvaliteten på dokumentasjonen var svært lav. Det betyr at nye studier trolig vil endre på estimatene. I studien som inkluderte barn oppnådde 25 % av dem som fikk lavdose naltrekson klinisk remisjon (PCDAI ≤ 10) sammenliknet med ingen i placebogruppen. Det er ikke klart hvilke perioder det rapporteres fra. Tabell 2 viser en oversikt over hovedresultatene.

## Funksjon i dagliglivet

For funksjon i dagliglivet har vi tatt ut følgende data fra den inkluderte systematiske oversikten: fatigue (tab. 2) og helse relatert livskvalitet (presentert kun narrativt). Estimater for fatigue har så bredt konfidensintervall at vi ikke kan si noe sikkert om risikoen for dette, RR 0,19 (0,02 - 1,47). Segal og medarbeidere skriver at livskvalitet ble målt ved hjelp av spørreskjemaene IBDQ og SF-36 for voksne, men at resultatene i originalartikkelen var vist på en graf og omtalt som at det ikke var statistisk signifikant forskjell mellom lavdose naltrekson og placebo. I studien utført på barn

ble det kun rapportert resultater av livskvalitetsvurdering (Impact III spørreundersøkelse) etter oppfølgingsperioden, hvor alle hadde fått lavdose naltrekson.

## Bivirkninger

Segal og medarbeidere oppsummerte det de to inkluderte studiene rapporterte om bivirkninger. Studiene var små og hadde svært få hendelser. Det var ikke rapportert alvorlige bivirkninger i noen av de to inkluderte studiene. Andelen som opplevde bivirkninger var ikke rapportert. Et samlet estimat fra de to inkluderte studiene for frafall grunnet bivirkninger viste ingen forskjell RR 1,57 (0,23 – 10,71) (tab. 2). Det var i tillegg rapportert resultater for utvalgte bivirkninger, men ingen viste forskjeller mellom gruppene; søvnforstyrrelser RR 0,92 (0,38 – 2,20), uvanlige drømmer RR 1,19 (0,33 – 4,31), hodepine RR 1,18 (0,32 – 4,34), nedsatt appetitt RR 1,41 (0,24 – 8,14) og kvalme RR 1,11 (0,37 – 3,35).

## Personer med multipel sklerose (MS)

For personer med multipel sklerose identifiserte vi to publikasjoner. Både Shara-faddinzadeh og medarbeidere (11) og Cree og medarbeidere (10) utførte en randomisert kontrollert overkrysningsstudie. Pasientene fikk lavdose naltrekson eller placebo i åtte uker etterfulgt av en uke uten behandling, og nye åtte uker med den behandlingen de ikke hadde den første delen av studien. Begge studiene inkluderte pasienter med relapsing-remitting MS (RRMS) og sekundær progressiv MS (SPMS), mens Cree og medarbeidere også inkluderte pasienter med primær progressiv MS (PPMS) og progressiv relapsing MS (PRMS) (totalt 28 % av deltakerne). Studiene benyttet 4,5 mg naltrekson og tillot ikke oppstart og/eller endring av sykdomsmodifiserende terapi eller immunhemmende legemidler (tab. 1 og vedlegg 4).

Kvaliteten av dokumentasjonen er så lav at det ikke er mulig å trekke noen konklusjoner. Alle estimater for effekt og sikkerhet baserer seg på få pasienter og er svært usikre (tab. 3).

**Tabell 3. Resultater for pasienter med multipel sklerose**

Utfall	Sammenlikning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko			
	Vanlig oppfølging (placebo)	Lavdose naltrekson (LDN)			
<b>Sykdomsforløp</b>					
<b>Sykdomsforløp (tilbakefall av MS, selvrapportert)</b>	Rapportert som ingen tilbakefall i noen av gruppene			80 (1 studie) (10)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,2,3,4</sup>
	Rapportert at fire personer i hver gruppe (LDN og placebo) avsluttet studien de første to ukene grunnet forverring av symptomer			106 (1 studie) (11)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,2</sup>
<b>Funksjon i dagliglivet</b>					
<b>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</b>	Målt ved baseline, 8 uker og 17 uker i en studie (11). Kun data for baseline vist, uklart om det var endringer over tid eller mellom behandlingsgrupper.				

<b>Mental health composite score</b>	Rapportert som ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene ved baseline, uke 8 eller uke 17	106 (1 studie) (11)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,2,4</sup>
<b>Physical health composite score</b>	Rapportert som ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene ved baseline, uke 8 eller uke 17	106 (1 studie) (11)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,2,4</sup>
<b>MSQLI (totalt 11 underskjema)</b>	Rapportert som at kun mental health inventory (MHI) viste statistisk signifikant forskjell mellom gruppene til fordel for LDN i en ITT/sensitivitetsanalyse	80 (1 studie) (10)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,2,5</sup>
<b>Bivirkninger</b>			
<b>Alvorlige bivirkninger</b>	Rapportert som ingen alvorlige bivirkninger i noen av gruppene	186 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>2,3,4</sup>
<b>Andel med bivirkninger</b>	Ikke rapportert i noen av de inkluderte studiene		
<b>Frafall grunnet bivirkninger</b>	Ikke rapportert i noen av de inkluderte studiene		
<b>KI:</b> Konfidensintervall. Antatt risiko er basert på kontrollgruppen i de(n) inkluderte studiene for utfallet.			
1) En studie/uklar reproducerbarhet 2) få pasienter 3) ingen hendelser gjør beregning av relativ effekt unaturlig 4) ikke oppgitt effektestimert og usikkerhet (KI) 5) Det finnes ikke et samleestimat, bare data for underskjema			

## Sykdomsforløp

Cree og medarbeidere fant ikke tilbakefall av MS for noen av pasientene mens studien pågikk (10). Sharafaddinzadeh og medarbeidere rapporterte at fire personer i hver gruppe (lavdose naltrekson og placebo) avsluttet studien de første to ukene grunnet forverring av symptomer (tab. 3).

## Funksjon i dagliglivet

Expanded Disability Status Scale (EDSS) er en måte å måle uførhet på og inngår i skala for fysisk svekkelse. Sharafaddinzadeh og medarbeidere målte dette ved baseline, åtte uker og 17 uker, og sykdomsstatus ble klassifisert som mild, moderat eller alvorlig basert på EDSS score. Forfatterne oppga ikke tallverdier eller resultater for dette utover baseline.

Cree og medarbeidere benyttet MSQLI som er et måleverktøy for livskvalitet tilpasset personer med MS. Det består av 11 ulike underskjema (Physical Component Summary (PCS), Mental Component Summary (MCS) fra short form-36, Mental Health Inventory (MHI), Pain Effects Scale (PES), Perceived Deficits Questionnaire (PDQ), Multiple Sclerosis Social Support Survey (MSSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), Impact of Visual Impairment Scale (IVIS), Bowel Control Scale (BWCS), Bladder Control Scale (BLCS) og Sexual Satisfaction Scale (SSS)). Skjemaene ble fylt ut basert på erfaringer de siste fire ukene av behandlingsperiodene. Av alle disse skjemaene var det kun for mental helse delen av SF-36, MHI og PES at det ble funnet en statistisk signifikant forskjell mellom placebo og lavdose naltrekson, justert for baseline kovariater. Forskjellen var til fordel for lavdose naltrekson. Etter en sensitivitetsanalyse, hvor data for de ti personene som ikke fullførte studien ble

stipulert lik baselinivå ble lagt inn, var det kun for MHI at det var en statistisk signifikant forskjell mellom behandlingene (tab. 3). De har benyttet «time series regression equation model» for sine analyser. Det betyr at de har tatt høyde for gjentatte målinger.

Sharafaddinzadeh og medarbeidere benyttet MS livskvalitetsskjema (MSQoL-54) som er et skjema for å inkludere fysiske, mentale og sosiale helsefaktorer. Skjemaet var validert for bruk på persisk. Forfatterne rapporterte resultater som sammenlikning mellom behandlingsgruppene ved start av studien, etter åtte uker og etter 17 uker (etter endt behandlingsperiode og etter bytte av behandling) for «mental health composite score» og «physical health composite score» (tab.3).

De undersøkte også egenopplevd helse («health perception»), smerte, energi, følelsesmessig tilfredshet, sosial, kognitive og seksuelle funksjoner, begrensinger grunnet fysiske eller følelsesmessige problemer, uro for helse og total livskvalitet. For opplevd helse var det forskjell mellom gruppene på alle måletidspunktene, inklusive ved studiestart. For de andre variablene og ved alle tidspunktene er det ikke vist forskjeller mellom gruppene.

Studien hadde overkrysningsdesign. Vi har ikke tilgang til korrelasjonsscore mellom baseline og påfølgende målinger, og vi kan ikke beregne endringer i de sammensatte scorene for mental eller fysisk helse ved alle tidspunkter. Forfatterne påviste ikke forskjell mellom gruppen som fikk placebo først og gruppen som fikk lavdose naltrekson først, ved baseline, åtte uker eller 17 uker.

### **Bivirkninger**

Ingen av de inkluderte studiene rapporterte noen alvorlige bivirkninger (10, 11) (tab. 3). Sharafaddinzadeh og medarbeidere definerte alvorlige bivirkninger som grad III alvorlige eller grad IV livstruende, eller uførhet.

Cree og medarbeidere rapporterte en bivirkning de trodde kunne knyttes til behandlingen; kraftige/levende/livlig drømmer («*vivid dreams*») som oppsto under 7 behandlingsperioder med placebo og 10 med lavdose naltrekson. Det er uklart om det er hendelser eller pasienter som er registrert. Det er også uklart om en og samme person kan stå for den samme hendelsen i begge gruppene siden studiene har overkrysningsdesign. Tilsvarende gjelder for andre bivirkninger som fatigue (1 lavdose naltrekson og 2 placebo), forkjølelsesliknende symptomer (1 placebo), søvnløshet (1 placebo), tap av appetitt (1 lavdose naltrekson), bihulebetennelse (1 lavdose naltrekson), og eufori (ikke hos noen).

Sharafaddinzadeh og medarbeidere rapporterte videre at de vanligste bivirkningene under studien ikke hadde innvirkning på pasientenes funksjon (grad I) eller funksjon i dagliglivet (daily living activities, grad II). De oppga at de oftest registrerte bi-

virkningene var kvalme, smerte i overkant av magen (epigastrisk smerte), humør-  
endringer, lett irritabilitet, hodepine og leddmerter. De oppga ikke andel som opp-  
levde disse bivirkningene.

## Personer med fibromyalgi

Vi identifiserte to studier om lavdose naltrekson for personer med fibromyalgi. Den første studien var enkeltblindet med overkrysningsdesign (12). Younger og Mackey analyserte resultater fra ti kvinner med fibromyalgi som alle først fikk placebo i to uker, etterfulgt av åtte uker med 4,5 mg naltrekson. Younger og medarbeidere utførte så en randomisert kontrollert studie med overkrysningsdesign (13). Trettien kvinner med fibromyalgi fikk i tilfeldig rekkefølge placebo i fire uker eller 4,5 mg naltrekson i 12 uker. Forfatterne hadde tilstrekkelig med data fra 28 av kvinnene til analysene.

De to inkluderte studiene hadde ulikt design. Det var derfor ikke relevant å kombinere dem i meta-analyser. Totalt sett er kvaliteten av dokumentasjonen for lav til at det er mulig å konkludere. Alle estimater for effekt og sikkerhet baserer seg på få pasienter og er svært usikre (tab. 4).

**Tabell 4. Oversikt over resultater for pasienter med fibromyalgi**

Utfall	Sammenlikning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Statistisk beregninger* / Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko			
	Vanlig oppfølging (placebo)	Lavdose naltrekson (LDN)			
<b>Sykdomsforløp</b>					
<b>Remisjon eller forverring</b>	Ikke rapportert i noen av de inkluderte studiene				
<b>Respons</b> ( $\geq 30$ % reduksjon i symptomer)	6 av 10 deltakere hadde $\geq 30$ % nedgang i symptomer for LDN periode vs. placeboperioden			10 (1 studie) (12)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,3</sup>
<b>Respons</b> ( $\geq 30$ % nedgang i smerte sammen med 30 % nedgang i fatigue eller 30 % bedring i søvn)	Dette inntrådte for ni personer (32 %) under behandling med lavdose naltrekson og tre personer (11 %) under placebobehandling		( $\chi^2=3,82$ ; $p=0,05$ ).	28 (1 studie) (13)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,4</sup>
<b>Funksjon i dagliglivet</b>					
<b>Fibromyalgisymptomer</b>	Symptomreduksjon på 2,3 % under placeboperioden og nedgang på 32,5 % under påfølgende lavdose naltrekson		(F[3,254]=8,67; $p<0,0005$ ).	10 (1 studie) (12)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,3,4</sup>
<b>The fibromyalgia impact questionnaire (FIQ)</b>	Symptomreduksjon på 16,7 % under placeboperioden og nedgang på 31,7 % under påfølgende lavdose naltrekson		(F[1,66]=8,96; $p<0,0005$ ).	10 (1 studie) (12)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,3,4</sup>
<b>Reduksjon i smerte</b> (siste 3 dager)	Det er rapportert at reduksjon i smerte etter placebo var 18,0 % +/-		(F[1,30]=6,4; $p=0,016$ )	28 (1 studie) (13)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,4</sup>

	10,8 % (mean +/-95 %KI), etter lavdosedose naltrekson var nedgangen 28,8+/-9,6 %.				
<b>Fatigue</b>	Reduksjonstall oppgis ikke	(F[3,224]=4,05; p=0,008)	10 (1 studie) (12)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1,3,5</sup>	
	12,6 % reduksjon vs 7,8 %	F[1,59]=0,55; p=0,461	28 (1 studie) (13)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1,4</sup>	
<b>Bivirkninger</b>					
<b>Alvorlige bivirkninger</b>	Rapportert som ingen alvorlige bivirkninger oppsto under studien		41 (2 studier)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1,2</sup>	
<b>Andel med bivirkninger</b>	Det er ikke rapportert andel som opplevde bivirkninger av hvilken som helst type				
<b>Frafall grunnet uønskede hendelser</b>	0/15 10 per 1000	1/16 28 per 1000 (1 til 644)	2.82 (0,12-64,39) <sup>#</sup>	31 1 studie (13)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1,4</sup>
	200 per 1000	564 per 1000 (24 til 1000)			

**KI:** Konfidensintervall.

Antatt risiko er basert på kontrollgruppen i de(n) inkluderte studiene for utfallet.

#: estimat beregnet av oss

1) Få pasienter 2) ingen hendelser gjør beregning av relativ effekt unaturlig 3) Enkeltblindet kontrollert studie hvor alle deltakerne fikk behandling i samme rekkefølge 4) Overkrysningsstudie hvor behandling med placebo og lavdose naltrekson ikke hadde samme varighet 5) Få hendelser, stor usikkerhet eller tallverdier ikke oppgitt

\*P-verdien forteller her noe om sannsynligheten for å observere en større forskjell, gitt hypotesen om at ingen forskjell er riktig. F[x,y] foreller noe om formen på fordelingen og er en annen måte å si som om forskjellen på.

## Sykdomsforløp

Fibromyalgi er kjennetegnet ved kroniske muskelsmerter og har ingen kjent årsak (13, 27). Ingen av de inkluderte studiene rapporterte remisjon. Younger og Mackey skrev at seks av ti deltakere oppnådde respons, definert som  $\geq 30$  % større nedgang i symptomer under behandling med lavdose naltrekson sammenliknet med placebo-delen av studien (tab. 4).

Younger og medarbeidere definerte respons som  $\geq 30$  % nedgang i smerte sammen med 30 % nedgang i fatigue eller 30 % bedring i søvn. Dette inntrådte for ni personer (32 %) under behandling med lavdose naltrekson og tre personer (11 %) under placebo-behandling. Analysene forutsatte at pasientene var tilbake på utgangsnivå før de startet ny behandling etter overkrysningsstudie. Vi kan ikke se om det er justert i analysen for at hver pasient var sin egen kontroll. Det var uklart hvordan ulik lengde på lavdose naltrekson og placebo behandlingsperioder påvirket resultatet. Forfatterne rapporterte at forskjellen i responsrate var signifikant ( $\chi^2=3,82$ ;  $p=0,05$ ). Tallene for antall personer som fikk respons, indikerte at det var i favør av lavdose naltrekson.

## Funksjon i dagliglivet

I studien til Younger and Mackey rapporterte deltakerne daglig på alvorligheten av fibromyalgisymptomene. Hvilken periode av studien deltakerne var i (baseline, placebo, lavdose naltrekson, wash-out) hadde signifikant betydning for fibromyalgisymptomene ( $F[3,254]=8,67$ ;  $p<0,0005$ ). I placeboperioden var symptomene redusert med 2,3 %, mens de var redusert med 32,5 % med lavdose naltrekson. I tillegg



til denne daglige rapporteringen, svarte pasientene på The fibromyalgia impact questionnaire (FIQ) ved studiebesøk hver andre uke. FIQ score var også signifikant knyttet til behandlingsperiode ( $F[1,66]=8,96$ ;  $p<0,0005$ ). Dette tilsvarte en reduksjon i symptomer på 16,7 % i placeboperioden og 31,7 % i perioden med naltrekson.

Forfatterne rapporterte også at «drug condition had a significant impact on:» blant annet daglig smerte ( $F[3,287]=5,6$ ;  $p=0,001$ ) og stress ( $F[3,236]=4,67$ ;  $p=0,003$ ) (12).

Younger og medarbeidere rapporterte at forskjellen i smertereduksjon var statistisk signifikant mellom lavdose naltrekson og placebo, ( $F[1,30]=6,4$ ;  $p=0,016$ ) (13). Smertealvorlighet var målt på en 0-100 skala de siste tre dagene i hver behandlingsperiode. Reduksjon i smerte med placebo var i gjennomsnitt 18,0 (95 % KI +/-10,8 %), mens gjennomsnittlig reduksjon i smerte med lavdose naltrekson var 28,8 (+/-9,3 %). Funnene var tilsvarende om man la de siste syv dagene til grunn ( $F[1,66]=12,3$ ;  $p=0,001$ ). Analysene har samme forutsetninger som under respons.

Younger og medarbeidere rapporterte også pasientenes generelle tilfredshet med livet, humør/stemmingsleie («mood»), søvnkvalitet og fatigue (13). De fant at lavdose naltrekson ga signifikant bedre effekt enn placebo for generell tilfredshet (11,1 % vs. 3,2 %,  $F[1,34]=4,3$ ;  $p=0,045$ ) og humør (10,7 % vs 2,1 %,  $F[1,37]=4,6$ ;  $p=0,039$ ). Det var ikke signifikante forskjeller for søvnkvalitet (10,4 % bedring vs. 9,2 %,  $F[1,31]=0,3$ ;  $p=0,575$ ) eller fatigue (12,6 %reduksjon vs. 7,8 %,  $F[1,59]=0,55$ ;  $p=0,461$ ).

## **Bivirkninger**

Ingen av studiene rapporterte alvorlige bivirkninger (12, 13). Younger og medarbeidere rapporterte at en deltaker trakk seg på grunn av bivirkninger (tørre øyne og munn, og tinnitus/øresus) etter tre dager med lavdose naltrekson (13). Det gir en RR på 2.82 og 95 % KI (0.12, 64.39).

