

# Kvetiapin kan ha misbrukspotensial

Kvetiapin er et atypisk antipsykotikum godkjent for behandling av schizofreni, bipolar lidelse og som tilleggsbehandling hos pasienter med unipolar depresjon. Misbruk av kvetiapien er rapportert i kasuistikker, fremfor alt hos personer med tidligere eller nåværende misbruk av andre stoffer.

## Erlend Aa

erlend.aa@legemidler.no  
RELIS Midt-Norge  
Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs hospital

## Arne Helland

Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs hospital

## Olav Spigset

Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs hospital  
og  
Institutt for laboratoriemedisin,  
barne- og kvinnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Kvetiapin (Quetiapin, Seroquel) ble lansert i Norge i 2003. Tall fra reseptregisteret viser at antall brukere har økt jevnt fra om lag 3 800 i 2004 til over 15 000 i 2010 (1). I tillegg til bruk på de godkjente indikasjonene er kvetiapien beskrevet brukt ved søvnvansker og i behandlingen av avhengighetstilstander, både når det gjelder alkohol, cannabis, opioider og sentralstimulerende midler. Kvetiapin ble primært gitt som behandling for abstinenssymptomer, inklusive angst og søvnvansker, men pasientene rapporterte også redusert stoffsug og oppga at de inntok mindre rusmidler enn før, særlig den første tiden etter oppstart med kvetiapien (2–4).

Den siste tiden har vi ved Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs hospital mottatt flere forespørsler om kvetiapien har et misbrukspotensial. Mistanken har bakgrunn i en påfallende etterspørsel av kvetiapien fra pasienter med kjent medikamentmisbruk både i fengsel og allmennpraksis, men også fra pasienter uten kjent medikamentmisbruk behandlet med kvetiapien på godkjent indikasjon. Brukererfaringer delt på åpne sider på Internett indikerer også at misbruk av kvetiapien ikke er ukjent i det norske miljøet. Utsagn på disse nettsidene kan tyde på at kvetiapien særlig brukes som selvbehandling av angst og søvnplager samt for å dempe abstinenssymptomer i forbindelse med av-

rusing eller manglende tilgang på andre misbruksstoffer.

Relevant litteratur ble identifisert ved søk i databasene Medline og EMBase. Søkeordet «quetiapine» ble kombinert med MeSH-termene «substance-related disorders» og «behavior, addictive» og EMtree-termene «abuse», «drug abuse», «substance abuse», «drug misuse», «drug dependence», «addiction» og «drug withdrawal». I tillegg benyttet vi fritekstordene «dependence», «abuse», «withdrawal», «addiction» og «misuse». Det ble ikke gjort andre avgrensninger av søket, som ble avsluttet 19. desember 2011. Referanselistene i aktuelle artikler ble gjennomgått for å avdekke ytterligere relevant litteratur.

## Kliniske data

Litteraturgjennomgangen avdekket 14 artikler som omtalte tilfeller av avhengighet og misbruk av kvetiapien hos til sammen 20 pasienter. I tillegg finnes det rapporter om kvetiapienmisbruk i Verdens helseorganisasjons bivirkningsdatabase (5). Vi fant ikke systematiske studier der man har undersøkt omfanget av kvetiapienmisbruk.

## Misbruk i fengsler

Misbruk av kvetiapien ble første gang omtalt etter påfallende etterspørsel blant innsatte i Los Angeles County Jail i 2004 (6). Legene og fengselsbetjentene estimerte at om lag 30% av de innsatte som fikk psykiatrisk tilsyn i fengselet simulerte symptomer på psykose og etterspurte kvetiapien. Typisk var påstander om hørselshallusinasjoner og vagt beskrevet paranoia, uten andre symptomer som vrangforestillinger eller tankeforstyrrelser. Misbruksbakgrunn var felles for disse innsatte. Noen av dem inntok legemidlet intranasalt ved sniffing av knuste tabletter, andre brukte kvetiapien intravenøst (7). En kvinnelig innsatt hadde knust, løst opp i vann og injisert de utleverte kvetiapien-tablettene. Da hun ble vekket etter tolv timers søvn, beskrev hun ingen direkte euforiske effekter, men omtalte sønnen som «den beste jeg noen sinne har opplevd» (7). Det postuleres at liten tilgang på andre sederende legemidler kan

være forklaringen på kvetiapiens popularitet blant innsatte. En annen årsak kan være at preparatet reduserer angst og søvnløshet forbundet med abstinensreaksjoner (6–8).

