

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

alternative metoder, ligesom sterilisation ikke bør foretages samtidig med provokeret abort.

I modsætning hertil kan en gestagenspiral fjernes når som helst, og kvinden opnår allerede i første cyklus sin fulde fertilitet.

**Konklusion**

Det kan konkluderes, at gestagenspiralen er et realistisk alternativ til sterilisation for mange kvinder. I vores undersøgelse blev kun halvdelen af de kvinder, der blev henvist til sterilisation, steriliseret. De øvrige fandt acceptable alternativer hertil. Vi hverken kan eller skal afskaffe kvindelig sterilisation, men undersøgelsen understreger vigtigheden af, at alle kvinder, før de får foretaget et irreversibelt indgreb, bør informeres grundigt om, at der findes alternative antikonceptionsmetoder, som er reversible, langtidsvirkende og med en præventiv effekt, som er på højde med sterilisation.

Korrespondance: *Marianne Rich Bjerger*, Kalundborgvej 61, DK-4300 Holbæk.  
E-mail: bjerger@dadlnet.dk

Antaget: 16. juni 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

- Peterson HB, Xia Z, Hughes JM et al. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the US Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161-8.
- Hendrix NW, Chauhan SP, Morrison JC. Sterilization and its consequences. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:766-77.
- Kjer JJ, Knudsen LB. Ekstrauterin graviditet efter sterilisation gennem laparoskop. *Ugeskr Læger* 1989;151:765-6.
- Schouenborg LØ. Følger efter laparoskopisk sterilisation. *Ugeskr Læger* 1995;157:6703.
- Kjer JJ. Graviditet efter sterilisation af kvinder. *Familieplanlægning* 1991; 20:7-8.
- Pedersen TK, Blaakær J. Laparoskopisk sterilisation, senkomplikationer til endokoagulationsmetoden. *Ugeskr Læger* 1995;157:6705-7.
- Dominik R, Gates D, Sokal D et al. Two randomized controlled trials comparing the Hulka and Filshie Clips for tubal sterilization. *Contraception* 2000;62:169-75.
- Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing IUD's during five years of use; a randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49:56-72.
- Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M et al. Effective contraception with the Levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987;36:169-77.
- Ronnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:716-21.
- Wilken-Jensen C. Sterilisation. *Ugeskr Læger* 2001;163:4556-8.
- Hillis SD, Marchbanks PA, Tylor LR et al. Tubal sterilization and long-term risk of hysterectomy: findings from the United States collaborative review of sterilization. *Obstet Gynecol* 1997;89:609-14.
- Stergachis A, Shy KK, Grothaus LC et al. Tubal sterilization and the long-term risk of hysterectomy. *JAMA* 1990;264:2893-8.
- Rulin MC, Davidson AR, Philliber SG et al. Long-term effect of tubal sterilization on menstrual indices and pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1993;82:118-21.
- Cohen MM. Long-term risk of hysterectomy after tubal sterilization. *Am J Epidemiol* 1987;125:410-9.
- Hindsgavl guidelines. [www.DSOG.dk/hindsgavl](http://www.DSOG.dk/hindsgavl) guidelines
- Backman T, Huhtala S, Blom T et al. Length of use and symptoms associated with premature removal of Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *BJOG* 2000;107:335-9.
- Thranov I, Kjersgaard AG, Rasmussen OV. Fortyrdelse af kvindelig sterilisation. *Ugeskr Læger* 1987;149:2525-7.
- Børdahl PE. Long-term regret among 216 sterilized women. *Scand J Soc Med* 1985;13:41-7.
- Kjer JJ. Fortyrdelse af sterilisation. *Familieplanlægning*, 1991;20:7.

## Effekten af det syntetiske cannabinoid, dronabinol, på central smerte hos patienter med dissemineret sklerose – sekundærpublikation

Læge Kristina Bacher Svendsen,  
professor Troels Stæhelin Jensen &  
overlæge Flemming W. Bach

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Dansk Smerteforskningscenter og Neurologisk Afdeling F

**Resume**

Det har været diskuteret, om cannabinoider er et muligt alternativ til den nuværende smertebehandling af dissemineret sklerose (DS)-patienter. Formålet med studiet var at undersøge effekten af  $\delta$ -tetrahydrocannabinol (dronabinol) på central smerte ved DS. Vi inkluderede 24 DS-patienter i et dobbeltblindt placebokontrolleret overkrydsningsstudium. Dronabinol reducerede intensiteten

af spontan smerte, *numerical rating scale* (NRS) sammenlignet med placebo (median 4,0 (25. til 75. percentil 2,3 til 6,0) vs. 5,0 (4,0 til 6,4),  $p=0,02$ ). Set i lyset af, at central smerte er vanskelig at behandle, findes effekten klinisk relevant.