Younger og Mackey fant at to personer i studien rapporterte mer livlige drømmer og at en person hadde forbigående kvalme og søvnløshet de første nettene med inntak av kapsler (studielegemiddel). Det var ikke tydelig om hendelsene oppsto under behandling med placebo eller lavdose naltrekson. Forfatterne har også undersøkt sammenheng mellom studieperiode og følgende utfall: fatigue ( $F[3,224]=4,05$ ;  $p=0,008$ ), søvnkvalitet ( $F[3,230]=3,28$ ;  $p=0,022$ ), gastrointestinale problemer ( $F[3,302]=2,991$ ;  $p=0,031$ ), hodepine ( $F[3,279]=2,538$ ;  $p=0,057$ ), tankevirksomhet og konsentrasjon ( $F[3,226]=1,338$ ,  $p=0,263$ ), tristhet ( $F[3,229]=1,016$ ;  $p=0,386$ ) (12). Forfatterne la signifikansnivået til  $p<0,014$  fordi de gjorde multiple sammenlikninger. Post hoc analyser viste at symptomene var mindre uttalt med lavdose naltrekson enn med placebo og ved baseline.

Younger og medarbeidere rapporterte prosentandel av deltakerne som fikk ulike bivirkninger fordelt på placebo og lavdose naltrekson (13). Vi klarte ikke å finne ut hvor mange pasienter de la til grunn for hver av gruppene, og vi kunne derfor ikke regne oss tilbake til antall personer og relativ risiko for hendelsene. Vi vet heller ikke om samme person kan stå bak den samme bivirkningen i begge gruppene, da dette er en overkrysningsstudie. Livlige drømmer oppsto hos 37 % med lavdose naltrekson vs. 13 % på placebo (Pearsons chi-kvadrat test  $\chi^2=4,4$ ;  $p=0,037$ ) og hodepine ble rapportert av 16 % på lavdose naltrekson vs. 3 % på placebo ( $\chi^2=4,05$ ;  $p=0,044$ ). Ut over dette rapporterte forfatterne følgende bivirkninger uten statistiske beregninger: kvalme/mageplager (16 % vs. 7 %), mareritt (13 % vs. 3 %), søvnløshet (16 % vs. 10 %), tørrhet i munnhule og svelg (10 % vs. 3 %), kortpustethet, uro, oppspilthet, økt hårvekst, økt svette og svimmelhet (alle 3 % vs. 0 %) og vektøkning (0 % vs. 3 %).

## Personer med kreft

For personer med kreft identifiserte vi én publisasjon, Seifrabiei og medarbeidere (14). Den randomiserte kontrollerte studien var utført ved et senter i Iran. Livskvalitet ble målt hos 89 pasienter med blodkreft. Pasientene var randomisert til 3 mg naltrekson per dag eller placebo, og de ble fulgt i fem måneder. Pasientene fikk studiemedisin i tillegg til standard kreftbehandling. Studien inkluderte pasienter med og uten metastaser. Etter fem måneder hadde tolv pasienter i naltreksongruppen og seks i placebogruppen avbrutt studien uten at det er oppgitt noen årsak til dette.

Vi har vurdert at denne studien har høy risiko for systematiske skjevheter, blant annet som følge av det store frafallet som forfatterne ikke har gjort rede for, og andre uklarheter i rapporteringen (se vedlegg 4). Dette, sammen med at det var få pasienter inkludert i studien og at det kun er en studie på effekt av lavdose naltrekson på kreftpasienter, gjør at vi har vurdert kvaliteten på dokumentasjonen for hvert av utfallene som svært lav. Det er med andre ord ikke mulig å konkludere noe om hvilken effekt lavdose naltrekson eventuelt har hos pasienter med kreft.

**Tabell 5. Oversikt over resultater for personer med kreft**

Utfall	Sammenlikning av risiko i de to gruppene (95 % KI) Antatt risiko      Tilsvarende risiko Vanlig oppfølging (placebo)      Lavdose naltrekson (LDN)	Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
<b>Sykdomsforløp</b>				
Sykdomsforløp	Ikke rapportert i den inkluderte studien			
<b>Funksjon i dagliglivet</b>				
Livskvalitet (1 måned)	Utfall med statistisk signifikante forskjeller: -sosial fungering (fordel for LDN)		89 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1</sup>
Livskvalitet (3 måneder)	Utfall med statistisk signifikante forskjeller (alle; fordel for LDN): -sosial fungering -kvalme og oppkast -dårlig matlyst		87 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1</sup>

<b>Livskvalitet (5 måneder)</b>	Utfall med statistisk signifikante forskjeller (alle; fordel for LDN): -fysisk funksjonsnivå -rollefungering -samlet livskvalitet -kvalme og oppkast -dårlig matlyst	71 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1</sup>
<b>Bivirkninger</b>			
<b>Alvorlige bivirkninger</b>	Ikke rapportert i den inkluderte studien		
<b>Andel med bivirkninger</b>	Ikke rapportert i den inkluderte studien		
<b>KI:</b> Konfidensintervall. Antatt risiko er basert på kontrollgruppen i de(n) inkluderte studiene for utfallet. <sup>1</sup> Høy risiko for bias, få pasienter og kun en studie			

## Sykdomsforløp

Forskerne undersøkte ikke effekt på sykdomsforløp.

## Funksjon i dagliglivet

Vi vurderer at livskvalitet er en måte å måle funksjon i dagliglivet. Livskvalitet ble målt ved hjelp av den iranske versjonen av spørreskjemaet EORTC QLQ-30. Spørreskjemaet inneholder 30 spørsmål som pasientene selv svarer på. Resultattabellen rapporterer 15 utfall på fem ulike funksjonsområder (fysisk funksjonsevne, rollefunksjon, emosjonell funksjonsevne, kognitiv funksjonsevne, sosial funksjonsevne), en skala for samlet livskvalitet (samlet livskvalitet) og ni ulike symptomer (smerte, kvalme og oppkast, tungpustethet, innsovningsvansker, dårlig matlyst, forstoppelse, diare, trøtthet/utmattelse, økonomiske problemer). Publikasjonen omtalte ikke hvordan de 30 spørsmålene i spørreskjemaet ble til de 15 utfallene eller om det kan være data/resultater som ikke var publisert.

Forfatterne rapporterte gjennomsnitt i hver gruppe ved baseline, samt etter en, tre og fem måneder. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene ved baseline. Etter fem måneder var det statistisk signifikante forskjeller for fem av utfallene, alle i favør av naltrekson (fysisk funksjonsevne, rollefunksjon, sosial funksjonsevne, kvalme og oppkast, dårlig matlyst). Vi har ikke kunnet regne endring fra baseline til tre eller fem måneder, da antallet deltakere ikke er det samme ved tidspunktene. Manglende rapportering av statistiske metoder og korrelasjoner mellom måletidspunktene gjør at det ikke er mulig å beregne endring fra baseline til en måned.

Vi spurte forfatterne via e-post om statistiske metoder og om det var upubliserte data, men vi fikk ingen tilbakemelding.

## Bivirkninger

Forfatterne rapporterte ikke om pasientene hadde bivirkninger av studiemedisinen.

## Personer med hiv

Vi identifiserte en studie som undersøkte lavdose naltrekson i hiv-positive personer som får antiretroviral behandling (15). Studien var utført i Mali av Traore og medarbeidere. Deltakerne ble randomisert til naltrekson 3 mg daglig (51 pasienter) eller placebo (49 pasienter) for ni måneder. Alle deltakerne fikk antiretroviral behandling.

Kvaliteten av dokumentasjonen er av for lav kvalitet til at vi kan si om lavdose naltrekson er forskjellig fra placebo i å gi en gunstige eller uheldige effekter på sykdomsforløp hos pasienter med hiv som får antiviral behandling (tab. 6).

**Tabell 6. Oversikt over resultater hos pasienter med hiv**

Utfall	Sammenlikning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Statistiske beregninger	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko			
	Vanlig oppfølging (placebo)	Lavdose naltrekson (LDN)			
<b>Sykdomsforløp, ved studieslutt (9 måneder)</b>					
<b>CD4 nivå</b> (forskjell i økning, celler/mm <sup>3</sup> )		42,09	P=0,067	100 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,2,3,4</sup>
<b>CD4 prosent</b> (forskjell i økning)		2,1	P=0,229	100 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav <sup>1,2,3,4</sup>
<b>Funksjon i dagliglivet</b>					
Funksjon i dagliglivet (smerte, sykehusinnleggelse, livskvalitet etc.)	Studien rapporterte ikke resultater knyttet til funksjon i dagliglivet.				
<b>Bivirkninger</b>					
<b>Alvorlige bivirkninger</b>	Studien rapporterte ikke resultater for alvorlige bivirkninger				
<b>Andel med bivirkninger</b>	Studien rapporterte kun at det ikke oppsto bivirkninger av lavdose naltrekson				

**KI:** Konfidensintervall.

Antatt risiko er basert på kontrollgruppen i de(n) inkluderte studiene for utfallet.

1) En studie, uklar reproducerbarhet 2) få deltakere 3) justerte analyser uten estimat for usikkerhet 4) studie utført i Mali, usikker overførbarhet til norske pasienter for eksempel tilgang til helsetjenester, kosthold mm

## Sykdomsforløp

Forfatterne rapporterte to dødsfall i lavdose naltreksongruppen og tre dødsfall i placebogruppen. Fire av dødsfallene var knyttet til svært lavt CD4 nivå, og det siste til kreft. Årsakene er ikke koplet til respektive behandlingsgrupper.

CD4 nivå og CD4% er et mål på sykdomsforløp og hiv-indusert svekkelse av immunsystemet. CD4 nivået synker når immunsystemet svekkes. Disse verdiene ble målt gjentatte ganger gjennom studien (15 dager til ni måneder). Forfatterne av studien har laget modeller som også justerer for/ tar inn en del demografiske data, samt de

immunologiske og virologiske data. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene ved noe tidspunkt. Ved studieslutt var den justerte forskjellen mellom lavdose naltrekson og placebo, i økning av CD4 nivå 42,02 celler/mm<sup>3</sup> (31,62 %), p=0,067. Tilsvarende for økning i CD4 % var 2,1 % (22,95 %), p=0,229.

### **Funksjon i dagliglivet**

Det er ikke rapportert utfall knyttet til funksjon i dagliglivet.

### **Bivirkninger**

Ingen av deltakerne i studien rapporterte på noe tidspunkt bivirkninger av lavdose naltrekson. Forfatterne mistenkte ikke lavdose naltrekson å ha noe med dødsfallene i studien å gjøre. Det er ikke redegjort for typen bivirkninger eller tallverdier. I metod delen av artikkelen kommer det frem at de har målt toksisitet ved å undersøke nivå av leverenzymmer, kreatinin og hemoglobin.

---

## **Personer med kroniske smertetilstander**

---

For pasienter med kronisk smerte identifiserte vi tre randomiserte kontrollerte studier. Studiene inkluderte pasienter med artrose ("slitasjegikt") (16), kroniske ikke-maligne smerter (CNMP) (18) og kroniske smerter i korsryggen (17).

To av studiene (16, 18) undersøkte en fast kombinasjon av naltrekson og oksykodon (kalt Oxytrex) sammenliknet med placebo eller oksykodon alene. Chindalore og medarbeidere inkluderte pasienter med smerter i hofta eller kne, mens Webster og medarbeidere inkluderte pasienter med smerter i korsryggen. I begge studier ble pasientene randomisert til en av fire grupper, hvorav en placebogruppe. En gruppe fikk kun oksykodon fire ganger per dag (oksykodon qid), en gruppe fikk oksykodon og 0,001 mg naltrekson to ganger per dag (Oxytrex bid), en tredje gruppe fikk oksykodon og 0,001 mg naltrekson fire ganger per dag (Oxytrex qid). Daglig dose naltrekson ble 0,002 mg eller 0,004 mg, mens oksykodondosen var lik i alle grupper. Chindalore og medarbeidere fulgte pasientene i tre uker. Dosen av oksykodon økte hver uke, fra totalt 10 mg per dag de første tre dagene til 40 mg per dag den tredje uken. I studien til Webster og medarbeidere startet pasientene på 10 mg oksykodon per dag, og ble i løpet av de seks første ukene titrert opp til de hadde smerteintensitet  $\leq 2$  eller maksimalt 80 mg oksykodon per dag. Deretter fikk de sin endelige dose i 12 uker.

Flere av resultatene i disse studiene gjelder for kombinasjonen av naltrekson og oksykodon mot placebo. I disse tilfellene er det ikke mulig å isolere effekten av lavdose naltrekson, fordi naltrekson alltid gis sammen med oksykodon, mens placebogruppen ikke får oksykodon. Effekten av kombinasjonsbehandling med oksykodon og

lavdose naltrekson er ikke relevant for problemstillingen i denne rapporten, og vi har derfor utelatt resultater for denne kombinasjonen.

Hamann og medarbeidere (17), inkluderte pasienter med kroniske, ikke-maligne smerter. De undersøkte effekten av å legge lave doser naltrekson til behandling med morfininfusjon (intratekalt, som er innstikk gjennom ryggmargshinnene). Pasientene ble randomisert til 0,1 mg naltrekson, 0,01 mg naltrekson eller placebo.

Totalt sett har vi vurdert kvaliteten på dokumentasjonen for lavdose naltrekson til pasienter med smerter til å være svært lav. Det var bare for utfallet frafall grunnet uønskete hendelser vi kunne slå sammen data fra noen av studiene for å få mer robuste resultater.

**Tabell 7. Oversikt over resultater for pasienter med kroniske smerter**

Utfall	Sammenlikning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Statistiske beregninger	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko			
	Vanlig oppfølging (placebo)	Lavdose naltrekson (LDN)	Relativ effekt (95 % KI)		
<b>Sykdomsforløp</b>					
Sykdomsforløp	Ikke rapportert i de inkluderte studiene				
<b>Funksjon i dagliglivet</b>					
Smerteintensitet (Forskjell i % endring fra baseline til uke 3)	Oxytrex bid vs oksykodon (-39 % vs -24,6%)		p=0,006	309 (1 studie) (16)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1,2,3</sup>
	Oxytrex bid vs Oxytrex qid, (-39 % vs 26%)		p=0,003		
Smerteintensitet (Forskjell i % endring fra baseline til uke 12 (95% KI))	Oxytrex bid vs oksykodon: 3,6 % (-3,00;10,20) <sup>#</sup>			608 (1 studie) (18)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1,2,3</sup>
	Oxytrex qid vs oksykodon: 5 % (-1,71;11,71) <sup>#</sup>				
	Oxytrex qid vs Oxytrex bid: 1,40 % (-5,40; 8,20) <sup>#</sup>				
Smerteintensitet (Forskjell i median forskjell i smerteintensitet – pain intensity difference - PID)	Det var ikke signifikante forskjeller i median PID til fordel for 0,01 mg naltrekson per dag for dag 2-7		p<0,07	15 (1 studie) (17)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1,2,3</sup>
Div. mål på daglige funksjoner	Ingen statistisk signifikant forskjell mellom aktive behandlingsgrupper (ingen tallverdier rapportert)			917 (2 studier) (16, 18)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>2,3,4</sup>
<b>Bivirkninger</b>					
Alvorlige bivirkninger	Ingen alvorlige bivirkninger eller dødsfall rapportert			623 (2 studier) (17, 18)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>2,3</sup>
Andel med bivirkninger	Ingen statistisk forskjell mellom gruppene i forekomst av bivirkninger (Webster).  Rapportert som: at insidens av bivirkninger var sammenliknbar mellom aktive behandlinger (ikke tallfestet) (Chindalore)			917 (2 studier) (16, 18)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>2,3</sup>

<b>Frafall grunnet uønskede hendelser#</b>	252 per 1000	255 per 1000 (202 til 321)	1,01 (0,80 til 1,27)	917 (2 studier) (16, 18)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>2,5</sup>
--	--------------	-------------------------------	----------------------	-----------------------------	----------------------------------

**KI:** Konfidensintervall.

Antatt risiko er basert på kontrollgruppen i de(n) inkluderte studiene for utfallet.

# Våre beregninger basert på data i publikasjonen

1) Kun en studie 2) Få pasienter 3) Stort frafall 4) Tallverdier ikke oppgitt 5) Heterogenitet i doser naltrekson og behandlingstid

## Sykdomsforløp

Ingen av studiene undersøkte sykdomsforløpet.

## Funksjon i dagliglivet

Smerteintensitet er viktig for livskvaliteten og for funksjonsnivå. To studier målte smertenivå på en 11-punkts skala ved baseline, underveis i studieperioden, og ved studieslutt (16, 18). På grunnlag av dette beregnet forfatterne prosentvis endring i smerteintensitet fra baseline. I studien til Chindalore og medarbeidere oppnådde gruppen som fikk Oxytrex bid 39 % reduksjon i smerteintensitet fra baseline. Dette var statistisk signifikant større endring enn for hver av de andre gruppene (oksykodon qid oppnådde 24,6 % reduksjon ( $p=0,006$ ) og Oxytrex qid oppnådde 26 % reduksjon ( $p=0,003$ )). Resultatene var basert på en variansanalyse (ANOVA) med behandling og kjønn som faktorer. Forfatterne brukte videreføring av sist kjente mål (last observation carried forward, LOCF) ved manglende data.

I studien til Webster og medarbeidere hadde alle grupper med aktiv behandling statistisk signifikant større reduksjon i smertescore enn placebogruppen ved endt studieperiode. Forfatterne oppga prosentvis endring, med standardavvik, for hver gruppe. Oksykodon-gruppen oppnådde en reduksjon på 46,2 % ( $\pm 33,60$ ), mens Oxytrex qid oppnådde reduksjon på 41,2 % ( $\pm 35,15$ ) og Oxytrex bid 42,6 % ( $\pm 34,46$ ). Basert på dette har vi beregnet forskjellen i endring mellom gruppene med aktiv behandling. Vi fant ingen forskjell i prosentvis reduksjon i smertescore (95 % KI) for Oxytrex bid versus oksykodon 3,6 % (-3,00 til 10,20), Oxytrex qid versus oksykodon var 5 % (-1,71 til 11,71), og for Oxytrex qid versus Oxytrex bid 1,40 % (-5,40 til 8,20).

I tillegg til å måle selve smertelindringseffekten, undersøkte Chindalore og medarbeidere pasientenes samlede vurdering av behandlingen. I dette inngikk pasientenes vurdering av studiemedisinene, kvaliteten på smertelindringen samt smertekontrollen gjennom dagen. 19,6 % av pasientene i oksykodongruppen scoret den samlede vurderingen av behandlingen etter tre uker som «utmerket» eller «svært god». Det samme gjorde 22,5 % av dem som fikk Oxytrex qid og 30,4 % i gruppen som fikk Oxytrex bid. Videre vurderte pasientene kvaliteten på smertelindringen. Andelene som etter tre uker rapporterte kvaliteten som «utmerket» eller «svært god» var 19,6 % for både oksykodon og Oxytrex qid og 33,3 % for Oxytrex bid. Pasientene rapporterte også smertekontroll. Andelen som etter tre uker rapporterte at de hadde god

kontroll på smertene gjennom hele dagen var 34,3 % for oksykodon, 37,3 % for Oxytrex qid og 43,2 % for Oxytrex bid. Forfatterne har ikke redegjort for hvordan data for de sekundære utfallene er behandlet. Derfor var det ikke mulig for oss å beregne hvorvidt det er forskjeller mellom gruppene for disse utfallene.

Videre målte Chindalore og medarbeidere forbedring på WOMAC Index (Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index). Her fant de større forbedring i gruppen Oxytrex bid enn i de andre gruppene, men forskjellen mellom Oxytrex bid og oksykodon var ikke statistisk signifikant (tallverdier ikke oppgitt). Forfatterne oppga at Short-Form 12-Question Health Survey (SF-12) inngikk som en del av studien, men det er ikke rapportert noen resultater for dette utfallsmålet.