Noen innsatte fikk så sterk avhengighet at samtaler om dosereduksjon eller annen medikamentell behandling utløste trusler om selvmål og selvmord (8). Fengselsmyndighetene i både Ohio og Florida har derfor innført restriksjoner på forskrivningen av kvetiapien (8, 9). Først etter at flere andre antipsykotika er prøvd, kan kvetiapien forskrives, og da fortrinnsvis i form av depottabletter. Depotformuleringen gir tilsynelatende en svakere og dermed mindre foretrukket effekt både med hensyn til sedasjon og bevissthetsendring ved peroralt inntak (9). Depotformuleringen er også mindre egnet for intranasal administrasjon, fordi pulverblandingene størkner i nesen og gir ubehag med nesetetthet og dårligere absorpsjon (9).

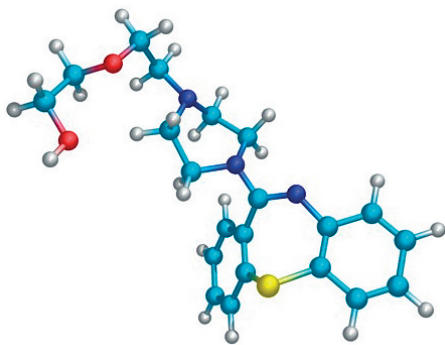
## Misbruk i rusbehandling og allmennpraksis

Det er også beskrevet misbruk og tegn på seponeringsvansker av kvetiapien utenfor fengsel (10–12). Tre rapporter om pasienter med tidligere alkohol-, benzodiazepin- og cannabismisbruk viste egenmedisinering med opp mot 1 200 mg kvetiapien per dag. Ved forsøk på nedtrapping beskrev pasientene abstinenssymptomer med dysfori, nervøsitet, muskelsmerter, utmattelse, tremor, angst, søvnforstyrrelser og irritabilitet (10–12). En av pasientene anslo at 200–300 mg kvetiapien tilsvarte 1 mg klonazepam når det gjaldt beroligende effekt (12).

Selv om omfattende misbrukshistorie som inkluderer benzodiazepiner, alkohol og/eller opioider er det vanlige bildet blant misbrukere av kvetiapien, er det også publisert én kasuistikk med en pasient uten kjent misbrukshistorie (12). En pasient som hadde brukt kvetiapien i flere måneder på grunn av

## Hovedbudskap

- Kasuistikker tyder på at kvetiapien kan ha et misbrukspotensial
- Mekanismen bak effekten er ikke kjent
- Risikoen for misbruk bør tas i betraktning ved valg av antipsykotisk legemiddel hos rusmisbrukere
- Ønsker fra pasienter om doseøkning eller ny resept før tiden, kan være tegn på misbruk



Kvetiapinmolekyl. Illustrasjon Science Photo Library/NTB Scanpix

bipolar lidelse, ble innlagt med store vrangforestillinger og agitasjon. Han insisterte på å få 800 mg to ganger daglig, men ble likevel behandlet med 400 mg × 2, hvorpå det tilkom bedring av symptomene. Pasienten hadde i forkant av denne hendelsen inntatt økende doser kvetiapin for å få sederende effekt, og var derfor gått tom for medisin noen dager før innleggelsen. Han innrømmet at han overfor sin faste lege hadde overdrevet sine bipolare plager for å få forskrevet en høyere dose. Pasienten ble senere behandlet med aripiprazol. På tross av at han objektivt sett da var velfungerende, klaget han stadig på aripiprazol og ba om å få tilbake kvetiapin (12).

#### Spontanrapportering av bivirkninger

Misbruk av legemidler er definert som en legemiddelbivirkning. I den internasjonale bivirkningsdatabasen hos Verdens helseorganisasjon (WHO) er det fra helsepersonell registrert om lag 100 rapporter med diagnose «drug abuse» eller «drug dependence» hos pasienter behandlet med kvetiapin (5). Dette er hendelser rapportert spontant på mistanke og sier derfor lite om frekvensen av problemet.