Smarter er hyppigt forekommende hos patienter med dissemineret sklerose (DS) [1, 2]. Hos ca. 33% er smerterne relateret til læsioner i centralnervesystemet (central smerte) [3].

I de seneste år har man diskuteret den mulige effekt af cannabinoider på smerter. Cannabinoider reducerer hyperalgesi og allodyn i dyremodeller af forskellige smertetyper bl.a. neuropatisk smerte [4], og resultaterne af enkelte kliniske

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

studier har tydet på en analgetisk effekt hos mennesker [5, 6]. For nylig blev to randomiserede studier, der inkluderede DS-patienter, publiceret [7, 8]. I begge studier blev der rapporteret om, at cannabinoider muligvis havde en gavnlig effekt på uspecifik smerte [7, 8].

Formålet med vores undersøgelse var at undersøge effekten af det syntetiske cannabinoid, dronabinol ( $\delta$ -tetrahydrocannabinol) på central smerte hos DS-patienter.

## Materiale og metoder

### Studiepopulation

Studiepopulation omfattede 24 DS-patienter med central smerte; ti mænd og 14 kvinder. Medianalderen var 50 år (spændvidde 23-55 år). Median smertevarighed var 4,5 år (spændvidde 0,3-12 år). Smertelokalisation var ben (n = 16), arme (n = 4), ryg (n = 2) og bryst (n = 2).

### Effektparametre

Den primære effektparameter var intensiteten af spontan smerte i sidste behandlingsuge. Sekundære effektparametre var intensitet af udstrålende smerte, smertelindring, paracetamolforbrug, behandlingspræference, helbredsrelateret livskvalitet, neurologisk status og kvantitativ sensorisk testning.

### Design

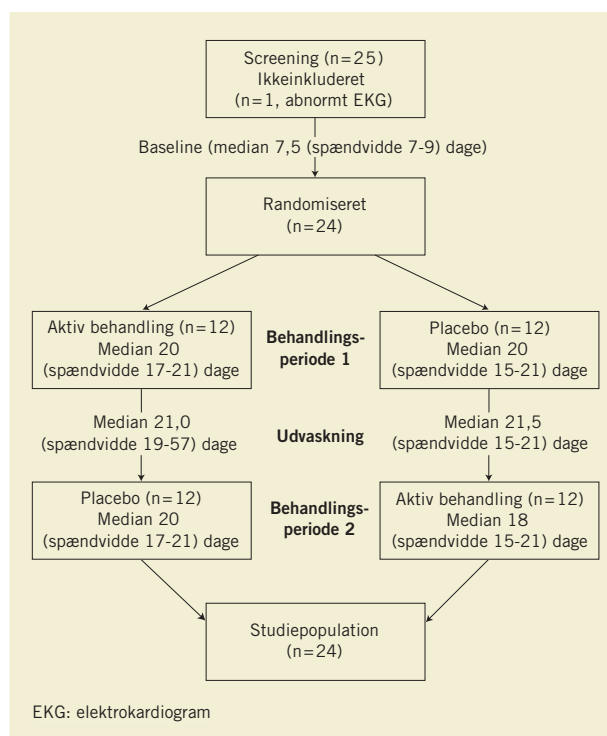
Der blev foretaget et randomiseret dobbeltblindt, placebo-kontrolleret overkrydsningsstudium. En uge efter indgang i studiet blev patienterne randomiseret til behandling (**Figur 1**). Hver behandlingsperiode var planlagt til at vare tre uger (18-21 dage) med en udvaskningsperiode på mindst tre uger. Inden indgangen i studiet og i begge behandlingsperioder angav patienterne smerteintensiteten på en 0-10 numerisk ratingskala (NRS, 0 = ingen smerte, 10 = værst tænkelige smerte) to gange daglig. Ved slutningen af hver behandling angav patienterne smertelindring på NRS (0 = ingen smertelindring, 10 = bedste smertelindring). Fuld objektiv undersøgelse inklusive neurologisk status, kvantitativ sensorisk testning samt vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (SF-36) blev foretaget i slutningen af hver behandling. Ved sidste besøg angav patienten, hvilken behandling han/hun foretrak.