Webster og medarbeidere benyttet også Short-Form 12-Question Health Survey (SF-12), Oswestry Disability Index (ODI), Quality of Analgesia samt Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS). For Quality of analgesia, Global assessment of drug samt for den fysiske delen av SF-12 var det ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene med aktiv behandling (p-verdier ikke rapportert). For ODI og for den mentale delen av SF-12 var det ingen statistisk signifikante forskjeller mellom noen av gruppene (p-verdier ikke rapportert). Etter én dag hadde Oxytrex bid 56 % lavere gjennomsnittlig SOWS score enn oksykodon ( $p=0,009$ ), men dag 2-4 var det ikke lenger statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene (ingen resultater eller p-verdi oppgitt).

I studien til Hamann og medarbeidere rapporterte pasientene smerte på en VAS-skala fra 1-10. Smerte ble målt ved baseline, deretter tre ganger daglig i syv dager. Forskerne beregnet pain intensity difference (PID), det vil si endring i smerteintensitet fra baseline. Publikasjonen rapporterte ingen resultater, men oppga om det var statistisk signifikante forskjeller (p-verdi) i median PID mellom gruppene på ulike tidspunkt i løpet av de syv dagene studien varte. Gjennomsnittlig (SD) baseline VAS score var 6,8 (1,5), og lik i de tre gruppene. Forskerne rapporterte forskjeller til fordel for 0,1 mg naltrekson per dag for dagene 2-7.

### **Bivirkninger**

To av de inkluderte studiene rapporterte at det ikke oppsto alvorlige bivirkninger eller dødsfall (17, 18). Den siste studien omtalte ikke bivirkninger (16).

Det var ikke observert noen forskjell i bivirkningsprofil mellom mellom gruppene som fikk aktiv behandling i studien til Chindalore og medarbeidere (16). Forfatterne rapporterte spesifikke bivirkninger som oppsto i minst 5 % av deltakerne i minst en behandlingsgruppe, men har ikke oppgitt statistiske testverdier på tvers av gruppene.



Webster og medarbeidere fant ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i forekomst av bivirkninger (ingen verdier oppgitt). For spesifikke bivirkninger oppga de moderat til alvorlige opioidrelaterte bivirkninger per pasient.

Både Webster og medarbeidere og Chindalore og medarbeidere rapporterte antall pasienter som avsluttet behandlingene som følge av bivirkninger. Det gjaldt henholdsvis 108 og 50 personer i gruppene som fikk Oxytrex bid og Oxytrex qid samlet. Tilsvarende for de to studiene var det henholdsvis 49 og 29 personer i oksykodon gruppen som avsluttet grunnet bivirkninger. Vi utførte en metaanalyse på tvers av de to studiene. Det var ikke vist forskjell mellom de som fikk Oxytrex (uavhengig av dose) og de som fikk oksykodon i risiko for å avslutte behandlingen som følge av bivirkninger RR 1,01 (0,80-1,27).

Hamann og medarbeidere rapporterte for bivirkninger at gruppen som fikk 0,1 mg naltrekson hadde 7 hendelser, gruppen som fikk 0,01 mg naltrekson hadde 26 hendelser, mens placebogruppen hadde 25 hendelser. Hvilke bivirkninger det var snakk om er ikke oppgitt, heller ikke hvorvidt forskjellene mellom gruppene var statistisk signifikante.

## Personer med opioidavhengighet

For personer med opioidavhengighet identifiserte vi seks publikasjoner (19-24). Kosten og medarbeidere utførte en kontrollert dobbeltblindet studie. De resterende fem studiene var randomiserte kontrollerte studier. To av studiene undersøkte de samme pasientene (21, 22). Konsentrasjon av lavdose naltrekson i studiene varierte fra 0,0001 mg til 1 mg/dag. Behandlingstiden var fra fire timer til seks måneder (se tabell 1 og vedlegg 4 for mer informasjon).

Selv om alle studiene inkluderte pasienter med opioidavhengighet, var det ulike sammenlikninger, ulike forskningsspørsmål og ulike settinger. Vi kunne derfor ikke slå sammen resultatene i meta-analyser. Studiene inkluderte få pasienter, hadde ofte kort varighet, og det var uklart hvordan de var utført. Det medfører at kvaliteten på dokumentasjonen er svært lav, og vi kan derfor ikke trekke noen konklusjoner. En oversikt over hovedresultatene er vist i tabell 8.

**Tabell 8. Oversikt over resultater for opioidavhengighet**

Utfall	Sammenlikning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Sammenlikning av risiko i de to gruppene (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko			
	Vanlig oppfølging (placebo)	Lavdose naltrekson (LDN)			
<b>Sykdomsforløp</b>					
<b>Total bedring</b> (mye eller svært mye bedring, målt ved CGI-S)	39 av 57	0,125 mg 53 av 59	RR 1,31 (1,08 til 1,60) <sup>#</sup>	174 (1 studie) (21)	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>1</sup>
		0,250 mg 52 av 58	For begge sammenlikningene		

## Funksjon i dagliglivet

### Etter seponering av buprenorfin

<b>Abstinens-symptomer</b> (Skala ikke oppgitt)	Resultatene indikerer færre abstinenssymptomer for naltrekson vs nalokson	(F=5.7; df=1.26; P<0.02).	15 (1 studie) (19)	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>2</sup>
---	---	---------------------------	-----------------------	--------------------------------

### Etter seponering av metadon

<b>Abstinens-symptomer</b> (varighet og intensitet)	Rapportert kun som: Signifikant mindre abstinens i gruppen forbehandlet med naltrekson enn i placebo	.	16 (1 studie) (20))	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>2</sup>	
<b>Abstinens-symptomer (SOWS)</b> (Gj.snittlig (SD) dag 2-6, skala fra 0-64)	22,28 (11,9)	0,125 mg 18,63 (12,4)	P=0,001	174 (1 studie) (21),	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>3</sup>
		0,250 mg 19,1 (10,1)	P=0,04		
<b>Abstinens-symptomer (OOWS)</b> (Gj.snittlig (SD) dag 2-6, skala 0-13)	2,47 (1,7)	0,125 mg 1,71 (1,2)	p=0,001	174 (1 studie) (21)	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>3</sup>
		0,250 mg 1,80 (1,5)	p verdi ikke rapportert.		
Retensjon i behandling (antall behandlingsdager, gj.snitt (SD))	5,12(1,4)	0,125 mg 5,30(1,3)	[F=2,04 (2,173) p=0,13]	174 (1 studie) (21)	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>3</sup>
		0,250 mg 5,57(0,9)			
Tilleggsmedikasjon (andel som spør etter medisiner)	36 av 57	0,125 mg 30 av 59	p= 0,16-0,73, range dag 1-6 $\chi^2$ tester	174 (1 studie) (21)	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>1</sup>
		0,250 mg: 36 av 58			
<b>Redusert stoffbruk</b> (% positive urinprøver for «any drug» ved dag 7)	20 av 29	0,125 mg 15 av 33	RR 0,66(0,42 til 1,03)#	96 (1 studie) (22)	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>5</sup>
		0,250 mg: 16 av 34	RR 0,68(0,44 til 1,05)#		
<b>Andel engasjert i ettervern ved dag 7</b>	9 av 29	0,125 mg 17 av 33	RR 1,66 (0,88 til 3,13)#	96 (1 studie) (22)	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>5</sup>
		0,250 mg: 22 av 34	RR 2,08 (1,15 til 3,79)#		
<b>«Subjectiv liking»</b>	Ingen signifikant forskjell med eller uten naltrekson.			14 (1 studie) (24)	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>7</sup>

### Bivirkninger

<b>Alvorlige bivirkninger</b>	2 studier rapporterte: Ingen alvorlige bivirkninger. En tredje: rapporterte 5 SAEs hos totalt 4 pasienter (1 i 0,5 mg, 2 i 50 mg og 1 i ukjent gruppe)			264 (3 studier) (21, 23, 24)	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>8</sup>
Andel med bivirkninger	1 person med krampeliggnende symptomer	1 person med høyet blodsukker		174 (1 studie) (21)	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>8</sup>
	Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for peak puls, p=0,79; systolisk blodtrykk, p=0,21; eller diastolisk blodtrykk, p=0,12			174 (1 studie) (21)	⊕⊕⊕⊕ svært lav <sup>8</sup>
Frafall grunnet bivirkninger	En studie rapporterte ingen frafall pga. bivirkninger			174 (1 studie) (21)	
	En av de med alvorlige bivirkninger trukket fra studien			66 (1 studie) (23)	

**KI:** Konfidensintervall.

Antatt risiko er basert på kontrollgruppen i de(n) inkluderte studiene for utfallet.

# Beregnet av Kunnskapssenteret

1) Uklar reproduserbarhet (kun en studie), få pasienter, ingen avvik oppgitt 2) Uklar risiko for systematiske skjevheter, mangelfull rapportering av resultater (ingen tall), få deltagere, uklar reproduserbarhet (kun en studie) 3) Uklar reproduserbarhet (kun en studie) få pasienter, store avvik 4) Uklar risiko for systematiske skjevheter, få deltagere, uklar

reproduserbarhet (kun en studie), store avvik 5) Uklar risiko for systematiske skjevheter, få deltagere, uklar reproduserbarhet (kun en studie), ingen avvik 6) Høy risiko for systematiske skjevheter (studien avsluttet før planlagt. Forfatterne sier at studien har for lav styrke til å konkludere), få deltagere, uklar reproduserbarhet (kun en studie) 7) Uklar reproduserbarhet (kun en studie), få hendelser, mangler informasjon om spredning 8) Uklar risiko for systematiske skjevheter, få hendelser, uklar reproduserbarhet (kun en studie) 9) Uklar reproduserbarhet (1 studie), få hendelser.

---

## **Sykdomsforløp**

En av studiene undersøkte total bedring målt ved «Clinical Global Impression» (CGI-S), en 4 punkts skala (21). Ved studieslutt var det flere pasienter i naltrekson-gruppene enn i placebogruppen som klassifiserte seg som bedret eller veldig bedret sammenliknet med baseline ( $p=0,001$ ). Vi har beregnet relativ risiko og 95 % konfidensintervall til RR 1,31 (1,08 til 1,60) for hver av dosene naltrekson versus placebo.

## **Funksjon i dagliglivet**

Alle de seks inkluderte studiene rapporterte resultater knyttet til funksjoner i dagliglivet, i de fleste tilfeller abstinenssymptomer, se tabell 8. Nedenfor beskriver vi resultater fra de ulike studiene i mer detalj.

### ***Abstinenssymptomer etter seponering av buprenorfin***

Kosten og medarbeidere (19) inkluderte pasienter hvor buprenorfin ble seponert, og de undersøkte om det var forskjell i abstinenssymptomer avhengig av om pasienten fikk placebo, nalokson eller naltrekson. Studien gikk over fire dager, på dag to ble buprenorfin seponert, på dag tre fikk alle placebo og på dag fire fikk deltakerne 1 mg naltrekson eller 0,5 mg/kg nalokson. Symptomer ble målt ved hjelp av 15 kriterier, på en skala fra 0-3 (totalscore 0-45) som inkluderte selvrapporterte kriterier som «sug etter stoff», anoreksi, muskelsmerter, nedsatt energi samt observasjoner gjort av blindet sykepleier: irritabilitet, rastløshet, gjesping, gåsehud, skjelving, svetting, kvalme, oppkast, diaré, rennende øyne og rennende nese. Pasienter som fikk nalokson viste økt abstinens sammenliknet med placebo (dag fire sammenliknet med dag tre), mens det ikke var forskjell for naltreksongruppen. Sammenlikningen mellom de aktive gruppene på dag 4, («two-way interaction with challenge type») ga  $F=5,7$ ;  $df=1,26$ ;  $P<0,02$ . Resultatene indikerer at dette er i favør av naltrekson.

### ***Abstinenssymptomer etter seponering av metadon***

Mannelli og medarbeidere utførte en studie hvor 16 metadonpasienter fikk naltrekson (0,25-1,25 mg/dag) eller placebo i tre dager (20). På dag fire og fem ble metadon trappet ned og seponert, og på dag seks, syv og åtte fikk alle naltrekson. Abstinenssymptomer i gruppen som ble forbehandlet med naltrekson var av kortere varighet og de var mindre intense. Forfatterne oppga ikke tallverdier, kun at det var statistisk signifikante forskjeller.

Mannelli og medarbeidere utførte så en studie hvor 174 inneliggende metadonpasienter fikk naltrekson 0,125 mg/dag, naltrekson 0,250 mg/dag eller placebo i seks dager (21). Metadon ble gradvis trappet ned og seponert mot utskriving på dag seks.

Abstinens målt med SOWS (the Subjective Opiate Withdrawal Scale) viste lavere abstinens i naltreksongruppene enn i placebogruppen for begge dosegrupper. Abstinens målt ved OOWS (the Objective Opiate Withdrawal Scale) var forskjellig etter justering for score ved baseline og studiested [ $F=13,28$  (2,168)]. Spesielt scorete gruppen som fikk naltrekson 0,125 mg/dag lavere sammenliknet med placebo. For mer detaljer se tabell 8.

Forfatterne rapporterte videre at det ikke var forskjeller i behandlingsretensjon mellom de tre gruppene [ $F=2,04$  (2,173)]. Det var heller ingen forskjeller i behov for tilleggsmedikasjon mellom gruppene. Vi rapporterer ikke resultatene for «sug etter stoff» spesifikt da disse inngår i SOWS.

Mannelli og medarbeidere fulgte de samme pasientene videre en uke etter utskriving (22). De beholdt randomiseringsfordelingen og behandlingen for de gjenværende 96 av 174 pasienter. Det var signifikant mindre abstinenssymptomer, målt med SOWS og OOWS på dag 1, hos personer i naltrekson-gruppen sammenliknet med placebogruppen (SOWS,  $F=29,4$  (2,72),  $p=0,001$ ; OOWS,  $F=17,9$  (2,74),  $p=0,001$ ). De to naltrekson-gruppene (0,125 og 0,250 mg) ble slått sammen, og analysene var justert for score ved utskrivningstidspunktet og alkoholinntak i måneden før behandling.

Det var signifikant mindre bruk av opioid og cannabis ved dag syv i naltrekson-gruppen sammenliknet med placebogruppen ( $p=0,001$  for begge stoffer). For kokainbruk, «enhver bruk av stoff» og alkoholinntak var det ingen forskjell mellom gruppene, henholdsvis  $p=0,16$ ; 0,06 og 0,89 på dag syv. Pasienter på naltrekson hadde signifikant høyere andel med engasjement i ettervern på dag syv enn placebogruppen ( $p=0,004$ ). Vi har beregnet den relative risikoen (RR) med engasjement i ettervern til 1,66 (0,88 til 3,13) for 0,125 mg og RR 2,08 (1,15 til 3,79) for 0,250 mg sammenliknet med placebo. De samme målinger ble også gjort ved dag 1. Det ble rapportert tilsvarende resultater som ved dag syv, bortsett for «enhver bruk av stoff» hvor det etter dag en var mindre i naltreksongruppen.

### ***Funksjon i dagliglivet etter seponering av heroin***

Rea og medarbeidere utførte en studie med seks måneders behandlingsperiode (23). Totalt 66 heroinavhengige pasienter gjennomgikk avrusing en uke med 50 mg naltrekson daglig, før de ble randomisert til 0,05 mg, 0,5 mg eller 50 mg naltrekson per dag. Forfatterne ville undersøke om det var forskjell i etterlevelse av behandling (målt som antall dager med randomisert dose), «sug etter stoff» og heroinbruk. Studien ble stanset før de hadde inkludert det planlagte antallet pasienter. Forfatterne oppga at årsaken var en trend blant deltakerne for skifte til åpen behandling med 50 mg naltrekson, bedre retensjon i behandling og noe høyere andel av personer med abstinens i gruppen som fikk 50 mg naltrekson, uten forskjeller i bivirkninger. Forfatterne utførte Kaplan-Meier analyser for tid i behandling og fant ikke noen forskjeller mellom gruppene ( $\chi^2$  0,1480 og  $p=0,9287$ ). Gjennomsnittlig antall dager i behandling var 47,8; 46,6 og 58,9 for økende doser naltrekson.

### ***Funksjon i dagliglivet ved bruk av opioid for smerte***

Tompkins og medarbeidere utførte en studie hvor hver pasient testet syv ulike kombinasjoner av placebo, naltrekson og oksykodon med minst fem dager mellom skifte i kombinasjon (24). De inkluderte pasienter som hadde pågående opioidmisbruk og som klarte å kjenne forskjell på effekt av opioid agonist (oksykodon 30 mg) og placebo under innledende screeningfase. Hensikten var å undersøke om ultralave doser av naltrekson gitt som tillegg til oksykodon kunne redusere misbruket av oksykodon. Utfallene var «subjective liking» målt ved VAS og spørreskjema for subjektive og objektive opplevelse av effekt, samt bivirkninger. Forfatterne rapporterte at det ikke var forskjeller i hvordan pasientene svarte på «liking» (primære utfall) av behandlingen for den samme oksykodondosen med og uten ultra lav dose av naltrekson. De fant at tillegg av naltrekson i ultralave doser til oksykodon ikke reduserte misbruket.

### **Bivirkninger**

Rea og medarbeidere (23) rapporterte at det oppsto fem alvorlige bivirkninger, i totalt fire pasienter (1 i 0,5 mg; 2 i 50 mg og 1 i ukjent gruppe). En av de andre studiene rapporterte at det ikke var noen alvorlige bivirkninger (22). Disse forfatterne viste også at det ikke var forskjeller mellom gruppene for makspuls,  $p=0,79$ ; systolisk blodtrykk,  $p=0,21$ ; eller diastolisk blodtrykk,  $p=0,12$  (22). Videre rapporterte de at en person i placebogruppen fikk krampelignende symptomer og en i 0,250 mg naltreksongruppen fikk forhøyet blodglukose.

Rea og medarbeidere (23) og Tompkins og medarbeidere (24) rapporterte ikke andre alvorlige bivirkninger. Bivirkningen var rapportert på en slik måte at vi ikke kunne beregne relative forskjeller mellom behandlingsgruppene.

---

## **Planlagte eller pågående studier**

---

Vi søkte etter registrerte studier via [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) og via WHO sin portal <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx?med> søketermen «low dose naltrexone». I vedlegg 5 viser vi tabell 11 over registrerte studier med kontrollgruppe som benyttet naltrekson i de lave dosene vi var interessert i (5 mg eller lavere), eller hvor dosen ikke var tydelig. Vi har ikke opplyst om alle detaljene for de studiene som ser ut til å være de studiene vi har inkludert og omtalt.

Den systematiske oversikten vi inkluderte for pasienter med Crohns sykdom hadde identifisert en pågående studie, NCT 01810185. Denne studien er nå listet som trukket før inkludering av pasienter og er ikke med i tabellen.

---

# Diskusjon

Vi har oppsummert data fra en systematisk oversikt og flere randomiserte kontrollerte og prospektive kontrollerte studier for å undersøke sykdomsforløp, funksjon i dagliglivet og bivirkninger hos personer som bruker lavdose naltrekson.

Lavdose naltrekson har vært omtalt i andre norske publikasjoner (3, 28, 29). Så vidt vi vet er vi de første som har utført systematiske litteratursøk for all bruk av naltrekson i lave doser.

---

## Oppsummering av resultatene

---

Vi identifiserte 16 publikasjoner som fylte våre inklusjonskriterier for personer med Crohns sykdom, multipel sklerose, fibromyalgi, kreft, hiv, ulike smertetilstander og opioidavhengighet. Felles for studiene var at de enten var små, av kort varighet eller hadde andre metodologiske begrensninger. Vi vurderte dokumentasjonen samlet sett til å ha svært lav kvalitet. Studiene hadde uklar eller høy risiko for systematiske skjevheter, resultatene hadde uklar reproduserbarhet, få hendelser, brede konfidensintervall eller spredningen på resultatene var ikke oppgitt. Dette gjør at vi ikke kan konkludere om bruk av lavdose naltrekson er effektivt eller sikkert.

