

Norspan depåplåster allt vanligare men dess plats i terapin är svårbedömd

Användningen av Norspan depåplåster vid smärta har ökat kraftigt, därmed krävs studier som gör det möjligt att bedöma dess plats i terapin av smärta.

Norspan depåplåster innehåller opioiden buprenorfin och har den i Sverige godkända indikationen »behandling



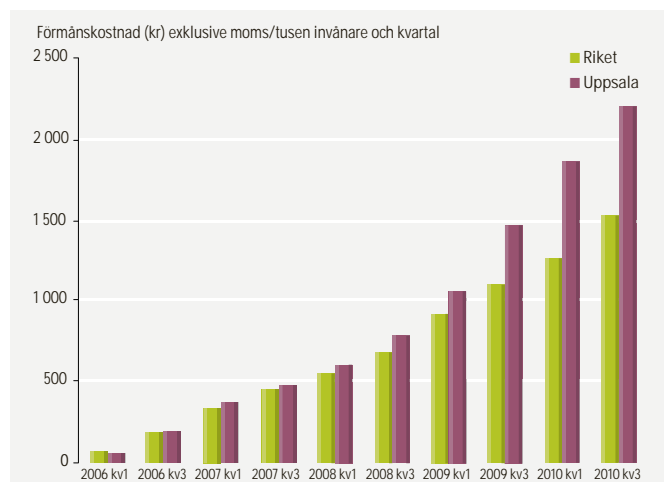
SOFIE SCHWAN
apotekare
sofie.schwan@lul.se



PÄR HALLBERG
med dr, klinisk farmakolog, överläkare, Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala; båda vid läkemedelsenheten, Uppsala läns landsting och Uppsala läkemedelsinformationscentral (ULIC)

av icke maligna smärtor av måttlig intensitet när en opioid krävs för att uppnå tillräcklig smärtlindring» [1]. Läkemedlet godkändes 2005, och enligt Läkemedelsverkets bedömning talade de kliniska studierna för samstämmighet i analgetiskt spektrum mellan buprenorfinplåstret och den sedan tidigare tillgängliga resoribletten Temgesic [2].

Användningen av Norspan uppvisar sedan flera år en kraftigt ökande trend (Figur 1). Generellt sett är det positivt att nya produkter tillkommer inom smärtlindringsområdet, men bedömningen av hur man ska förhålla sig till den ökande förskrivningen av Norspan har försvärats av bristen på



Figur 1. Läkemedelsförmånskostnad för Norspan per tusen invånare och kvartal i hela riket jämfört med i landstinget i Uppsala län.

publicerade studier. Endast en randomiserad, kontrollerad och dubbelblindad studie av relevans för den godkända

indikationen hade publicerats fram till år 2007. Under det gångna året noterar vi dock att ett antal studier har

TABELL I. Sammanfattning av resultat i publicerade randomiserade, kontrollerade och dubbelblindade studier av buprenorfin i plåsterberedning vid godkänd indikation. RCT = randomiserad kontrollerad studie, BTDS = buprenorphine transdermal system, sv: buprenorfinplåster, CI = konfidensintervall, OR = oddskvot, VAS = visuell analog skala, ITT = intention-to-treat, SD = standardavvikelse