### Projektmedicin

Initial dosissen af dronabinol var på 2,5 mg. Dosissen blev øget med 2,5 mg hver anden dag til maksimal dosis på 5 mg  $\times$  2 daglig. Dosissen blev reduceret i tilfælde af uacceptable bivirkninger. Dronabinol- og placebokapsler var identisk af udseende. Kun paracetamol var tilladt som anden smertestilende medicin.

### Kvantitativ sensorisk testning

Tærskler for taktil berøring og smerte blev målt vha. von Frey-hår (Semmes Weinstein Monofilaments, Stoelting Co, USA). Tærskel for vibrationssans blev målt med elektronisk



Figur 1. Flowdiagram over patienter, der indgik i studiet.

vibrameter (Somedic AB, Sverige). Temperatursansen blev målt med Medoc Termotester (TSA 2001, Israel). Tærskel for tryksmerte blev vurderet med et håndholdt elektronisk tryk-ogometer (Somedic AB, Sverige).

### Dataanalyse og statistik

Data er givet som median med 25- og 75-percentiler i parentes, hvis ikke andet er angivet.

50% smertelindring blev defineret som en score på  $\geq 5$  på NRS. Det antal patienter, det var nødvendigt at behandle for at opnå 50% smertelindring hos en patient (*number needed to treat* (NNT) (50%)) blev beregnet som tidligere beskrevet [9].

Kochs adaptation af Wilcoxon-Mann-Whitney rank sum-test, som tager højde for en mulig periodeeffekt, blev brugt til sammenligning af medianværdier. Mainland-Gart-test blev brugt i analysen af binære data. Mann-Whitney-test blev brugt i analysen af en mulig *carry-over*-effekt.

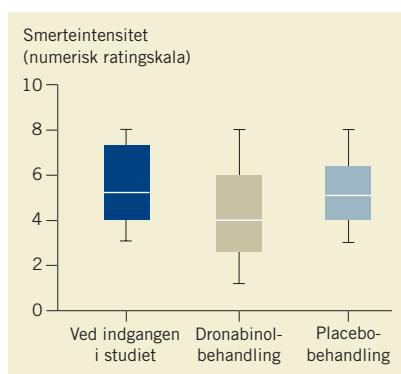
## Resultater

### Primære effektparametre

Vi fandt ingen signifikant *carry-over*-effekt for primære effektparameter ( $p = 0,24$ ). Den spontane smerteintensitet i sidste behandlingsuge var lavere under dronabinolbehandling end under placebo (4,0 (2,3-6,0) vs. 5,0 (4,0-6,4),  $p = 0,02$ ) (**Figur 2**). Den estimerede forskel i ændring i smerteintensitet fra indgangen i studiet mellem dronabinol og placebo var på -20,5% (95% konfidensinterval (KI): -37,5- -4,5) (Hodges-Lehmann estimator).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Figur 2.** Spontan smerteintensitet igennem en uge ved indgangen i studiet – den sidste uge i aktiv behandling og den sidste uge i placebo-behandling.



### Sekundære effektparametre

Intensiteten af udstrålende smerte var lavere under dronabinolbehandling end under placebo (1,3 (0,0-4,8) vs. 3,3 (0,0-5,0),  $p = 0,039$ ) og smertelindringen var højere (3,0 (0,0-6,7) vs. 0,0 (0,0-2,3),  $p = 0,035$ ). NNT (50%) var 3,45 (95% KI: 1,9-24,8).

Der var ingen forskel i periodepræference, paracetamolforbrug eller neurologisk status. Tærskel for tryksmerte var højere efter dronabinolbehandling end efter placebo (323 kPa (233-441) vs. 258 kPa (197-403),  $p = 0,036$ ). Der blev ikke fundet andre forskelle ved kvantitativ sensorisk testning.