---

## Begrensinger i identifisert dokumentasjon

---

Flere av studiene vi identifiserte hadde et overkrysningsdesign. Det betyr at pasientene får de ulike behandlinger i ulike tidsperioder under studiene. Det forutsetter at selve grunnsykdommen er konstant over tid, og at det er tilstrekkelig tid mellom behandlingene til at eventuelle effekter av behandlingen forsvinner og man unngår utvanning av resultatene. Vi kan ikke være sikre på at dette er tilfelle i de studiene vi har inkludert.

Studiene som inkluderte personer med Crohns sykdom, fibromyalgi, multipel sklerose, kreft og hiv benyttet naltrekson i daglig dose mellom 3 og 5 mg. Behandlingstiden var oftest mellom åtte og 12 uker. Forfatterne beskrev disse som pilotstudier, den første kontrollerte studien eller liknende. Vi kan derfor ikke vente at de skal være av lang varighet, men valg av tidslengde er viktig. Tiden må være lang nok til at en eventuell endring i effekt lar seg måle. Virkningsmekanismen for lavdose

naltrekson er ikke fullt ut kjent. En av hypotesene er at regulering av reseptorer på cellen igjen påvirker immunsystemet (3, 7). På denne bakgrunn er vi usikre på om noen få uker er tilstrekkelig tid til å måle endringer. Det er også slik at det ikke er lagt begrensinger i varighet av tiltenkt bruk. Ved bruk hos pasienter med kroniske sykdommer, kan behandlingstiden bli langvarig. De identifiserte studiene er ikke laget for, og kan heller ikke svare på, spørsmål om effekt og sikkerhet ved langtidsbruk.

Studiene som undersøkte bruk av naltrekson for smerte og ved opioidavhengighet hadde kortere behandlingstid og/eller lavere doser enn hva som ble brukt for de andre indikasjonene. Naltreksondosene varierte fra 0,0001 mg til 1 mg daglig og behandlingsvarigheten varierte mellom en og 18 uker (16-18). De fem studiene som undersøkte lavdose naltrekson ved opioidavhengighet brukte doser fra 0,001-1,25 mg daglig (20-24). For fire av studiene var behandlingstiden inntil åtte dager (23). Vi har ikke undersøkt studier som sammenlikner ulike doser (dosefindende studier) og vi har ingen holdepunkter for å kunne si noe om hvor lav dose av naltrekson som eventuelt kan gi effekt. Det kan derfor være at selve dosevalget gir usikkerhet i om man kan forvente effekt.

Behandlingstiden som ble brukt i flere av studiene kan virke kort. Disse studiene har undersøkt en del utfall som potensielt lar seg måle etter kort tid, slik som daglig smerte, «sug etter stoff» eller abstinenssymptomer. Det er likevel slik at både smer tetilstander og avhengighetsproblemer ikke er kortvarige tilstander. De identifiserte studiene er ikke laget for, og kan heller ikke svare på, spørsmål om effekt og sikkerhet ved langtidsbruk.

Begrepet lavdose naltrekson (LDN) har begynt å bli innarbeidet, men det er ikke entydig definert hva som ligger i lavdose. Ut fra bestillingen vi fikk og noe innledende kartlegging av feltet valgte vi å begrense oss oppad til 5 mg naltrekson per dag, noe som tilsvarer 1/10 av godkjent dose for støttebehandling ved alkoholavhengighet. Vi gjorde ingen begrensinger nedover. Vår gjennomgang av tilgjengelig forskningslitteratur viste at bruken av naltrekson i lave doser ser ut til å kunne deles opp i doser mellom 3 mg og 5 mg og svært lave doser under 1 mg. De svært lave dosene ble benyttet til pasienter med avhengighetsproblemer eller kroniske smerter.

De inkluderte studiene var generelt små. Studien som ligger til grunn for vurdering av klinisk remisjon (CDAI <150) hos pasienter med Crohns sykdom inkluderte 34 personer. Av disse nådde 5 av 18 (28 %) i lavdose naltrekson og 3 av 16 (19 %) i placebogruppen klinisk remisjon, noe som ga RR 1,48 (0,42-5,24). Det kreves færre personer i studien for å påvise en reell forskjell mellom gruppene dersom forskjellen er stor, enn om forskjellen er liten. Beregninger viser at det ville vært nødvendig med 690 pasienter i studien for å påvise den observerte forskjellen (regnet i

<https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>). De inkluderte studiene i denne oversikten er altså ikke store nok til at de kunne ha vist forskjell mellom behandlingsgruppene med sikkerhet.

I denne rapporten har vi også undersøkt hva som er rapportert av bivirkninger i de inkluderte studiene. Bivirkninger deles ofte inn basert på hvor hyppig de oppstår i potenser av ti, fra svært vanlig (flere enn 1 av 10 pasienter) til svært sjelden (færre enn 1 av 10 000). Med utgangspunkt i de små studiene vi har identifisert er det svært usikkert om lavdose naltrekson har vært undersøkt i mange nok pasienter til å få identifisert sjeldne bivirkninger og ikke minst om det kan være relative forskjeller i hyppighet av mer sjeldne bivirkninger mellom ulike behandlingsalternativ.

---

## **Andre kilder til informasjon**

---

Under arbeidet med å identifisere litteratur som fylte våre inklusjonskriterier identifiserte vi flere studier som ikke hadde kontrollgruppe eller som undersøkte andre spørsmål enn det som var vårt fokus. Det var publikasjoner om de pasientgruppene vi har inkludert, men også andre pasientgrupper. Studier eller undersøkelser som ikke har kontrollgruppe kan gi viktig informasjon om potensielle effekter og bivirkninger i startfasen av et legemiddels levetid. De kan bidra til å danne hypoteser som så kan undersøkes under kontrollerte former. De kan også gi viktig informasjon om hvordan effekt og bivirkninger opptrer når et legemiddel benyttes utenfor en rigid studiesituasjon. Erfaringer fra en pasientgruppe kan også være med på å bidra til hypoteser om effekt og bivirkninger i andre pasientgrupper. Informasjon om utprøving av ulike tiltak kan finnes i publisert litteratur, men også i registre over registrerte studier.

Nettstedet ldn.no er opprettet av to MS-pasienter for å informere pasienter og helsepersonell om bruk av lavdose naltrekson. De gjennomfører for tiden en spørreundersøkelse (start november 2013), hvor brukerne av nettstedet blir bedt om å rapportere sine erfaringer. Personene blir bedt om å fylle ut et skjema flere ganger i løpet av ett år. Resultatene er foreløpig ikke klare.



---

# Konklusjon

Vi søkte etter dokumentasjon for alle typer pasienter som benyttet lavdose naltrekson og var åpne for ulike sammenlikningsalternativ, som ingen behandling, placebo eller standard behandling for sykdommen. Vi identifiserte studier for personer med Crohns sykdom, multippel sklerose, fibromyalgi, kreft, hiv, opioidavhengighet og ulike smertetilstander. Felles for studiene var at de var små, av kort varighet eller hadde andre metodologiske begrensninger. Det gir svært lav kvalitet på dokumentasjonen, og det gjør at vi ikke kan trekke noen konklusjon om effekt og sikkerhet av lavdose naltrekson for noen av de undersøkte sykdomsgruppene.

---

## Behov for videre forskning

---

Status for dagens kunnskap på feltet er at det ikke er mulig å si om lavdose naltrekson er effektivt og sikkert, og om det eventuelt er forskjeller i effekter mellom ulike pasientgrupper. I studiene vi identifiserte ble lavdose naltrekson i hovedsak brukt i tillegg til pasientens ordinære behandling. Det er viktig at en intervensjon kan vise til ønskede effekter før den eventuelt fortrenger annen behandling. Dette er også tilfellet her. Vi mener at de utfallene vi har undersøkt, nemlig endring av sykdomsforløpet og påvirkning av hvordan pasientene har det i dagliglivet, vil være blant de viktigste for pasientene.

Randomiserte kontrollerte studier regnes som det beste studiedesignet for vurdering av effekt av tiltak. Det er mulig å bruke dette studiedesignet for denne problemstillingen. Siden virkningsmekanismen ikke fullt ut er kjent kan det være vanskelig å finne optimal tidsramme for studiene. Det kan være aktuelt å først gjøre studier av en varighet som er lang nok til å fange opp eventuelle effekter, for deretter å gjøre studier av lengre varighet for å undersøke om effekten vedvarer over tid og om det opptrer bivirkninger ved langtidsbruk. De pasientgruppene som er foreslått å ha effekt av lavdose naltrekson er i kontakt med både primærhelsetjenesten og sykehusene, slik at begge fagmiljø kan være aktuelle som initiativtakere til slike studier. Problemstillingen er heller ikke særnorsk, slik at internasjonalt samarbeid kan være aktuelt.

---

## **Implikasjoner for praksis**

---

Vi har vist at vi ikke har et tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å vurdere om behandling med lavdose naltrekson er effektivt. Vi kan heller ikke utelukke at det er en effekt.

Kunnskapsgrunnlaget vi har identifisert i denne oppsummeringen vil kunne bidra til at pasienter og behandlende leger får et felles grunnlag for å diskutere forventninger til behandling med lavdose naltrekson. Dette kan være aktuelt både for å vurdere eventuell start av behandling med lavdose naltrekson og om påbegynt behandling skal avsluttes.

---

# Referanser

1. naltrexone S. SPC, produktspesifikasjon for Naltrexone POA Pharma 50 mg tabletter.
2. NYL. Nytt om legemidler. Lavdose naltrekson - hva vet vi?
3. Raknes G, Giverhaug T. Naltrekson - høye forventninger til lave doser [Naltrexone--high expectations to low dosages]. Tidsskr Nor Laegeforen 2011;131(8):844-846.
4. Bestillingsskjema utfylt av MS-forbundet. Bestillingsskjema bestillingsnr 763. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. [Oppdatert 2013; Lest 2015]. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/186774/effekt-av-lavdosert-naltrekson-ldn-pa-kroniske-sykdommer-der-immunsystemet-antas-a-vaere-involvert>.
5. ldn nettside. [www.ldn.no](http://www.ldn.no). ldn.no. [Oppdatert 2014; Lest 17.02.2014]. Tilgjengelig fra: [www.ldn.no](http://www.ldn.no).
6. Brown N, Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life. Med Hypotheses 2009;72(3):333-337.
7. Gironi M, Furlan R, Rovaris M, Comi G, Filippi M, Panerai AE, et al. Beta endorphin concentrations in PBMC of patients with different clinical phenotypes of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(4):495-497.
8. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3.2. <http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/slik-oppsummerer-vi-forskning>: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013. (Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 32 reviderte utg).
9. Segal D, MacDonald John K, Chande N. Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014(2):CD010410.
10. Cree BA, Kornyejeva E, Goodin DS. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. Annals of neurology 2010;68(2):145-150.
11. Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Kashipazha D, Majdinasab N, Shalbafan B. The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2010;16(8):964-969.

12. Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: A pilot study. *Pain Medicine* 2009;10(4):663-672.
13. 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 and rheumatism* 2013;65(2):529-538.
14. Seifrabiei MA, Abbasi M, Montazeri A, Shahnazari F, Pooya A. Quality of life in hematologic cancer patients: a randomized clinical trial of low dose naltrexone versus placebo. *American Journal of Applied Sciences* 2008;5(7):872-875.
15. Traore AKT, O.; Dao, S.; Kounde, F.F.C.; Faye, O.; Cisse, M.; McCandless, J.B.; Zimmerman, J.M.; Coulibaly, K.; Diarra, A.; Keita, M.S.; Diallo, S.; Traore, I.G.; Koita, O. Impact of low dose naltrexone (LDN) on antiretroviral therapy (ART) treated HIV+ adults in Mali: A single blind randomized clinical trial. *Journal of AIDS and HIV research* 2011;3 (10):189-198.
16. Chindalore VL, Craven RA, Yu KP, Butera PG, Burns LH, Friedmann N. Adding ultralow-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: a randomized, controlled trial of Oxytrex. *J Pain* 2005;6(6):392-399.
17. Hamann S, Sloan P. Oral naltrexone to enhance analgesia in patients receiving continuous intrathecal morphine for chronic pain: A randomized, double-blind, prospective pilot study. *Journal of Opioid Management* 2007;3(3):137-143.
18. Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N, Burns LH, Friedmann N. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(12):937-946.
19. Kosten TR, Krystal JH, Charney DS, Price LH, Morgan CH, Kleber HD. Opioid antagonist challenges in buprenorphine maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 1990;25(1):73-78.
20. Mannelli P, Buonanno A, Risio S. The use of antagonists in treating opiate withdrawal. *Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 1999;9(Suppl 5):S345.
21. Mannelli P, Patkar AA, Peindl K, Gorelick DA, Wu LT, Gottheil E. Very low dose naltrexone addition in opioid detoxification: a randomized, controlled trial. *Addiction biology* 2009;14(2):204-213.
22. Mannelli P, Patkar AA, Peindl K, Gottheil E, Wu LT, Gorelick DA. Early outcomes following low dose naltrexone enhancement of opioid detoxification. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions* 2009;18(2):109-116.
23. Rea F, Bell JR, Young MR, Mattick RP. A randomised, controlled trial of low dose naltrexone for the treatment of opioid dependence. *Drug and alcohol dependence* 2004;75(1):79-88.

24. Tompkins DA, Lanier RK, Harrison JA, Strain EC, Bigelow GE. Human abuse liability assessment of oxycodone combined with ultra-low-dose naltrexone. *Psychopharmacology* 2010;210(4):471-480.
25. Smith JP, Bingaman SI, Ruggiero F, Mauger DT, Mukherjee A, McGovern CO, 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):2088-2097.
26. Smith JP, Field D, Bingaman SI, Evans R, Mauger DT. Safety and tolerability of low-dose naltrexone therapy in children with moderate to severe Crohn's disease: a pilot study. *Journal of clinical gastroenterology* 2013;47(4):339-345.
27. Norsk helseinformatikk. Pasienthåndboka, Fibromyalgi. nhi.no. [Oppdatert 12.11.2014]. Tilgjengelig fra: <http://nhi.no/pasienthandboka/muskel-skjelett/ulike-muskelsykdommer/fibromyalgi-oversikt-1193.html?page=1>.
28. Brantzæg P. Lavdosert opioidhemmer (naltrekson) i søkelyset for behandling av kronisk betennelse. 2013. (NGF-nytt nr 2 2013, Tema: Lavdosert naltrekson).
29. Myhr KM. Lavdose-naltrekson (LDN) ved multippel sklerose (MS). 2013. (Utposten nr 4 2013).

---

# Vedlegg

---

## Vedlegg 1 – Søkestrategi

---

### Oppsummert om søket

Databaser: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), CENTRAL). Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (DARE, HTA). Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to present, EMBASE 1980 to present. PubMed Epub ahead of print

Dato: 13.05.2014

Studiedesign: Systematiske oversikter og kontrollerte studier. I Ovid er filter fra Cochrane-gruppen EPOC er brukt for kontrollerte studier.

Resultat totalt: 872 (1338 inkludert duplikater)  
37 Systematiske oversikter  
835 Kontrollerte studier

Søk utført av: Ingrid Harboe

### **Database: Cochrane Library**

Results: 7 Cochrane reviews  
0 Other reviews/HTA  
203 Clinical trials (CENTRAL)

<b>ID</b>	<b>Search</b>	<b>Hits</b>
#1	MeSH descriptor: [Naltrexone] this term only	700
#2	naltrexon*	1249
#3	#1 or #2	1249
#4	(low* near/4 dos*)	24621
#5	((0.1* or 0.2* or 0.3* or 0.4* or 0.5* or 0.6* or 0.7* or 0.8* or 0.9* or 1) near/2 (mg or milligram))	42354
#6	((1.1* or 1.2* or 1.3* or 1.4* or 1.5* or 1.6* or 1.7* or 1.8* or 1.9* or 2) near/2 (mg or milligram))	41203
#7	((2.1* or 2.2* or 2.3* or 2.4* or 2.5* or 2.6* or 2.7* or 2.8* or 2.9* or 3) near/2 (mg or milligram))	32028
#8	((3.1* or 3.2* or 3.3* or 3.4* or 3.5* or 3.6* or 3.7* or 3.8* or 3.9* or 4) near/2	

	(mg or milligram)	21870
#9	((4.1* or 4.2* or 4.3* or 4.4* or 4.5* or 4.6* or 4.7* or 4.8* or 4.9* or 5) near/2 (mg or milligram))	37721
#10	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	
#11	#3 and #10	247
#12	(low near/4 naltrexon*)	84
#13	#11 or #12	270

### **Database: Embase og Ovid MEDLINE**

**Embase** 1980 to 2014 Week 19

**Ovid MEDLINE(R)** In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily,  
Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

Resultat: Syst. Rev. 23

Kontroll. stud. 1082

#	Searches	Results
1	Naltrexone/ 1	7480
2	naltrexon*.mp. 1	9785
3	1 or 2	19785
4	low drug dose/ use emez	73372
5	(low* adj4 dos*).tw.	314476
6	((("0.1*" or "0.2*" or "0.3*" or "0.4*" or "0.5*" or "0.6*" or "0.7*" or "0.8*" or "0.9*" or "1") adj2 (mg or milligram)).tw.	469602
7	((("1.1*" or "1.2*" or "1.3*" or "1.4*" or "1.5*" or "1.6*" or "1.7*" or "1.8*" or "1.9*" or "2") adj2 (mg or milligram)).tw.	529740
8	((("2.1*" or "2.2*" or "2.3*" or "2.4*" or "2.5*" or "2.6*" or "2.7*" or "2.8*" or "2.9*" or "3") adj2 (mg or milligram)).tw.	327220
9	((("3.1*" or "3.2*" or "3.3*" or "3.4*" or "3.5*" or "3.6*" or "3.7*" or "3.8*" or "3.9*" or "4") adj2 (mg or milligram)).tw.	177948
10	((("4.1*" or "4.2*" or "4.3*" or "4.4*" or "4.5*" or "4.6*" or "4.7*" or "4.8*" or "4.9*" or "5") adj2 (mg or milligram)).tw.	204704
11	or/4-10	1465468
12	3 and 11	4281
13	(low adj4 naltrexon*).tw.	330
14	12 or 13	4312
15	14 use emez [Embase]	2208
16	14 use pmoz [Medline]	2104
17	randomized controlled trial/ [epoc-filter Embase]	714337
18	Controlled Clinical Trial/	472780
19	Quasi Experimental Study/	1868
20	Pretest Posttest Control Group Design/202	
21	Time Series Analysis/	13779
22	Experimental Design/	87517
23	Multicenter Study/	278269
24	(randomis* or randomiz* or randomly or random allocat*).ti,ab.	1260253
25	groups.ab.	2999677
26	(trial or multicentre or multicenter or multi centre or multi center).ti.	333584
27	(intervention* or controlled or control group or compare or compared or (before adj5 after) or (pre adj5 post) or pretest or pre test or posttest or post test or quasiexperiment* or quasi experiment* or evaluat* or effect or impact or time series or time point? or repeated measur*).ti,ab.	14494481
28	or/17-27	15911355