Studie	Resultat, primär effektvariabel	Kommentar
Artros [3]	En större andel patienter som fick aktiv behandling uppfyllde kriterierna för behandlingsframgång enligt självskattningsskala 0–4 (44 vs 32 %, OR 1,66, P = 0,036).	Ovanlig primär effektvariabel, ej enligt gällande riktlinjer från EMA [8]. Skillnad i förändring av smärtintensitet (11-gradig skala, sekundär effektvariabel) var inte statistiskt signifikant.
Artros [4]	Ingen signifikant skillnad i smärtintensitet enligt Box Scale-11.	Resultatet är svårbedömt eftersom endast per protokoll-analys presenterades (n = 51 från varje arm). De med inget behandlingssvar och bortfall på grund av biverkningar exkluderades.
Kronisk ländryggsvärk [5]	Smärta VAS: BTDS 45,3 ± 21,3 SD vs placebo 53,1 ± 24,3 SD (P = 0,022). Smärta 5-gradig ordinalskala: BTDS 1,9 ± 0,7 SD vs placebo 2,2 ± 0,8 SD P = 0,044 (per protokoll-analys, sista behandlingsveckan). Baselinjevärden: VAS 60,9 ± 15,4 SD; ordinalskala 2,6 ± 0,5 SD.	Primär analys per protokoll. Otydlig redovisning av ITT-analysen beträffande vilka patienter som ingick och vilket mätvärde som användes vid analys av effekt.
Kronisk ländryggsvärk [6]	Smärta VAS: BTDS 37,6 ± 20,7 SD vs placebo 43,6 ± 21,2 SD (P = 0,0487). Smärta 5-gradig ordinalskala: BTDS 1,7 ± 0,6 SD vs placebo 2,0 ± 0,7 SD (P = 0,0358) (per protokoll-analys, sista behandlingsveckan). Baselinjevärden: VAS 62,1 ± 15,5 SD; ordinalskala 2,5 ± 0,6 SD.	Otydligt angivet om per protokoll- eller ITT-analys var primär; (per protokoll-analys n = 53, ITT-analys n = 79. Ingen statistiskt signifikant skillnad för smärta enligt VAS.
Kronisk smärta av benigna tillstånd [7] (främst ortopediskt relaterad smärta i rygg, knä eller höft)	Andel patienter med ineffektiv behandling under den dubbelblindade fasen 51,2 vs 65 %, OR 1,79 (95 % CI 1,09–2,95), P = 0,022. Definierat som något av följande: 1. >1 g paracetamol per dag 2. Behövde ökad dos av studieläkemedel 3. Hade svårt att hålla plåstret på plats på huden 4. Avbröt på grund av ineffektiv behandling utan att uppfylla ovanstående.	Utsättningsstudie. Fler patienter i placebogruppen avbröt behandlingen på grund av misstänkta abstinenssymtom. Justering för detta medförde icke-signifikant skillnad mellan BTDS och placebo.

publicerats. Vi gjorde därför i oktober 2010 en genomgång av publicerade randomiserade, kontrollerade och dubbelblindade studier av buprenorfin i plåsterberedning vid godkänd indikation. PubMed genomsköts med söktermerna »buprenorphine«, »transdermal« och »clinical trial«.

Studiernas resultat sammanfattas i Tabell I. En studie jämförde effekt och säkerhet mellan transdermalt och sublinguellt tillfört buprenorfin [4], övriga studier var jämförelser med placebo [3, 5-7]. Tyvärr dras studierna med vissa metodologiska svagheter såsom val av primär effektvariabel [3] och oklarheter kring ITT-analyserna (intention-to-treat) [4-6].

Vikten av att regelbundet utvärdera effekten och ompröva behandlingen framgår

tydligt av utsättningsstudien [7], där mer än hälften av patienterna i buprenorfingruppen uppfyllde kriterierna för ineffektiv behandling inom en vecka efter randomisering, trots att studien inkluderade patienter som tidigare hade behandlats framgångsrikt med opioider och att den exkluderade dem som inte svarade på Norspan under titreringsfasen.

Även om det är positivt

REFERENSER

- Munera C, Drehobl M, Sessler NE, Landau C. A randomized, placebo-controlled, doubleblinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *J Opioid Manag.* 2010;6(3):193-202.
- James IG, O'Brien CM, McDonald CJ. A randomized, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of low-dose transdermal buprenorphine (BuTrans seven-day patches) with buprenorphine sublingual tablets (Temgesic) in patients with osteo-

»Vi hoppas att bättre designade studier är på gång...«

med den ökade sortimentsbredd som introduktionen av Norspan har medfört är det således svårt att förklara den ökande förskrivningen med övertygande effekt- och säkerhetsdata i publicerad litteratur. Att studier har börjat

- arthritis pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(2):266-78.
- Gordon A, Callaghan D, Spink D, Cloutier C, Dzungowski P, O'Mahony W, et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther.* 2010;32(5):844-60.
- Gordon A, Rashedi S, Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J, et al. Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain Res Manag.* 2010;15(3):169-78.

publiceras under det gångna året är positivt. Vi hoppas att bättre designade studier är på gång, i synnerhet jämförelser med andra analgetika, för att möjliggöra bedömning av Norspans plats i terapi av smärta.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:* Pär Hallberg var under första halvåret 2005 stipendiär i klinisk farmakologi, MSD Sweden.

- Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, Sessler NE, Munera C, Ripa SR. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy: a multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. *Clin Ther.* 2007;29(10):2179-93. Erratum in: *Clin Ther.* 2009;31(3):677.

Läs mer Fullständig referenslista Lakartidningen.se

måns rosén och hanna sjöberg i replik:

Vi hoppas att kvalitetsregister kan bli en sporre för fortsatt utveckling av primärvården

■ Vi gläder oss åt Fritzells, Brisbys och Häggs sakliga diskussion kring kvalitetsregistrens problem och möjligheter (LT 9/2011, sidorna 478-9). Svensk förening för allmänmedicin (SFAM) säger via Bengt Hagström i samma nummer av LT (sidan 479) att många allmänläkare är kritiska till okritiskt registeranvändande. Det är vi också. Den som har läst vår rapport kan inte påstå att vi inte har tagit upp problem, och att många av våra förslag syftar till att rätta till dessa.

Vår formulering »... om Bengt Järhult har rätt och alla andra fel...« var olycklig. Vi skulle ha bytt ut »alla« mot »många«, men vi tillät oss en tillspetsning.

Som vi skrev i vårt svar i LT 7/2010 (sidan 343) har vi haft intervjuer, workshops och diskussioner med mer än 300

personer i hälso- och sjukvården, varav många har varit läkare. Responserna har varit mycket positiva, men vi har också fått ta del av vad som uppfattas som problem och vilka förbättringar som behöver genomföras för att registrens potential ska infrias.

Det är beklagligt att det uppfattas av SFAM som att vi inte vill ta emot synpunkter på utredningen. Det vill vi, men utredningen är överlämnad till regeringen och Sveriges Komuner och landsting, och det står alla fritt att under remissförandet lämna sina synpunkter.

Under utredningstiden har vi arbetat på ett öppet sätt och låtit många få komma till tals, läsa våra förslag och lämna synpunkter. Dessa har vi försökt att ta fasta på. Vår uppfattning är att det

finns vissa problem med registren och dess användning, men att de allra flesta vill fortsätta att utveckla kvalitetsregister genom att lösa dessa problem.

Vi önskar att primärvårdens professioner fortsätter att diskutera vilka verktyg de tycker sig behöva för att förbättra och utveckla sitt arbete tillsammans med patienterna. I Lakartidningen 8/2011 (si-

dorna 411-4) redovisar kärllkirurgerna att det nu mer än 20 år gamla kvalitetsregistret »Swedvasc« varit en sporre för kärllkirurgins utveckling. Vi hoppas att det kan bli så även för primärvården.

Måns Rosén
utredare

Hanna Sjöberg
huvudsekreterare,
Översynen av kvalitetsregister

tidigare inlägg

- Järhult B. Kritiska frågor saknas i översynen av de nationella kvalitetsregistren. *Lakartidningen.* 2011;108(7):343-4.
- Rosén M, Sjöberg H. Replik: Förslagen har brett stöd. *Lakartidningen.* 2011;108(7):344.
- Järhult B. Slutreplik: Nationell registerdatabas rubbar förtroendet. *Lakartidningen.* 2011; 108(8):420.
- Fritzell P, Brisby H, Hägg O. De

- ationella kvalitetsregistren: Lång och snarig väg om inte professionerna ser fördelarna. *Lakartidningen.* 2011;108(9):478-9.
- Hagström B. Styrelsen för SFAM: Många allmänläkare kritiska till okritiskt registeranvändande. *Lakartidningen.* 2011;108(9):479.
- Rosén M, Sjöberg H. Slutreplik 2 om register: Medborgarna har rätt till information. *Lakartidningen.* 2011;108(9):480.