I SF-36 scorede patienterne bedre i undergrupperne: fysisk smerte og mentalt helbred under dronabinolbehandling end under placebo (fysisk smerte: 51,0 (41,0-72,0) vs. 41,0 (22,0-51,0),  $p = 0,037$ . Mentalt helbred: 84,0 (72,0-92,0) vs. 76,0 (56,0-92,0),  $p = 0,023$ ).

### Bivirkninger

Antallet af patienter med bivirkninger var højere under dronabinolbehandling end under placebo (23 ud af 24 vs. 11 ud af 24,  $p = 0,001$ ).

Bivirkningsfrekvensen faldt i løbet af den aktive behandlingsperiode, og antallet af patienter med bivirkninger i sidste uge adskilte sig ikke signifikant fra placebo (10 ud af 24 vs. 5 ud af 24, NS). De hyppigste bivirkninger under dronabinol var relaterede til centralnervesystemet (svimmelhed, træthed og hovedpine) og muskuloskeletalsystemet (myalgi og muskelsvaghed).

### Konklusion

Vi fandt, at dronabinol reducerede central smerte hos DS-patienter.

Dronabinolbehandling ændrede ikke den neurologiske status, og i spørgeskemaet SF-36 sås, foruden en bedring af fysisk smerte, kun en beskedne bedring i mentalt helbred. Disse observationer sandsynliggør, at dronabinol havde en specifik effekt på smerten. Vi bad patienterne om kun at vurdere den smerte, som vi fra studiestart havde diagnosticeret som central. Det kan dog ikke udelukkes, at en del af den fundne smertereduktion skyldtes en reduktion af f.eks. spasme relateret smerte.

Det kan diskuteres, om en smertereduktion på 21% er klinisk relevant. Det er dog kendt, at neuropatisk smerte, og i særdeleshed central smerte, er meget vanskelig at behandle [10] og den fundne analgetiske effekt er sammenlignelig med effekten af andre medikamina, der i dag anvendes i behandlingen af central neuropatisk smerte [10].

De fundne bivirkninger ved dronabinol er kendt fra andre studier [8]. Vi fandt, at antallet af patienter med bivirkninger under dronabinolbehandling faldt i løbet af behandlingen, og ingen patienter ophørte med behandlingen pga. bivirkninger.

Sammenfattende fandt vi en analgetisk effekt af det syntetiske cannabinoid, dronabinol, på central smerte hos DS-patienter. Dronabinol vurderes at være et muligt alternativ til den nuværende behandling af disse patienter og bør tilbydes, såfremt anden behandling er uden effekt.

Korrespondance: Kristina Bacher Svendsen, Dansk Smerteforskningscenter, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: kristina@akhphd.au.dk

Antaget: 31. januar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Studiet var støttet af Scleroseforeningen og Warwara Larsens Fond, Danmark. Solvay Pharmaceuticals leverede studie medicin (dronabinol (Marinol) og placebo kapsler). Herudover financerede firmaet monitorering af studiet og statistisk hjælp. IPC-Nordic A/S, Danmark foretog pakning og etikettering af studie-medicinen og monitorerede studiet.

Vi vil gerne takke overlæge Hans Jacob Hansen og overlæge Thor Petersen ved Skleroseklinikken, Århus Universitetshospital, for information af patienter om studiet, og seniorstatistiker Arne Andreassen for statistisk bistand.

The study is based on a study first reported in BMJ 2004; 329:253-7 (abridged version of the article).

Full version was posted on BMJ.com:

<http://bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.38149.566979.AE>

### Litteratur

- Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1830-4.
- Svendsen KB, Jensen TS, Overvad K et al. Pain in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Arch Neurol* 2003;60:1089-94.
- Boivie J. *Central Pain*. I: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. New York: Churchill Livingstone, 1999:879-914.
- Bridges D, Ahmad K, Rice AS. The synthetic cannabinoid WIN55,212-2 attenuates hyperalgesia and allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 2001;133:586-94.
- Holdcroft A, Smith M, Jacklin A et al. Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia* 1997;52:483-6.
- Hamann W, di Vadi P. Analgesic effect of the cannabinoid analogue nabilone is not mediated by opioid receptors. *Lancet* 1999;353:560.
- Wade DT, Robson P, House H et al. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003;17:21-9.
- Zajicek JP, Fox A, Sanders H et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517-26.
- Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310:452-4.
- Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400.