29 (systematic review or literature review).ti. 108785  
 30 "cochrane database of systematic reviews".jn. 14478  
 31 Nonhuman/ 4289414  
 32 or/29-31 4411064  
 33 28 not 3214067261  
 34 15 and 33 [Embase med EPOC-filter] 715  
 35 34 use emez [Embase med EPOC-filter] 715  
 36 randomized controlled trial.pt. [epoc-filter Medline] 373375  
 37 controlled clinical trial.pt. 88339  
 38 multicenter study.pt. 171771  
 39 (randomis\* or randomiz\* or randomly allocat\* or random allocat\*).ti,ab.  
 899526  
 40 groups.ab. 2999677  
 41 (trial or multicenter or multi center or multicentre or multi centre).ti.  
 333584  
 42 (intervention\* or controlled or control group or compare or compared or (be-  
 fore adj5 after) or (pre adj5 post) or pretest or pre test or posttest or post test or  
 quasiexperiment\* or quasi experiment\* or evaluat\* or effect or impact or time  
 series or time point? or repeated measur\*).ti,ab. 14494481  
 43 or/36-42 15701181  
 44 exp Animals/ 35885534  
 45 Humans/ 27989808  
 46 44 not (44 and 45) 7895726  
 47 review.pt. 3800824  
 48 meta analysis.pt.47854  
 49 news.pt. 161598  
 50 comment.pt. 584022  
 51 editorial.pt. 798501  
 52 cochrane database of systematic reviews.jn. 14478  
 53 comment on.cm.584021  
 54 (systematic review or literature review).ti. 108785  
 55 or/46-54 12876660  
 56 43 not 5511324679  
 57 16 and 56 [Medline med EPOC-filter] 384  
 58 57 use pmoz [Medline med EPOC-filter] 384  
 59 limit 14 to "reviews (maximizes specificity)" 24  
 60 14 and (systematic\* adj3 (review\* or overview or search)).ti,ab. 21  
 61 remove duplicates from 35 709  
 62 remove duplicates from 58 373  
 63 or/59-60 27  
 64 remove duplicates from 63 23  
 65 64 use emez 17  
 66 64 use pmoz 6

### **Database: Centre for Reviews and Dissemination**

Results: 16 reviews in DARE/HTA Line Search Hits

1	MeSH DESCRIPTOR Naltrexone EXPLODE ALL TREES	46
2	(naltrexon*)	85
3	#1 OR #2	85
4	((low* near4 dos*))	1369
5	((((1* or 2* or 3* or 4* or 5*) near2 (mg or milligram))))	2821
6	#4 OR #5	3825
7	#3 AND #6	16
8	(#7) IN DARE, HTA	16



## Database: PubMed

Date: 13.05.2014

Search Query	Items found
#3 Search (((("naltrexone"[MeSH Major Topic]) OR "naltrexone"[Title/Abstract])) AND low* dos*[Title/Abstract]) AND pubstatusaheadofprint	9
#2 Search low* dos*[Title/Abstract]	324820
#1 Search ("naltrexone"[MeSH Major Topic]) OR "naltrexone"[Title/Abstract]	6335

---

## Vedlegg 2 – Vurdering av publikasjoner i fulltekst

---

### Tabell 9. Vurdering av publikasjoner fra søk uten doseangivelser

P=populasjon; I=intervensjon; C=sammenlikning; O=utfall; S=studiedesign

Dersom det står N for nei betyr det at artikkelen ikke oppfyller vårt inklusjonskriterium på dette punktet og ekskluderes.

Publikasjon:	P	I	C	O	S	Beskrivelse
1 Anonymous. Low-dose naltrexone: harnessing the body's own chemistry to treat human ovarian cancer. <i>Exp Biol Med.</i> 2011;236(7):viii.					N	Omtale av artikkel publisert annet sted journalen (in vitro modell)
2 Anonymous. Low-dose naltrexone: tricking the body to heal itself. <i>Exp Biol Med.</i> 2011;236(9):vii-viii.					N	Omtale av artikkel publisert annet sted journalen (in vitro modell)
3 Arntz A, Merckelbach H, Jong P. Opioid antagonist affects behavioral effects of exposure in vivo. <i>J Consult Clin Psychol.</i> 1993;61(5):865-70.		N				Placebo, 25 mg NTX, 100 mg NTX
4 Bouvard MP, Leboyer M, Launay JM, Recasens C, Plumet MH, Waller-Perotte D, et al. Low-dose naltrexone effects on plasma chemistries and clinical symptoms in autism: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Psychiatry Res.</i> 1995;58(3):191-201.		N				0,5 mg/kg/dag NTX  Barn gj.snitt 9,5 år (5-14år). De veier trolig ikke under 10 kg.
5 Broadstock M, Doughty C. The effectiveness of pharmacological therapies for young people and adults with autism spectrum disorder (ASD): a critical appraisal of the literature. Christchurch: New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA); 2003. 77 p.		N				SR som har inkludert en RCT med NTX >5 mg
6 Buzan RD, Thomas M, Dubovsky SL, Treadway J. The use of opiate antagonists for recurrent self-injurious behavior. <i>J Neuropsychiatry Clin Neurosci.</i> 1995;7(4):437-44.		N			N	Review av 31 case-reports. Doser >5 mg (0,5-2 mg/kg)
7 Caskey NH, Olmstead RE, Jarvik ME, Madsen DC, Iwamoto-Schaap PN, Terrace S. The acute effects of low dose naltrexone on ad lib smoking in normal						Ikke funnet. Møteabstract.

	Publikasjon:	P	I	C	O	S	Beskrivelse
	heavy smokers (PO2 77). Society for Research on Nicotine and Tobacco 7th Annual Meeting March 23-23 Seattle Washington. 2001:106.						
8	Chuong CJ, Coulam CB, Bergstralh EJ, O'Fallon WM, Steinmetz GI. Clinical trial of naltrexone in premenstrual syndrome. <i>Obstet Gynecol.</i> 1988;72(3 Pt 1):332-6.		N				NTX 25 mg, 2x daglig
9	Cooper Z, Haney M. Low dose naltrexone increases marijuana's abuse liability in daily marijuana smokers [abstract]. <i>Neuropsychopharmacology.</i> 2010;35(Suppl 1):S386.		N				NTX 12 mg
10	Cornish JW, Metzger D, Woody GE, Wilson D, McLellan AT, Vandergriff B, et al. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. <i>J Subst Abuse Treat.</i> 1997;14(6):529-34.		N				Etter 1 ukes opptitrering: NTX 100 mg hver tirsdag + 150 mg hver fredag
11	Coulter I, Hardy M, Shekelle P. Best-case series for the use of immuno-augmentation therapy and naltrexone for the treatment of cancer 2003.					N	"Chart review"/"Best case series"
12	Cree BA, Kornyeveva E, Goodin DS. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. <i>Ann Neurol.</i> 2010;68(2):145-50.	J	J	J	J	J	Inkludert
13	Cruciani RA, Lussier D, Miller-Saultz D, Arbus DM. Ultra-low dose oral naltrexone decreases side effects and potentiates the effect of methadone [1]. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2003;25(6):491-4.					N	Letter to the editor
14	Elchaar GM, Maisch NM, Augusto LM, Wehring HJ. Efficacy and safety of naltrexone use in pediatric patients with autistic disorder. <i>Ann Pharmacother.</i> 2006;40(6):1086-95.		N				Inkluderer 14 studier, NTX ≥ 0,5 mg/kg/dag
15	Farahmand S, Ahmadi O, Dehpour A, Khashayar P. Does adding low doses of oral naltrexone to morphine alter the subsequent opioid requirements and side effects in trauma patients? <i>The American journal of emergency medicine.</i> 2012;30(1):75-8.		N				NTX blandet i juice, 5 mL 1 ng/mL
16	Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignore R, Fertoni G, et al. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. <i>J Subst Abuse Treat.</i> 1995;12(1):35-41.		N				NTX 50 mg
17	Gironi M, Martinelli-Boneschi F, Sacerdote P, Solaro C, Zaffaroni M, Cavarretta R, et al. A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).</i> 2008;14(8):1076-83.			N		N	Ingen kontrollgruppe

	Publikasjon:	P	I	C	O	S	Beskrivelse
18	Good P. Low-dose naltrexone for multiple sclerosis and autism: does its benefit reveal a common cause? Med Hypotheses. 2006;67(3):671-2.			N	N	N	"correspondance" Kommentar til en hypoteseartikkel
19	Gowing L, Ali R, White Jason M. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009(4):CD002021.		N				Inkluderer 9 studier, 3 om NTX; doser 50 mg
20	Hamann S, Sloan P. Oral naltrexone to enhance analgesia in patients receiving continuous intrathecal morphine for chronic pain: A randomized, double-blind, prospective pilot study. Journal of Opioid Management. 2007;3(3):137-43.	J	J	J	J	J	Inkludert  NTX 0,1 mg og 0,01 mg
21	Hay JL, Vincente SF, Somogyi AA, Chapleo CB, White JM. Potentiation of buprenorphine antinociception with ultra-low dose naltrexone in healthy subjects. European Journal of Pain. 2011;15(3):293-8.						healthy subjects
22	Holmoy T. [Research on low dosage naltrexone]. Tidsskr Nor Lægeforen. 2011;131(13-14):1277-8.					N	"letter to editor"
23	Jackson BDLDJBLVLDMS, Gibson PR. Apparent efficacy and safety of low dose naltrexone in Australian patients with active Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:99.			N		N	"Local experience" ved to sentre , ingen kontrollgruppe
24	Janssen SA, Arntz A. Anxiety and pain: attentional and endorphinergic influences. Pain. 1996;66(2-3):145-50.		N				NTX 25 mg og 50 mg
25	Kais S. Low-dose naltrexone therapy improves active ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:S29.			N		N	"Case-report"
26	King AC, Cao D, Zhang L, O'Malley SS. Naltrexone reduction of long-term smoking cessation weight gain in women but not men: a randomized controlled trial. Biol Psychiatry. 2013;73(9):924-30.		N				NTX 25 mg, 50 mg eller 100mg
27	Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. Eur J Anaesthesiol. 2001;18(6):346-57.	J	N	J	J	J	Inkludert 2 studier med NTX, en med >5 mg og en NTX i løsning
28	Mannelli P, Buonanno A, Risio S. The use of antagonists in treating opiate withdrawal. Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 1999;9(Suppl 5):S345.	J	J	J	J	J	NTX 0,25-1,25 mg/day
29	Mannelli P, Patkar AA, Peindl K, Gorelick DA, Wu LT, Gottheil E. Very low dose naltrexone addition in opioid detoxification: a randomized, controlled trial. Addict Biol. 2009;14(2):204-13.	J	J	J	J	J	0,125 mg og 0,250 mg NTX

	Publikasjon:	P	I	C	O	S	Beskrivelse
30	Mannelli P, Patkar AA, Peindl K, Gottheil E, Wu LT, Gorelick DA. Early outcomes following low dose naltrexone enhancement of opioid detoxification. The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions. 2009;18(2):109-16.	J	J	J	J	J	0,125 mg og 0,250 mg NTX
31	Mannelli P, Patkar AA, Peindl K, Murray HW, Wu LT, Hubbard R. Effectiveness of low-dose naltrexone in the post-detoxification treatment of opioid dependence. J Clin Psychopharmacol. 2007;27(5):468-74.		N				1-10mg dag 1-6 10 mg dag 7-21
32	Mannelli P, Peindl K, Patkar AA, Tharwani H, Wu LT. Alcohol use and addition of low dose naltrexone in opioid detoxification. 163rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2010 May 22-26; New Orleans, LA. 2010.						Ikke funnet. Møteabstract.
33	Mannelli P, Peindl K, Patkar AA, Wu LT, Pae CU, Gorelick DA. Reduced cannabis use after low-dose naltrexone addition to opioid detoxification. J Clin Psychopharmacol. 2010;30(4):476-8.	J	J	J	N	J	Re-analyse av data fra Mannelli 2009 (Early Outcomes..) Re-analysen baserer seg på redusert cannabis bruk.
34	Mannelli P, Peindl K, Patkar AA, Wu LT, Tharwani HM, Gorelick DA. Problem drinking and low-dose naltrexone-assisted opioid detoxification. Journal of Studies on Alcohol and Drugs. 2011;72(3):507-13.	J	J	J	N	J	Re-analyse av data fra Mannelli 2009 (Very low dose....) ( ). Re-analysen baserer seg på alkoholinntak.
35	Mannelli P, Peindl K, Wu LT, Patkar AA, Gorelick DA. The combination very low-dose naltrexone-clonidine in the management of opioid withdrawal. The American journal of drug and alcohol abuse. 2012;38(3):200-5.	J	J	J	N	J	Re-analyse av data fra Mannelli 2009 (Very low dose....) ( ). Re-analysen baserer seg på kombinasjon av naltrekson og klonidin.
36	Mannelli P, Wu LT, Peindl KS, Gorelick DA. Smoking and opioid detoxification: Behavioral changes and response to treatment. Nicotine and Tobacco Research. 2013;15(10):1705-13.	J	J	J	N	J	Re-analyse av data fra Mannelli 2009 (Very low dose...) Re-analysen baserer seg på røyking
37	Mason M, Welsh Emma J, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(5):CD003002.		N				Inkluderer 1 studie m/ NTX 50 mg
38	Merckelbach H, Arntz A, De JP, Schouten E. Case histories and shorter communications: Effects of endorphin blocking on conditioned SCR in humans. Behav Res Ther. 1993;31(8):775-9.		N				NTX 25 mg og 100 mg
39	Miller JL, Hagemann TM. Use of pure opioid antagonists for management of opioid-induced pruritus. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(15):1419-25.		N			N	Review med søk, men ikke tydelige inklusjonskriterer.  NTX fra 6 mg

	Publikasjon:	P	I	C	O	S	Beskrivelse
40	Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011(4):CD001333.		N				13 inkluderte studier $\geq$ 5 mg NTX
41	Mitchell JE, Christenson G, Jennings J, Huber M, Thomas B, Pomeroy C, et al. A placebo-controlled, double-blind crossover study of naltrexone hydrochloride in outpatients with normal weight bulimia. J Clin Psychopharmacol. 1989;9(2):94-7.		N				NTX 50 mg
42	Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. Schizophr Res. 2006;88(1-3):5-25.		N				Henviser bare til en studie med NTX (Marchesi 1995). Det er en RCT med NTX 50 mg.
43	Nct. A Randomized Placebo-Controlled, Crossover-Design Study of the Effects of Low Dose Naltrexone. ClinicalTrials Gov, National Institutes of Health [ <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a> ]. 2008.					N	Oppføring i studieregister NCT00501696 Principal investigators= andre-forfatter i Cree 2010. Lokasjon er også det samme
44	Olmstead RE, Caskey NH, Madsen DC, Terrace S, Iwamoto-Schaap PN, Griffith TM, et al. The acute effects of low dose naltrexone on ad lib smoking in normal heavy smokers and chippers (RP-41). Society for Research on Nicotine and Tobacco 8th Annual Meeting Rapid Communications Posters February 20-23 Savannah, Georgia. 2002:11.						Ikke funnet. Møteabstract.
45	Panksepp J, Lensing P, Leboyer M, Bouvard MP. Naltrexone and other potential new pharmacological treatments of autism. Brain Dysfunction. 1991;4(6):281-300.					N	Review, ikke systematisk review
46	Raknes G, Giverhaug T. [Low dosage naltrexone]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2011;131(15):1415-6.					N	Response to letter to editor
47	Rana F, Gormez A, Varghese S. Pharmacological interventions for self-injurious behaviour in adults with intellectual disabilities. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(4):CD009084.		N				Inkluderer 4 studier NTX vs placebo. Alle NTX >5 mg
48	Ray LA, Bujarski S. Pharmacogenetics of naltrexone in individuals of east asian descent: Results from a human laboratory trial. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2012;36:39A.						Ikke identifisert. Møteabstract
49	Rea F, Bell JR, Young MR, Mattick RP. A randomised, controlled trial of low dose naltrexone for the treatment of opioid dependence. Drug Alcohol Depend. 2004;75(1):79-88.	J	J	J	J	J	NTX 50 mg, 0,5 mg, 0,05 mg

	Publikasjon:	P	I	C	O	S	Beskrivelse
50	Sandman CA, Touchette P, Lenjavi M, Marion S, Chicz-DeMet A. beta-Endorphin and ACTH are dissociated after self-injury in adults with developmental disabilities. American journal of mental retardation : AJMR. 2003;108(6):414-24.		N				NTX 0,5-1,0-2,0 mg/kg
51	Segal D, MacDonald John K, Chande N. Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(2):CD010410.	J	J	J	J	J	Inkludert
52	Sharafaddinzadeh N, Kashipaza D, Moghtaderi A. A randomised, placebo-controlled, crossover-design study of the effects of low dose naltrexone on multiple sclerosis quality of life inventory (msqli54). Mult Scler. 2009;(S):S265.	J	J	J	J	J	Abstract. Interimdata  Ekskludres
53	Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Kashipazha D, Majdinasab N, Shalbfan B. The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. Multiple sclerosis. 2010;16(8):964-9.	J	J	J	J	J	Inkludert
54	Shearer J, Wodak AD, Dolan KA. Evaluation of a prison-based naltrexone program. International Journal of Prisoner Health. 2007;3(3):214-24.		N				NTX 50 mg
55	Smith JP, Field D, Bingaman SI, Evans R, Mauger DT. Safety and tolerability of low-dose naltrexone therapy in children with moderate to severe Crohn's disease: a pilot study. J Clin Gastroenterol. 2013;47(4):339-45.	J	J	J	J	J	Aktuell, men er inkludert i Segal 2014  Ekskluderes, siden den dekkes der.
56	Tompkins DA, Lanier RK, Harrison JA, Strain EC, Bigelow GE. Human abuse liability assessment of oxycodone combined with ultra-low-dose naltrexone. Psychopharmacology (Berl). 2010;210(4):471-80.	J	J	J	J	J	NTX 1 ug, 0,1 ug
57	Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N, Burns LH, Friedmann N. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2006;7(12):937-46.	J	J	J	J	J	NTX 2 ug, 4 ug NTX inngår i en tablett med oxycodone som tas qid eller bid.
58	Webster LR. Oxytrex: An oxycodone and ultra-low-dose naltrexone formulation. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2007;16(8):1277-83.					N	Expert opinion. Ikke tydelig søk eller metodebeskrivelse
59	Xander C, Meerpohl Joerg J, Galandi D, Buroh S, Schwarzer G, Antes G, et al. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients.		N				NTX 50 mg i alle studier

	Publikasjon:	P	I	C	O	S	Beskrivelse
	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(6):CD008320.						
60	Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: A pilot study. Pain Med. 2009;10(4):663-72.	J	J	J	J	J	Inkludert
61	Younger J, Mackey S. Low-dose naltrexone reduces the primary symptoms of fibromyalgia. J Pain. 2009;1):S41.	J	J	J	J	J	Abstract. Samme data som publikasjon 16. Ekskluderes
62	Younger J, McCue R, Noor N, Mackey S. Low-dose naltrexone reduces the symptoms of fibromyalgia: A Double-Blind and Placebo- Controlled Crossover Study. Pain Medicine 2012;13 (2):336-7.	J	J	J	J	J	Abstract Har fulltekst i publikasjon 19. Ekskluderes
63	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(2):529-38.	J	J	J	J	J	Inkludert
64	Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. Clin Rheumatol. 2014.					N	Ikke en systematisk oversikt, eller kontrollert studie
65	Raknes 2011					N	Ikke en systematisk oversikt, eller kontrollert studie
66	Myhr. LDN og MS Utposten					N	Ikke en systematisk oversikt, eller kontrollert studie
67	Myhr.FAQ om LDN Utposten					N	Ikke en systematisk oversikt, eller kontrollert studie
68	Smith 2011 LDN og Crohn fra Segal	J	J	J	J	J	Aktuell, men ekskluderes, da inkludert i Segal 2014
69	Traore 2011 om lavdose naltrakson i tillegg til anti-retroviral behandling	J	J	J	J	J	Inkludert
70	Seifrabiei 2008 om lavdose naltrekson ved kreft	J	J	J	J	J	Inkludert

**Tabell 10. Vurdering av publikasjoner fra søk inklusive doseangivelser**

Tabellen viser ikke de publikasjonene som ble vurdert i fulltekst under søk 1.

P=populasjon; I=intervensjon; C=sammenlikning; O=utfall; S=studiedesign

	Publikasjon	P	I	C	O	S	Beskrivelse
1.	Abboud TK, Lee K, Zhu J, Reyes A, Afrasiabi A, Mantilla M, et al. Prophylactic oral naltrexone with intrathecal morphine for cesarean section: effects on adverse reactions and analgesia. <i>Anesth Analg.</i> 1990;71(4):367-70.		N				6 mg, 3 mg, placebo Oral solution
5.	Broadstock M, Doughty C, Eggleston M. Systematic review of the effectiveness of pharmacological treatments for adolescents and adults with autism spectrum disorder. <i>Autism.</i> 2007;11(4):335-48.		N				NTX 50 mg – 150 mg/d
6.	Brooks AC, Comer SD, Sullivan MA, Bisaga A, Carpenter KM, Raby WM, et al. Long-acting injectable versus oral naltrexone maintenance therapy with psychosocial intervention for heroin dependence: A quasi-experiment. <i>J Clin Psychiatry.</i> 2010;71(10):1371-8.		N			N	NTX 50 mg
8.	Campbell M, Overall JE, Small AM, Sokol MS, Spencer EK, Adams P, et al. Naltrexone in autistic children: An acute open dose range tolerance trial. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.</i> 1989;28(2):200-6.		N				0,5-1-2 mg/kg. Barn 3,5-6,5 år Altså blir dosen for høy
9.	Carroll KM, Sinha R, Nich C, Babuscio T, Rounsaville BJ. Contingency management to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: a randomized clinical trial of reinforcement magnitude. <i>Exp Clin Psychopharmacol.</i> 2002;10(1):54-63.		N				NTX 100 mg ma+ons, 150 mg fre
11.	Chindalore VL, Craven RA, Yu KP, Butera PG, Burns LH, Friedmann N. Adding ultralow-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: a randomized, controlled trial of Oxytrex. <i>J Pain.</i> 2005;6(6):392-9.	J	J	J	J	J	
17.	Dove D, Warren Z, McPheeters ML, Taylor JL, Sathe NA, Veenstra-VanderWeele J. Medications for adolescents and young adults with autism spectrum disorders: A systematic review. <i>Pediatrics.</i> 2012;130(4):717-26.		N				En studie inkludert for NTX; dose 50 mg 150 mg
21.	Gironi M, Pasquariello N, Franchi S, Sacerdote P, Martino G, Martinelli-Boneschi F, et al. Study of low dose naltrexone modulation of the endocannabinoid system in patients with multiple sclerosis. <i>J Neurol Sci.</i> 2009;285:S135.			N			Kontrollgruppe "healthy subjects"
22.	Goli V, Webster LR, Lamson MJ, Cleveland JM, Sommerville KW, Carter E. Effects of concurrent intravenous morphine sulfate and naltrexone hydrochloride on end-tidal carbon dioxide. <i>Harm Reduction Journal.</i> 2012;9(1):13.		N				1,2 mg intravenøst
24.	Herman BH, Hammock MK, Arthur-Smith A, Kuehl K, Applegate K. Effects of acute administration of naltrexone on cardiovascular function, body temperature, body weight and serum concentrations of liver enzymes in autistic children. <i>Dev Pharmacol Ther.</i> 1989;12(3):118-27.		N				0,5-1-1,5-2 mg/kg. Barn 4-12 år Altså blir dosen for høy



26.	Kariv R, Tiomny E, Grenshpon R, Dekel R, Waisman G, Ringel Y, et al. Low-dose naltrexone for the treatment of irritable bowel syndrome: a pilot study. <i>Dig Dis Sci</i> . 2006;51(12):2128-33.			N			NTX 0,5 mg/dag Ikke kontrollgruppe
28.	Kosten TR, Krystal JH, Charney DS, Price LH, Morgan CH, Kleber HD. Opioid antagonist challenges in buprenorphine maintained patients. <i>Drug Alcohol Depend</i> . 1990;25(1):73-8.	J	J	J	J	J	
29.	Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. <i>Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology</i> . 2013;29(3):303-7.					N	Review, ikke SR
30.	Mahvan T, Namdar R, Voorhees K, Smith PC, Flake D. Which smoking cessation interventions work best? <i>J Fam Pract</i> . 2011;60(7):430-1.		N				Omtaler ikke NTX
49.	Serby M, Resnick R, Jordan B. Naltrexone and Alzheimer's disease. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> . 1986;10(3-5):587-90.		N	N			Opptitrering NTX 5 mg- 50 mg – 100 mg Ingen kontroll
52.	Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2006(2):CD003002.		N				1 studie inkludert for NTX. Bruker 50 mg
53.	Smith JP, Bingaman SI, Ruggiero F, Mauger DT, Mukherjee A, McGovern CO, et al. Naltrexone therapy improves activity and promotes mucosal healing in active Crohn's disease: A placebo-controlled trial. <i>Gastroenterology</i> . 2010;1):S85-S6.						Lenke fra biblteknet går til ref 54
54.	Smith JP, Bingaman SI, Ruggiero F, Mauger DT, Mukherjee A, McGovern CO, et al. Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. <i>Dig Dis Sci</i> . 2011;56(7):2088-97.	J	J	J	J	J	NTX 4,5mg Ekskluderes: Studien er inkludert I Segal 2014
55.	Smith JP, Field D, Bingaman SI, Evans R, Mauger DT. Safety and efficacy of naltrexone therapy in children with moderate to severe crohn's disease: Pilot study. <i>Gastroenterology</i> . 2012;1):S789.						Abstract. Hele publikasjonen kom i 2013, dvs ref 56.
58.	Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, York C, Heinz AJ. A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. <i>Clin Psychol Rev</i> . 2010;30(2):155-66.					N	ikke en SR, mangler metodebeskrivelse

## Vedlegg 3 – Vurdering av kvalitet og/eller risiko for systematiske skjevheter

### Skjema for vurdering av systematiske oversikter

Sjekkliste for systematiske oversikter*		Ja	Uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
Kommentar				
2	Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)			
Kommentar				
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?			
Kommentar				
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
Kommentar				
5	Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			
Kommentar				
6	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			
Kommentar				
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
Kommentar				
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			
Kommentar				
9	Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?			
Kommentar				
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?			
Kommentar				

\*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. [www.epoc.cochrane.org](http://www.epoc.cochrane.org)

### Skjema for vurdering av risiko for systematiske skjevheter (risk of bias, RoB) for randomiserte kontrollerte studier og prospektive kontrollerte studier.

Tilpasset fra Kunnskapssenterets metodebok (8). Hver kategori scores som å ha lav, uklar eller høy risiko for å føre til systematisk skjevheter i studien og dermed innvirke på vår tillit til resultatene.

Område for systematisk skjevhet	Kort forklaring
Sekvensgenerering	Metode for å lage randomiseringssekvens

Skjult allokering/fordeling til ulike behandlinger	Om den som inkluderer pasienter i studien kan vite hvilken (randomiserte) behandling som vil bli gitt til den pasienten
Deltakere blindet for type behandling	Vet deltakerne hvilken behandling de får
Studiepersonell blindet for type behandling	Vet studiepersonell hva den pasienten de til enhver tid behandler får
Vurderer av utfall blindet for type behandling (pasient, lege, andre)	Vet den som skal vurdere utfall hvilken behandling som er gitt
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Hvordan er kontroll med frafall, endringer, utfallsmålinger osv gjort rede for
Selektiv rapportering	Er de utfall som det er naturlig å vente seg og som var planlagt ved studiestart rapportert
Andre kommentarer	

---

## Vedlegg 4 – Evidenstabeller for inkluderte publikasjoner

---

Felles for alle tabellene om ikke annet er oppgitt er: dosering av naltrekson er per dag, tall er som gjennomsnitt+/-sd.

### Personer med inflammatoriske tarmsykdommer

#### *Segal 2014*

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Segal D, MacDonald JK, Chande N. Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD010410. DOI: 10.1002/14651858.CD010410.pub2.
Litteratursøk	02.2013
Inkluderte studier/datagrunnlag	To randomiserte kontrollerte studier, totalt 46 pasienter og studielengde åtte til 12 uker. Data fra åpne forlengelsesperioder er ikke inkludert. Studiene var utført i USA (informasjon hentet fra primærpublikasjonene).  Smith 2011: RCT (N=18+16) Pasienter med CDAI $\geq$ 220, 4,5 mg naltrekson vs placebo, behandling i 12 uker (data fra 12 uker open-label extension study ikke inkludert).  Smith 2013: RCT (N=6+6). Pasienter 6-17 år med PCDAI $\geq$ 30, naltrekson 0.1 mg/kg til maks 4.5 mg/dag vs placebo, behandling i 8 uker (data fra 8 uker open-label extension study var ikke inkludert, alle fikk da naltrekson).
Pasienter:	Inkluderbare pasienter er definert som: "Participants of any age with active Crohn's disease defined by a combination of clinical (e.g. Crohn's disease activity index, CDAI > 150), radiographic, endoscopic, and histological criteria were considered for inclusion.»
Intervensjon	Lavdose naltrekson. Forfatterne av oversikten har ikke definert hva dette betyr i mg/dag. De godtar alle administrasjonsformer

Sammenlikning	Placebo eller aktivt sammenlikningspreparat																				
Utfall	De definerer utfallene sine som: Primary outcomes The primary outcome was the proportion of patients achieving clinical remission (e.g. CDAI < 150) as defined by the included studies, and expressed as a percentage of the patients randomized (intention-to-treat analysis). Secondary outcomes Secondary outcome measures included the proportion of patients with: A. Clinical response (as defined by the included studies); B. Endoscopic response or remission (as defined by the included studies); C. Improvement in quality of life (as defined by the included studies); D. Adverse events; E. Withdrawal due to adverse events; and F. Serious adverse events.																				
Kommentarer	Selv om det er to studier har de ulike utfall ol, så det er ikke utført meta-analyser, bortsett fra for utvalgte bivirkninger.																				
Kvalitet:	Vurdering av spørsmål i sjekkliste for SR <table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>J</td><td>J</td><td>J</td><td>J</td><td>J</td><td>J</td><td>J</td><td>J</td><td>J</td><td>høy</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	J	J	J	J	J	J	J	J	J	høy
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10												
J	J	J	J	J	J	J	J	J	høy												

## Personer med multipel sklerose (MS)

### ***Cree 2010***

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Cree BA, Kornyeveva E, Goodin DS. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010;68(2):145-50.
Type studie	RCT, dobbeltblindet, overkrysningsstudie. Utført ved et senter i USA
Deltakere, varighet	N=80 (70 fullførte, 60 hadde samtlige 3 QoL målingene) Totalt 17 uker: 8 uker – 1 uke wash-out -8 uker
Pasienter:	Multipel sklerose (International Panel kriterier). 18-75 år  Ved baseline: MS typer: RR (31), SP (13), PP(15), PR (2), kvinner 60 %, snittalder 49 år, samtidig bruk av INF 23,3 % / GA 23,3 % / ingen sykdomsmodifiserende terapi 53,3 %
Intervensjon	4,5 mg naltrekson kapsler tatt om kvelden (n=40 LDN før overkrysnings) <u>Tilleggsmedisin tillatt</u> ja: interferon $\beta$ og glatiramer acetate (ikke samtidig), nei: sykdomsmodifiserende terapi, kroniske opiate agonister, immunsuppressiva
Sammenlikning	Placebo (n=40, placebo før overkrysnings)
Utfall	<u>Livskvalitet:</u> MSQLI - Skjemaet består av 11 skalaer "Improvement in QoL is characterized by an increase in the scores on the PCS, MCS, MHI and

	MSSS and a decrease in scores for the MFIS, PES, PDQ, BWCS, BLCS, IVIS and SSS". Måling ved baseline og etter hver studieperiode.  Bivirkninger  Selvrapporterte tilbakefall
Kommentarer	PCS= SF-36 physical component summary, MCS= SF-36 mental component summary
Kvalitet:	Totalvurdering: Lav risiko for systematiske skjevheter For detaljer se RoB tabell for studien

Publikasjon: (forfatter, årstall) Cree 2010		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Lav risiko	Blocked randomization by treatment group (IFN, GA, no DMT)
Skjult allokering til ulike behandlinger	Lav risiko	"randomized, double-masked, placebo-controlled, crossover study"
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	"(participants) ..were masked as to the order of treatment"
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	Treatment codes were maintained by the investigational pharmacy.
Vurderer av utfall blindet for type behandling (pasient, lege, andre)	Lav risiko	MSQLI: Pasientene (var blindet) egenrapporterte
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Uklar risiko	80 deltakere inkludert, 3 sett med MSQLI tilgjengelig for 60 deltakere. Kun disse som er med i analysene, men utført sensitivitetsanalyser med 10 drop-outs og deres baseline MSQLI. Årsak for withdrawel eller eksklusjon fra analyse er rapportert.
Selektiv rapportering	Lav risiko	Rapport på alle subskalene/underskjemaene i MSQLI, ikke en totalverdi.
Andre kommentarer		The expanded disability status scale (EDSS) was not assessed following the two treatment periods.  Vi ser en del subgruppeanalyser som er uklart om var predefinert.

### ***Sharafaddinzadeh 2010***

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Kashipazha D, Majdinasab N, Shalbafan B. The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. Multiple sclerosis. 2010;16(8):964-9
Type studie	RCT, dobbeltblindet, overkrysning studie. Utført ved to sentra i Iran.

Deltakere, varighet	N=106 (96;10 pasienter ekskludert etter første behandlingsperiode) Totalt 17 uker; 8 uker- 1 uke wash out- 8 uker
Pasienter:	Multipel sklerose (RRMS, SPMS) basert på McDonald kriteriene. 15-65 år. Sykdomsvarighet >6 måneder  Baseline: MS type: RR 74 %, SP 26 %, kvinner 76 %, alder 34,8+/-9,3 år, sykdomsvarighet 5,95+/-4,48 år, EDSS 3,18+/- 1,87, Disability mild (52 %), moderat (31 %), alvorlig (17 %)
Intervensjon	4,5 mg naltrekson kapsler tatt om kvelden (n=50, LDN før overkrysning) Tilleggsmedisin tillatt ja: serotonerge eller andre antidepressiva (stabil dose) nei: sykdomsmodifiserende terapi, immunsuppressiva
Sammenlikning	Placebo (n=46, placebo før overkrysning)
Utfall	Livskvalitet: Sammenlikning av "the scores of physical and mental health, measured by composite scales of the MSQoL-54 questionnaire" (validert persisk versjon). MSQoL-54 score ble lineært transformert til 0–100 skala; høyere = bedre helse relatert livskvalitet. Måling ved baseline og etter hver studieperiode.  Fysisk/nevrologisk undersøkelse  Expanded Disability Status Scale (EDSS) Sykdomsstatus kategorisert som mild (0–2.5), moderat (3–5.5), og alvorlig (6–10) vha EDSS score  Bivirkninger
Kommentarer	
Kvalitet:	Totalvurdering: Lav risiko for systematiske skjevheter For detaljer se RoB tabell for studien

Publikasjon: (forfatter, årstall) Sharafaddinzadeh 2010		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Lav risiko	"blocked randomization technique (...);to balance baseline confounding variables"
Skjult allokering til ulike behandlinger	Lav risiko	"Neither the patients nor the physicians were aware of the patients' treatment group until the study was completed and the results were decoded."
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	Se over
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	Se over
Vurderer av utfall blindet for type behandling (pasient, lege, andre)	Lav risiko	Se over
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Uklar risiko	Kun analysert for de som hadde fulle data, 96 av 106.

	Uklar risiko	Bivirkninger rapportert som type, ikke som andel eller knyttet til behandlingsgruppe
Selektiv rapportering	Lav risiko	Rapporterer på tre underenheter som samlet blir den persiske QoL skjemaet, ikke totalverdi.
Andre kommentarer		

## Personer med fibromyalgi

### *Younger and Mackey 2009*

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: A pilot study. Pain Med. 2009;10(4):663-72.
Type studie	Rapportert som CT, enkeltblindet, overkrysningsstudie. Alle deltakerne får behandling i samme rekkefølge, slik sett blir de sine egne kontroller. En mer passende betegnelse kunne være «Repeated measures study with cross-over» Antall sentra ikke rapportert (trolig ett). Utført i USA.
Deltakere, varighet	N=12 (N=10; to ekskludert fra analysene, en pga bruk av opioid legemidler og mangelfull bruk av den håndholdte datamaskinen for rapportering av symptomer, og en pga en ulykke.) Totalt 14 uker; baseline 2 uker, placebo 2 uker, LDN 8 uker, wash-out 2 uker.
Pasienter:	Fibromyalgi basert på American College of Rheumatology's 1990 kriterier.  Baseline (N=10): moderat alvorlig fibromyalgi målt ved Fibromyalgia impact questionnaire (FIQ) 67.2 +/-15.0. Sykdomsvarighet 9.6 +/- 6.5 år. Kvinner 100 %, alder 44 +/- 10,3 år
Intervensjon	4,5 mg naltrekson ca 1 time før de la seg for kvelden Tilleggsmedisin tillatt ja: annet enn opioider, men kun om stabil dose >2 mnd før studiestart nei: opioider
Sammenlikning	Placebo
Utfall	Fibromyalgi impact questionnaire /FIQ fylt ut ved studiebesøk. Grensen for klinisk signifikant LDN effekt ble satt til 30% reduksjon i FIQ med LDN enn placebo  Daglig funksjon Fibromyalgisymptomer; 0-100 VAS på spørsmålet: "Overall, how severe have your fibromyalgia symptoms been today?" Utfylt/logført elektronisk hver kveld.  Gj.snitt smerte, største smerte, fatigue, tristhet, stress, søvnkvalitet, evne til å tenke og huske, gastrointestinale symptomer, hodepine. Utfylt/logført elektronisk hver kveld.

	Kvantitative tester for mekanisk smerte, varmfølsomhet og kuldefølsomhet. Utført ved lab.besøk/studiebesøk  Bivirkninger
Kommentarer	Ekkluderte pasienter med leddsmerter/inflammasjon, eller diagnostisert med autoimmune eller revmatologiske tilstander. Ekkluderte også basert på blodprøver: «rheumatoid factor (RF) over 20 IU/mL, antinuclear antibody over 1:80, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) over 60 mm/h.»
Kvalitet:	Totalvurdering: lav til uklar risiko for systematiske skjevheter For detaljer se RoB tabell for studien

Publikasjon: (forfatter, årstall) Younger 2009		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Høy risiko	“Each study participant followed the same schedule: baseline (2 weeks), placebo (2 weeks), LDN (8 weeks), and washout (2 weeks).”
Skjult allokering til ulike behandlinger	Høy risiko	Se over
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	“Participants were not told when they would receive the placebo capsules”.
Studiepersonell blindet for type behandling	Høy risiko	Studiepersonell kjente behandlingen «placebo-controlled, single-blind, crossover”
Vurderer av utfall blindet for type behandling (pasient, lege, andre)	Lav risiko  Uklar risiko	Egenrapporterte utfall via håndholdt computer hjemme  Tester utført ved lab besøk. Uklart om de som administrerte testene visste type behandling og dermed kunne påvirke pasientrapporteringen
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Lav risiko	Av 12 inkluderte ble 2 ekskludert fra analysene. Årsak er oppgitt som opioidbruk og mangelfull rapportering og som ulykke som krevde endringer i behandling
Selektiv rapportering	Lav risiko	Ingen oppdaget
Andre kommentarer		

### **Younger 2013**

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013;65(2):529-38
Type studie	RCT, dobbeltblindet, overkrysningsstudie. Antall sentra ikke rapportert (trolig ett). Utført i USA.



Deltakere, varighet	<p>N=31. Analysert for 14 i hver gruppe = 28. Årsak var problemer med den håndholdte datamaskinen og dermed ingen baselinedata, bivirkninger, og en person som merket at hun var byttet over til placebo og ville fortsette med LDN.</p> <p>22 uker (2 uker baseline, 12 uker LDN, 4 uker placebo, 4 uker follow-up eller 2 uker baseline, 4 uker placebo, 12 uker LDN, 4 uker follow-up)</p>
Pasienter:	<p>Fibromyalgi basert på American College of Rheumatology's 1990 kriterier. 18-65 år</p> <p>Baseline: moderat alvorlig fibromyalgi målt ved FIQ 57,2+/-11,8. Sykdomsvarighet 11,7+/-10,1 år. Kvinner 100 %, alder 42,7+/-12,9 år, pain score 50,8 på 0-100 VAS</p>
Intervensjon	<p>4.5 mg naltrekson kapsler ca 1 time før de la seg for kvelden. Dosen kunne reduseres til 3 mg ved bivirkninger. (n=16, LDN før overkrysning)</p> <p>Tilleggsmedisin tillatt ja: kunne fortsette med eksisterende legemiddelbruk nei: opioider</p>
Sammenlikning	Placebo (n=15, placebo før overkrysning)
Utfall	<p>Daglig funksjon</p> <p>Fibromyalgisymptomer; 0-100 VAS* på spørsmålet: "Overall, how severe have your fibromyalgia symptoms been today?" (0=ingen smerte). Endepunkter beregnet som «averaging pain reports during the final 3 days of each condition». Videre for smerte "Those values were then converted to percentage of pain reduction from baseline, using the following formula: [(baseline pain - end point pain)/baseline pain] _100". Utfylt/logført elektronisk hver kveld.</p> <p>Smerte, tilfredshet med livet, humør, søvnkvalitet, fatigue Utfylt/logført elektronisk hver kveld, 0-100 VAS*.</p> <p>Bivirkninger Tolerabilitet 0-100 VAS*; 0=tolererer overhodet ikke Spesifikke bivirkninger</p> <p>VAS*: 0-100 sliding-bar scale</p>
Kommentarer	<p>Studieregistreringsnummer: NCT00568555</p> <p>Pasienter rekruttert via epost i fibromyalgi nettverk, telefonintervju, så labtesting. De måtte bo innen 2 timers kjøring fra laboratoriet.</p> <p>Ekskluderte pasienter med leddsmerter/inflammasjon, eller diagnostisert med autoimmune eller revmatologiske tilstander. Ekskluderte også basert på blodprøver: «rheumatoid factor (RF) over 20 IU/mL, antinuclear antibody over 1:80, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) over 60 mm/hour, or C-reactive protein (CRP) level _2 mg/dl.» Eller «significant psychiatric distress or a score of &gt;29 on the revised Beck Depression Inventory (BDI-II)»</p>
Kvalitet:	Totalvurdering: Lav til uklar risiko for systematiske skjvheter

	For detaljer se RoB tabell for studien
--	--

Publikasjon: (forfatter, årstall) Younger 2013		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Lav risiko	"..random number generator software program."
Skjult allokering til ulike behandlinger	Lav risiko	"Subjects were then assigned to the medication line by 2 researchers who were not otherwise associated with the study."
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	"Study participants and study personnel working directly with them were kept blinded with regard to the crossover details of the study design" Dermed også blindet for behandlingen gitt til enhver tid.
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	All study personnel were blinded with regard to the randomization assignment.
Vurderer av utfall blindet for type behandling (pasient, lege, andre)	Lav risiko	Egenrapporterte på håndholdt computer hjemme
	Lav risiko	Tester utført ved labbesøk.
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Lav risiko	Av 31 pasienter var det 3 som ikke hadde tilstrekkelig data til å være med i analysene
Selektiv rapportering	Lav risiko	Ingen oppdaget
Andre kommentarer		

## Personer med kreft

### *Seifraibei 2008*

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Seifraibei, M.A., M. Abbasi, A. Montazeri, F. Shahnazari and A. Pooya, 2008. Quality of Life in Hematologic Cancer Patients: A Randomized Clinical Trial of Low Dose Naltrexone Versus Placebo. Am. J. Applied Sci., 5: 872-875.
Type studie	RCT, Utført ved ett senter i Iran
Deltakere, varighet	N=89. Varighet 5 måneder  Studiebehandlingen ble gitt i tillegg til pasientenes standard behandling.
Pasienter:	Pasienter i behandling for hematologisk kreft og med forventet levetid >1 år ved inklusjon.  Baseline: Ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene i baseline karakteristika eller baseline livskvalitet.

	Alder i hhv naltreksongruppe og kontrollgruppe: 39,4 +/-18,2 år og 36,6 +/-16,1 år; andel med metastatisk kreft hhv 49 % og 39 %; andel menn hhv 51 % og 50 %.
Intervensjon	Naltreksjon 3 mg per dag (n=45)
Sammenlikning	Placebo (n=44)
Utfall	Livskvalitet målt ved hjelp av den iranske versjonen av spørreskjemaet EORTC QLQ-C30. Målt ved inklusjon, så 1, 3, og 5 måneder etter studiestart.
Kommentarer	Det kan se ut som pasienten selv fyller ut livskvalitetskjemaet. <a href="http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_qlq-c30_english.pdf">http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_qlq-c30_english.pdf</a> Vi har forutsatt det i vår vurdering av studien.
Kvalitet:	Totalvurdering: Høy risiko for systematiske skjevheter. For detaljer se RoB tabell for studien.

Publikasjon: (forfatter, årstall) Seifrabiei 2008		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Skjult allokering til ulike behandlinger	Uklar risiko	Ikke beskrevet ut over «patients were randomly assigned into two groups...»
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	“Drugs were being delivered to patients in similar shape and size in a closed package with a code for identifying two groups”
Studiepersonell blindet for type behandling	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Vurderer av utfall blindet for type behandling (pasient, lege, andre)	Lav risiko	Pasienten er blindet og er den som svarer på spørreskjemaet.
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Høy risiko	Frafall etter 5 mnd var på 12 pasienter i naltreksongruppen og 6 i kontrollgruppen. Disse er ikke gjort rede for.
Selektiv rapportering	Høy risiko	Se over
Andre kommentarer		

## Pasienter med hiv

### Traore 2011

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Traore 2011 Impact of low dose naltrexone (LDN) on antiretroviral therapy (ART) treated HIV+ adults in Mali: A single blind randomized clinical trial
Type studie	RCT, enkeltblindet. Utført ved tre sentra i hovedstaden Bamako, i Mali.
Deltakere, varighet	N=114 (100 i analysene, 81 fullførte studien). Totalt 9 måneder
Pasienter:	Personer positive for hiv med CD4 tall lavere enn 350 celler/mm <sup>3</sup> , uten symptomer for aids. Valgte CD4 nivå tilsvarte nivå for start av antiretroviral behandling (ART). Pasientene skulle være mellom 18 og 60 år og ha et hemoglobinnivå over 8 g/dl.  Alle pasienter fikk ART, type og dose ikke angitt.

	Ved baseline (kontroll og LDN): CD4 tall: 186+/-99 og 189+/-106. CD4 prosent: 12,6+/-8,3 og 12,0+/-7,2. Alder:36,9/-9 og 34,9+/-9,7, menn 37 % og 24 %, log viral load: 10,8+/-1,6 og 11,7+/-1,8, (P=0,016 eneste forskjell som var statistisk signifikant).
Intervensjon	3 mg naltrekson (n=51)
Sammenlikning	Placebo (n=49)
Utfall	Immunologiske, virologiske og toksikologiske utfall Absolutt CD4 tall, CD4 prosent, viral load, hemoglobin, interferon alfa, kreatinin, alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminoaspartase (AST) og kroppsmasseindex.  Målinger utført ved baseline, 15 dager, 1, 3, 6 og 9 måneder.
Kommentarer	Pasienter ble ekskludert ved graviditet eller utvikling av symptomer for aids.
Kvalitet:	Uklar til høy risiko

Publikasjon: (forfatter, årstall) Traore 2011		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Høy risiko	“Randomization was achieved by assigning qualified participants alternately to the two groups.”
Skjult allokering til ulike behandlinger	Høy risiko	“the overall clinical coordinator (FFCK) knew the coded identification of all the participants.”
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	Deltakerne beskrevet som blindet, det benyttes placebo.
Studiepersonell blindet for type behandling	Uklar risiko	Uklart om det studiepersonell som sto for behandling og kontrakt med pasientene var blindet for behandlingstilhold.
Vurderer av utfall blindet for type behandling (pasient, lege, andre)	Lav til uklar risiko	Det er lite trolig at kjennskap til behandlingsgruppe har betydning for resultatene av selve måling/analyse av blodprøver. Det er derimot uklart om kjennskap til behandlingsgruppe kan medføre bevisste eller ubevisste endinger i pasientenes virke og om det kan virke inn på resultatene, for eksempel kosthold
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Uklar risiko	114 pasienter inkludert, 14 ekskludert pga mangler i baseline data. Manglende data for de 100 som var regnet som deltakere «18 (n = 7 and n = 11 for the control and treatment groups, respectively) were missing at different times as the study progressed for non-compliance (not following the protocol correctly), pregnancy or voluntary withdrawal from testing.”

Selektiv rapportering	Uklar risiko	Det vises til konklusjoner uten at selve data vises frem «At no time did any of the subjects report or exhibit adverse reactions to their daily dosage of LDN.»
Andre kommentarer		

## Personer med smertetilstander

### *Chindalore 2005*

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Chindalore VL, Craven RA, Yu KP, Butera PG, Burns LH, Friedmann N. Adding ultralow-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: a randomized, controlled trial of Oxytrex. J Pain. 2005;6(6):392-9.
Type studie	RCT Studien utført ved 37 sentra i USA.
Deltakere, varighet	N=362. Varighet 3 uker.  Alle som fikk aktivt legemiddel fikk samme døgndose oxycodone, doseøkning fra 10 til 40 mg/dag fordelt over 3 uker. Med doseøkning endret ratio mellom oxycodone og naltrekson seg fordi naltreksondosen var fast.
Pasienter:	Osteoartritt. Personer med moderat til alvorlig smerte i hofta eller kne $\geq 3$ mnd og bruk av $\geq 1$ oral smertestillende siste mnd. Pain intensity score $\geq 5$ på 11 punkts skala ved inklusjon+som snitt for de siste to dager av en 4-7 dager wash-out periode. Alder 18-70 år.  Baseline: smertescore 7,4 $\pm$ 1,3 til 7,7 $\pm$ 1,4 på tvers av gruppene, tidligere bruk av opioider 9,2 %, gj.snitt 54,3 år, 30,8 % menn.
Intervensjon	Oxycodone 2,5 - 10 mg qid (n=102) Oxytrex (oxycodone 2,5 - 10 mg + naltrekson 0,001 mg qid) (n=104) Oxytrex (oxycodone 5 - 20 mg + naltrekson 0,001 mg bid) (n=103)  Det gir naltrekson 0,002 mg/dag eller 0,004 mg/dag
Sammenlikning	Placebo (n=51)
Utfall	Smerteintensitet (11 point Pain Intensity Scale)  Quality of analgesia Pain control Tilfredshet med studielegemiddelet SF-12 Health Survey Western Ontario and MacMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index  Bivirkninger (clinical and select lab.assessments)
Kommentarer	Qid=4x/dgl, bid=2x/dgl 119 (32,2 %) pasienter fullførte ikke studien, 60 % frafalt første uke.
Kvalitet:	Totalvurdering: Lav risiko for systematiske skjevheter

	For detaljer se RoB tabell for studien
--	--

Publikasjon: (forfatter, årstall) Chindalore 2005		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Uklar risiko	Ikke beskrevet ut over at «Randomly assigned and stratified by sex..»
Skjult allokering til ulike behandlinger	Uklar risiko	Ikke beskrevet ut over at «randomisert», men gitt at alle er blindet senere antar skjult allokering.
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	«All study medications were identical in appearance, and patients, site personnel, and study monitors were blinded to treatment assignments»
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	Se over
Vurderer av utfall blindet for type behandling (pasient, lege, andre)	Lav risiko	Se over
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Lav risiko	LOCF analyser på alle som mottok minst en dose av studielegemiddel.
Selektiv rapportering	Lav risiko	
Andre kommentarer		Stort frafall. For å opprettholde blinding tok alle legemidler 4xdgl.

### **Hamann 2007**

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Hamann S, Sloan P. Oral naltrexone to enhance analgesia in patients receiving continuous intrathecal morphine for chronic pain: A randomized, double-blind, prospective pilot study. Journal of Opioid Management. 2007;3(3):137-43.
Type studie	RCT, dobbeltblindet Antall sentra ikke rapportert (trolig ett). Utført i USA.
Deltakere, varighet	N=15. Varighet av studie: 7 dager  Alle pasienter fortsatte med konstante intratekale morfininfusjon. Samtidig andre analgetika tillatt men uten doseendring i studieperioden. Acetamorphen brukt som «rescue medication». Studiemedisin gitt hver 12. time.
Pasienter:	Voksne med kronisk nonmalign smerte (CNMP) tross intratekal morfinbehandling. Smerte $\geq 5$ på VAS. Tidligere forsøkt minst to ulike opioid analgetika  Baseline: smerte intensitet rating VAS 6,8 $\pm$ 1,5, menn 40 %, alder 55 $\pm$ 10 år.
Intervensjon	100 $\mu$ g naltrekson, (n=3) 10 $\mu$ g naltrekson, (n=7)
Sammenlikning	Placebo (n=5)

Utfall	Pasientrapporterte målinger: Smerte, pain scores (VAS 0-10) 3x daglig og over 24t. Bivirkninger 3x daglig. Bruk av «rescue medication»  Effekt: Endring i smerte fra baseline til måletidspunkt Bivirkninger: "coded....in terms of severity and relationship to study drug".
Kommentarer	Pilotstudie. Intratekal: når legemiddelet administreres direkte mellom ryggmargen og hinnen rundt. Benytter kateter og pumpesystemer.
Kvalitet:	Totalvurdering: Lav risiko for systematiske skjevheter For detaljer se RoB tabell for studien

Publikasjon: (forfatter, årstall) Hamann 2007		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Skjult allokering til ulike behandlinger	Uklar risiko	Ikke beskrevet, men forutsatt at det er de samme som følger opp pasientene senere og er blindet, må allokeringen være skjult.
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	Oral study medication was provided in the form of identical hard, opaque gelatin capsules. Both patients and researchers were blinded to the dose of study medication.
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	Se over
Vurdering av utfall blindet for type behandling	Lav risiko	Pasienten er blindet, de vurderer selv utfallet
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Lav risiko	Alle inkluderte pasienter tatt med i analyse av effektdata.
Selektiv rapportering	Lav risiko	
Andre kommentarer		

### **Webster 2006**

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N, Burns LH, Friedmann N. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2006;7(12):937-46.
Type studie	RCT, dobbeltblindet Studien utført ved 45 sentra i USA.
Deltakere, varighet	N=719 Varighet: 18 uker (6 uker med dosetitrering, deretter 12 uker)  Oxycodone i økende dose fra 10 mg/dag i uke 1 til 80 mg/dag i uke 6. Deretter 12 uker med 80 mg/dag
Pasienter:	Smerter i korsryggen $\geq$ 6 mnd som krever daglig behandling med smertestillende medikamenter. Baseline pain intensity score $\geq$ 5. ved

	<p>inkludert som snitt for de siste to dager av en 4-7 dagers wash-out periode. Alder mellom 18-70 år.</p> <p>Baseline: pain intensity 7,3+/-1,36 til 7,7+/-1,44 på tvers av gruppene, opioidbruk siste mnd 41,3 % til 48,1 %, alder 48 år, menn ca 38 %.</p>
Intervensjon	<p>Oxycodone 2,5 - 20 mg qid (n=206)</p> <p>Oxytrex (oxycodone 2,5 - 10 mg + naltrekson 0,001 mg qid) (n=206)</p> <p>Oxytrex (oxycodone 5 - 40 mg + naltrekson 0,001 mg bid) (n=206)</p> <p>Det gir naltrekson 0,002 eller 0,004 mg/dag</p>
Sammenlikning	Placebo qid (n=101)
Utfall	<p>Smerteintensitet (11 punkt Pain Intensity Scale)</p> <p>Short-Form 12-Question Health Survey (SF-12)</p> <p>Oswestry Disability Index (ODI) for low back pain</p> <p>Quality of Analgesia</p> <p>Fornøydhet med studielegemiddelet</p> <p>(Etter endt studie for de som hadde ≥4 uker på studielegemiddel: short opiate withdrawal scale (SOWS))</p> <p>Bivirkninger</p> <p>Kliniske laboratorieprøver</p>
Kommentarer	391 (54,4 %) fullførte ikke studien, 65 % frafalt i titreringsperioden.
Kvalitet:	Totalvurdering: lav risiko for systematiske skjevheter For detaljer se RoB tabell for studien

Publikasjon: (forfatter, årstall) Webster 2006		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Lav risiko	«... patients were randomized via a central call-in system to 1 of 4 treatments in a 1:2:2:2 ratio of placebo, oxycodone qid, oxytrex qid or oxytrex bid.»
Skjult allokering til ulike behandlinger	Uklar risiko	Ikke beskrevet ut over randomisert og blindet
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	«All study medications were identical in appearance, and patients, site personnel, and study monitors were blinded to treatment assignments»
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	Se over
Vurderer av utfall blindet for type behandling (pasient, lege, andre)	Lav risiko	Se over
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Lav risiko	ITT av alle som mottok minst en dose studiemedisin+hadde en måling etter baseline, LOCF.
Selektiv rapportering	Lav risiko	
Andre kommentarer		Stort frafall



## Personer med opioidavhengighet

### Kosten 1990

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Kosten TR, Krystal JH, Charney DS, Price LH, Morgan CH, Kleber HD. Opioid antagonist challenges in buprenorphine maintained patients. Drug Alcohol Depend. 1990;25(1):73-8
Type studie	CT, dobbeltblindet. Antall sentra ikke rapportert (trolig ett). Utført i USA.
Deltakere, varighet	N=15 Postmetadon pasienter. Etter 30 dager poliklinisk oppfølging med stabilisering på buprenorfin, ble pasientene lagt inn på sykehus i 4 dager. Dag 1 og dag 2 Buprenorfin kl 17  De første 10 pasientene: Dag 3 Placebo for buprenorfin kl 17 og kl 09 placebo for naltrekson Dag 4 kl 09 naltrekson  De neste 5 pasientene Dag 3 Placebo for buprenorfin kl 17 og kl 09 placebo for nalokson Dag 4 kl 09 nalokson
Pasienter:	Opioidavhengige.  Baseline: Sykdomsvarighet: heroinmisbruk 8,3+/-5,5 år, kokainmisbruk 46,7 %, ingen ulovlige stoffer i urin ved innleggelse/studiestart. Menn 93,3 %, alder 30 +/-4,6 år.
Intervensjon	Naltrekson 1 mg oralt (n=10)
Sammenlikning	Nalokson 0,5 mg/kg intravenøst (n=5)
Utfall	Withdrawal: 15 kriterier, skala fra 0-3, total score 0-45: Selvrapporterte kriterier: craving, anorexia, muscle aches, decreased energy Observasjoner gjort av blindet sykepleier: irritability, agitation, yawning, goose bumps, shakiness, sweating, nausea, vomiting, diarrhea, watery eyes and runny nose.  Plasma MHPG  Blodtrykk
Kommentarer	
Kvalitet:	Totalvurdering: Uklar risiko for systematiske skjevheter For detaljer se RoB tabell for studien

Publikasjon: (forfatter, årstall) Kosten 1990		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Høy risiko	Ingen randomisering utført

Skjult allokering til ulike behandlinger	Uklar risiko	De ti første fikk NTX, de neste fem fikk nalokson. Uklart om dette var kjent for de som inkluderte pasienter til studien
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	Innen hver gruppe fikk de placebo på dag 3 og aktivt legemiddel dag 4. Likt for alle men omtales som «Raters and patients were blinded...» og at deltakerne hver dag skulle gjette på om de fikk aktiv legemiddel eller placebo
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	
Vurderer av utfall blindet for type behandling (pasient, lege, andre)	Uklar risiko	Studiepersonell kan ha gjettet siden alle fikk i samme rekkefølge, men mye av rating er pasientbasert. Ikke betydning for biokjemiske parametre målt.
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Lav risiko	
Selektiv rapportering	Lav risiko	
Andre kommentarer		Få deltakere

### **Mannelli 1999**

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Mannelli P, Buonanno A, Risio S. The use of antagonists in treating opiate withdrawal. Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 1999;9(Suppl 5):S345.
Type studie	RCT, dobbelblindet.
Deltakere, varighet	N=16. Evt. frafall ikke rapportert. 8 dagers varighet. Antall sentra ikke rapportert (trolig ett). Utført i Italia.
Pasienter:	Opioidavhengige som var med i et poliklinisk avrusing med 20-30 mg metadon daglig.  Baselinedata ikke rapportert
Intervensjon	Naltrekson 0,25-1,25 mg/dag, økende dose (n= 8). Dag 1-3: Metadon 20-30 mg + naltrekson, Dag 4-5: metadonnedtrapping (ikke presisert)+naltrekson, Dag 6-8: naltrekson  Dag 4-8: farmakologisk behandling av abstinenser etter standard protokoll (ikke presisert)
Sammenlikning	Placebo (n= 8) Dag 1-3: Metadon 20-30 mg + placebo, Dag 4-5: metadonnedtrapping (ikke presisert) + placebo, Dag 6-8: naltrekson  Dag 4-8: farmakologisk behandling av abstinenser etter standard protokoll (ikke presisert)
Utfall	Redusere varighet og/eller intensitet av abstinenser.
Kommentarer	Møteabstract. Resultat kun rapportert som: "The withdrawal in the naltrexone pre-treated group was significantly shorter and less intense, (one

	way analysis, ANOVA; time point analyses performed using the Newman-Keuls test)".
Kvalitet:	Totalvurdering: Uklar risiko for systematiske skjevheter For detaljer se RoB tabell for studien

Publikasjon: (forfatter, årstall) Mannelli 1999		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Skjult allokering til ulike behandlinger	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	Double blind
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	Double blind
Vurdering av utfall blindet for type behandling	Uklar risiko	Ikke beskrevet
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Uklar risiko	Resultater kun rapportert som «significantly shorter» Ingen tall rapportert
Selektiv rapportering	Uklar risiko	
Andre kommentarer		Møteabstract

### ***Mannelli 2009 (Very low dose...)***

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Mannelli P, Patkar AA, Peindl K, Gorelick DA, Wu LT, Gottheil E. Very low dose naltrexone addition in opioid detoxification: a randomized, controlled trial. <i>Addict Biol.</i> 2009;14(2):204-13.
Type studie	RCT, dobbeltblindet, Utført ved 2 «community-based treatment programs» i USA
Deltakere, varighet	N= 174. (54 frafall; 22 placebo, 18 naltrekson 0,125 mg og 14 naltrekson 0,250 mg). Varighet 6 dager.
Pasienter:	Opioidavhengige pasienter, innlagt for avrusning/behandling av abstinenser.  Alle fikk metadon i nedtrappingsdoser fra 30 mg/dag redusert med 5 mg/dag til dag 6. Liste over tillatte medisin til behandling av abstinenser også angitt. Alle fikk psykososial støttebehandling  Baseline: Sykdomsvarighet: opioidbruk 7,5+/-8,7 år. Menn 57,6 %, alder 32,3+/-9,3 år
Intervensjon	Naltrekson 0,125 mg/dag (n=59) Naltrekson 0,250 mg/dag (n=58)
Sammenlikning	Placebo (n=57)
Utfall	Primære utfall: Opiod withdrawal severity during the 6-day inpatient detoxification, assessed using SOWS (the Subjective Opiate Withdrawal Scale) and OOWS scales (the Objective Opiate Withdrawal Scale). Sekundære utfall: Craving , self-rated using one SOWS item; Global improvement assessed by CGI-S scores;

	Retention in treatment, based on number of days from first dose to the last dose of study medication and measured by proportion of patients completing detoxification and by number of detoxification days; Need for ancillary medications, based on number of subjects who received additional medication, PRN-S scores and quantity of medications administered.  + Adverse events
Kommentarer	
Kvalitet:	Totalvurdering: Lav risiko for systematiske skjevheter For detaljer se RoB tabell for studien

Publikasjon: (forfatter, årstall) Mannelli 2009 (Very....)		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Lav risiko	Subjects were randomly assigned to one of the three medication groups by a computerized random numbers generator, maintained by an offsite researcher.
Skjult allokering til ulike behandlinger	Lav risiko	Se over
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	All subjects, research and medical staff remained blind to the randomization sequence throughout the study.
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	
Vurdering av utfall blindet for type behandling	Lav risiko	
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Lav risiko	ITT analyser med LOCF. The proportion of completing subjects did not differ significantly by medication group
Selektiv rapportering	Lav risiko	
Andre kommentarer		\$30 i gift certificates for completing screening and detoxification.

### ***Manelli 2009 (Early outcomes...)***

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Mannelli P, Patkar AA, Peindl K, Gottheil E, Wu LT, Gorelick DA. Early outcomes following low dose naltrexone enhancement of opioid detoxification. The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions. 2009;18(2):109-16.
Type studie	Oppfølgingsstudie. Evaluering 1 dag og 1 uke etter utskrivning fra inneliggende avrusning jfr Mannelli 2009(Very low ...)
Deltakere, varighet	Av 120 pasienter som hadde fullført 6 dagers inneliggende avrusning ble 96 evaluert dag 1 (oppmøte), og 61 dag 7 (telefon+oppmøte) etter utskrivning.
Pasienter:	Opiodavhengige personer som hadde fullført 6-dagers avrusning (N=96)  Baseline ved oppstart av oppfølgingsperiode (spenn i de tre gruppene) alder 31,3+/-9 år til 34,2+/-9,3 år, andel menn 53,7 % til 67,1 %, år med opioidbruk 6,2+/-5,7 til 7,8+/-8,2

Intervensjon	Naltrekson 0,125 mg/dag (dag 1, n=33; dag 7, n=20). Naltrekson 0,250/dag (dag 1 n=34; dag 7, n=25).
Sammenlikning	Placebo (dag 1, n=29, dag 7, n=16)
Utfall	Opioid withdrawal severity after methadone discontinuation, assessed using SOWS and OOWS scales. Craving, rated using one SOWS item; Illicit drug use, measured by urine drug, breath alcohol testing and TLFB (Time Line Follow Back method) one and seven days after discharge from detoxification; Engagement in aftercare at one week, as reported by TSR (Treatment Services Review).
Kommentarer	
Kvalitet:	Totalvurdering: Uklar risiko for systematiske skjevheter For detaljer se RoB tabell for studien

Publikasjon: (forfatter, årstall) Mannelli 2009 Early outcomes... Oppfølgingsstudie		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Lav risiko	jfr Mannelli 2009 Very low...
Skjult allokering til ulike behandlinger	Lav risiko	Jfr Mannelli 2009 Very low...
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	All subjects and research staff remained blind to medication assignment throughout the study
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	se over
Vurdering av utfall blindet for type behandling	Lav risiko	se over
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Uklar risiko	Alle pasienter er gjort rede for. Resultater oppgitt for de som har malinger på de gitte tidspunkt. «There were no statistically significant differences in proportion of subjects lost to follow-up (not shown), by treatment condition or study site
Selektiv rapportering	Lav risiko	Ingen oppdaget
Andre kommentarer		\$20 gavekort for fullføre oppfølgingsevalueringene og for dag 7 «drug screens»

### **Rea 2004**

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Rea F, Bell JR, Young MR, Mattick RP. A randomised, controlled trial of low dose naltrexone for the treatment of opioid dependence. Drug Alcohol Depend. 2004;75(1):79-88.
Type studie	RCT, dobbeltblindet.
Deltakere, varighet	Heroinavhengige som hadde gjennomgått enten konvensjonell eller hurtig avvenning og fått 50 mg naltrekson i 7 dager. Vurdering for inklusjon i studien foregikk ved dag 8. N=66, varighet 6 måneder. Antall sentra ikke rapportert (trolig ett). Utført i Australia.

Pasienter:	Heroinavhengige etter DSM-IV-kriteriene. 18-65 år, heroinbruk i løpet av de siste 28 dager, stabile bo- og sosiale forhold  Baseline: Heroinbruk 6,7+/-7,1 år dager med heroinbruk siste måned: 11,9+/-6,1*, alder 28,5+/-8 år, menn 59 %
Intervensjon	Naltrekson 0,05 mg/dag, (n=21) Naltrekson 0,5 mg/dag, (n=23) [Naltrekson 50 mg/dag) (n=22)]
Sammenlikning	Gruppene sammenliknes med hverandre
Utfall	Primære utfall: Etterlevelse av behandling (målt som antall dager med randomisert dose, Kaplan-Meier survival analyse). Heroinbruk siste måned (selvrapportering vha Opiate Treatment Index (OTI), og urinanalyser).  Sekundære utfall: Bivirkninger (selvrapportering på skala fra 0-3; constipation, decreased sexual desire, depression, diarrhea, dizziness, headache, increased erections, increased sexual desire, increased thirst, loss of appetite, low energy, nervousness, skin rashes, tiredness, vague symptoms/anxiety agitation, vomiting).  Cravings for heroin (Likert-skala fra 0 («none at all») til 8 («the strongest I've ever had»)).
Kommentarer	Eksklusjon av de som siste 2 måneder hadde byttet til metadon, samtidig avhengighet av alkohol, benzodiazepiner eller «stimulants».  En gruppe fikk 50 mg, dvs utenfor våre inklusjonskriterier. Veldig stort frafall v/ 6 mnd var bare 5 igjen i sin randomiserte gruppe.  * underestimert på vanlig bruk siden pasientene hadde vært under avvenning minst 10 dager, mange 14-16 dager
Kvalitet:	Totalvurdering: Uklar risiko for systematiske skjevheter For detaljer se RoB tabell for studien

Publikasjon: (forfatter, årstall) Rea 2004		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Lav risiko	
Skjult allokering til ulike behandlinger	Lav risiko	“Contacted ... to undertake independent verifiable randomisation»
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	»The pharmacy then dispensed the medication...delivered to the study site..ensure the double-blind”
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	se over

Vurdering av utfall blindet for type behandling	Lav risiko	«Case manager» dokumenterte «drug use, craving and collected urine samples» mm. Utfallene er i hovedsak selvrapporterte.
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Uklar risiko	Primær analysen så på alle fulgte pasienter, en sekundær analyse undersøkte deltakere som forble på randomisert dose  Andel pasienter som valgte å gå over til open-label 50 mg naltrekson var forskjellig mellom gruppene (analyse etter 60 pasienter->studien stanset rekruttering)
Selektiv rapportering	Uklar risiko	Det rapporteres på både predefinerte utfall og på nye inndelinger feks forblitt i vs avsluttet naltreksonbehandling
Andre kommentarer		Pasienter som mistet 28 dager sammenhengende eller >35 dager ila 3 mnd ble ekskludert. Pasienter byttet grupper.  Studie stoppet ved interim analyse (60 pasienter med 6 mnd oppfølgingstid).

### ***Tompkins 2010***

Forfatter og tittel (publ.år) (id)	Tompkins DA, Lanier RK, Harrison JA, Strain EC, Bigelow GE. Human abuse liability assessment of oxycodone combined with ultra-low-dose naltrexone. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> . 2010;210(4):471-80.
Type studie	RCT, dobbeltblindet, within subject cross-over
Deltakere, varighet	N=14. Varighet: "seven test sessions at least 5 days apart".  Deltakere ble innlagt på «residential research unit» under studien. Observert for abstinenssymptomer 24t, evaluert og måtte ha <=4 på The Objective Opioid Withdrawal Scale for videre deltakelse. Deretter 2 dager kvalifiseringsfase, testperioder 4t. randomisert til OXY 30 mg eller placebo.  Antall sentra ikke rapportert (trolig ett). Utført i USA.
Pasienter:	Misbrukere av opioider, «adequate differentiation of the effects of an opioid agonist versus placebo during two qualifying sessions», 18-65 år.  Baseline: Opioid misbrukt: heroin (50 %), forskrevet opioid (29 %), kombinasjon (21 %), varighet av misbruk 3,9+/-6,5 år, menn 93 %, alder 43,3+/-8,7 år.
Intervensjon	Placebo, OXY 20 mg, OXY 40 mg, OXY 20 mg + NTX 0,0001 mg, OXY 40 mg + NTX 0,0001 mg,

	OXY 20 mg + NTX 0,001 mg, OXY 40 mg + NTX 0,001 mg.
Sammenlikning	Within subject cross over
Utfall	«Subjective liking» VAS Participant- and observer-rated adjective peak change from baseline (agonist subscale (subject), antagonist subscale (subject), magnitude of drug effect(observer)) Drug vs. money (\$) spørreskjema Adverse events, kategorisert til “mild”, “moderate” eller “severe” ved hjelp av Medical Dictionary for Regulatory Activities
Kommentarer	OXY=oxycodone; NTX=naltrekson  Deltakerne fikk betalt for deltakelse i studien (beløp ikke oppgitt).
Kvalitet:	Totalvurdering: lav risiko for systematiske skjevheter For detaljer se RoB tabell for studien

Publikasjon: (forfatter, årstall) Tompkins 2010		
Område for systematisk skjevhet	Vurdering	Begrunnelse
Sekvensgenerering	Lav risiko	Study drugs were administered double-blind in a mixed, balanced, block order, with a different order for each participant; doses within a block were in random order, and blocks were in random order for each subject. The within-subject crossover design...
Skjult allokering til ulike behandlinger	Lav risiko	Ikke beskrevet, men lite sannsynlig at den som inkluderte pasienter kunne forutsi behandlingsrekkefølgen. Alle pasientene skulle ha alle behandlingene.
Deltakere blindet for type behandling	Lav risiko	Se over
Studiepersonell blindet for type behandling	Lav risiko	Double-blinded
Vurdering av utfall blindet for type behandling	Lav risiko	Pasient er blindet og rapporterer enkelte utfall.
	Lav risiko	Assessor: Studiepersonell er blindet
	Uklar risiko	Utfører av data-analyser: ikke oppgitt.
Data/resultatbehandling (er alle pasienter og data gjort rede for)	Lav risiko	
Selektiv rapportering	Lav risiko	
Andre kommentarer		



## Vedlegg 5 – Søk etter registrerte studier

**Tabell 11. Liste over planlagte, pågående eller ikke publiserte studier.**

Tekstbeskrivelse er hentet fra søkerresultatet i ICCTRP

Id nummer	Tittel / Formål	Pasientgruppe Antall deltakere	Intervensjo ner	Utfall	Design
NCT02107014	Low Dose Naltrexone (LDN) Immune Monitoring LDN-IM	Fibromyalgia  20	Low Dose Naltrexone Placebo	Change in average daily pain (0-100 Visual Analogue Scale) correlated with change in immune markers	Crossover Assignment, Single Blind (Subject)
CTRI/2013/06/003735	A randomized, double-blinded and active-comparison cross-over clinical trial comparing efficacy and safety of low dose naltrexone and amitriptyline in painful diabetic neuropathy	Diabetic Neuropathy  60	2 mg Naltrexone  Amitriptyline	VAS scoring of diabetic neuropathic pain Improvement on Likert scale, PGIC and neuropathy score	Randomized, Crossover Trial  6 weeks in each treatment
NCT01874951	Randomized, Proof-Of-Concept Trial of Augmentation of Antidepressants by Low Dose and Ultra-Low Dose Naltrexone for Patients With Breakthrough Symptoms of Major Depressive Disorder on Antidepressant Therapy	Depression  36	1 mg bid Naltrexone  Placebo	HAM-D-17 Total Score SDS Total Score	Crossover Assignment, Double Blind
NCT01303835	Effects of Low-Dose Naltrexone on Quality of Life in High-Grade Glioma Patients: A Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Trial	High-grade glioma patients undergoing standard chemoradiation  130	4,5 mg Naltrexone  Placebo	Quality of Life Functional capacity Neurocognition	Parallel Assignment Double Blind

NCT011749 14	Phase 2 Comparison of Low-Dose Naltrexone vs ARV Effectiveness in HIV+ Progression	HIV Seropositivity  171	3mg Naltrexone  Naltrexone + ARV's  ARV's + Placebo	CD4+ percentage (change in HIV-1 seropositive patients) Clinical assessment of evidence of AIDS or other serious illness	Parallel Assignment, Single Blind (Subject)
NCT007151 17 Smith	The Efficacy of Low Dose Naltrexone Therapy in Children With Crohn's Disease LDN-Ped N=14				
NCT005685 55 Younger	Effects of Low Dose Naltrexone in Fibromyalgia N=53 cross over				
NCT005016 96 Kornyeva	A Randomized Placebo-Controlled, Crossover-Design Study of the Effects of Low Dose Naltrexone on Quality of Life as Measured by the Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI54) 80 cross over				
NCT003181 62	Trial of Low-Dose Naltrexone for Children With Pervasive Developmental Disorder (PDD)	Unchanged last 2 years. Uncertain if will start up			
NCT001357 59 Mannelli	Addition of Naltrexone to Methadone Taper		174 completed 2005		
NCT006631 17 Smith	The Effects of Naltrexone on Active Crohn's Disease (LDN) N=40				
NCT007344 61  PTI-801-XM	A Single-Center, Randomized, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled Crossover Study to Evaluate the Subjective Effects of PTI-801 in Non-Physically Dependent Subjects With a History of Drug Abuse	Approximately 14 subjects  From about 2008 included?	tablets containing 20 mg or 40 mg oxycodone combined w/0.001 mg or 0.0001 mg naltrexone	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=low+dose+naltrexone&amp;rank=19">http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=low+dose+naltrexone&amp;rank=19</a>	7-way crossover

---

## Vedlegg 6 - Ordliste

---

Begrep	Forklaring
CDAI - Crohn's disease activity index	Crohn's disease activity index (CDAI) er et verktøy som benyttes for å kvantifisere symptomer. Skjemaet består av ulike symptomer som så vektet. Det er vanlig å si at CDAI<150 tilsvarer remisjon, CDAI>450 tilsvarer alvorlig sykdom, og at en nedgang på >70 tilsvarer en respons.
(CDEIS) -Crohn's disease endoscopic index of severity	Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS) er en omfattende prosedyre som scorer type og omfang av skade på tarmveggen.
PCDAI – pediatric CDAI	En egen CDAI til barn, PCDAI. Den har andre skalaer, for eksempel regnes PCDAI<10 som remisjon.

---