#### Andre tegn på misbruk

I en studie fra Las Vegas har man, som et mål på populariteten i rusmiljøene, sett på hva tabletter med ulike legemidler koster på det illegale markedet (13). Prisen på gata for en tablett med 25 mg kvetiapin var 3–8 amerikanske dollar, noe som var på samme nivå som for 5 mg zolpidem og 5 mg diazepam, men lavere enn for 1 mg klonazepam.

#### Mulige mekanismer

Siden det ikke er gjort studier i dyremodeller (3), bygger de resonnementene som er presentert i litteraturen i all hovedsak på teoretiske farmakodynamiske betraktninger. De vanligst foreslåtte mekanismene er en dopaminerg effekt på det mesolimbiske

belønningssystemet og en antihistaminerg sedativ og mulig angstdempende effekt (2, 3, 14). Kvetiapin er en antagonist til dopamin D<sub>2</sub>-reseptorer og vil dermed blokkere den stimuleringen av belønningssystemet som bl.a. andre rusmidler gir. Det kan derfor synes paradoksalt at midlet har et misbrukspotensial. Det er postulert at histamin har blokkerende egenskaper på belønningssystemet og at legemidler med antihistaminerge egenskaper kan oppheve denne blokaden og gi velbehag hos personer med et overstimulert belønningssystem (2, 14). Dette kan forklare at kvetiapinmisbruk i all hovedsak er rapportert hos personer med en omfattende misbrukshistorie, ettersom rusmisbruk kan gi potensering og hyperaktivering av belønningssystemet.

Farmakokinetiske forhold kan også være av betydning. Studier med benzodiazepiner har vist at legemidler og formuleringer som gir en raskt innsettende effekt er best likt av misbrukere og gir mer eufori og kliniske tegn til påvirkning (2). Dette stemmer med at misbrukernes hang til intranasal eller intravenøs bruk av kvetiapin ser ut til å være knyttet til en raskere innsettende og kraftigere effekt (kick-effekt), mens depotformuleringen ser ut til å være mindre populær (9).

#### Konklusjon

Misbruk av kvetiapin ses i all hovedsak hos personer med en omfattende misbrukshistorie, særlig i situasjoner med vanskelig tilgang på benzodiazepiner eller andre misbruksstoffer. Det er rapportert både intranasal og intravenøs bruk av knuste tabletter for å oppnå rus. Det foreligger ingen god forklaring på hva som skiller kvetiapin fra andre antipsykotika og som gjør midlet så populært at pasientene noen ganger simulerer eller overdriper symptomer for å få forskrevet legemidlet. Utsagn fra misbrukerne kan tyde på at kvetiapin i første rekke brukes som søvn- og angstbehandling samt for å dempe abstinenssymptomer i forbindelse med avrusing eller manglende tilgang på andre misbruksstoffer. Vi anbefaler at risikoen for misbruk av kvetiapin tas med i betraktningen ved valg av antipsykotisk legemiddel til rusmisbrukere. Ønsker fra pasienten om doseøkning eller ny resept før tiden kan tyde på misbruk.

#### Erlend Aa (f. 1978)

er cand.pharm., legemiddelrådgiver ved Regionalt legemiddelinformasjonssenter (RELIS) Midt-Norge.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Arne Helland (f. 1977)

er cand.med. og spesialist i klinisk farmakologi. Han jobber som overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Olav Spigset (f. 1963)

er overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital og professor i klinisk farmakologi, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Litteratur

1. Reseptregisteret. www.reseptregisteret.no (5.10.2011).
2. Tchermisina OV. Is quetiapine a drug of abuse? Reexamining the issue of addiction. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 739–48.
3. Sansone RA, Sansone LA. Is seroquel developing an illicit reputation for misuse/abuse? *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7: 13–6.
4. Ray LA, Heydari A, Zorick T. Quetiapine for the treatment of alcoholism: scientific rationale and review of the literature. *Drug Alcohol Rev* 2010; 29: 568–75.
5. Verdens helseorganisasjon. Bivirkningsdatabase. www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98078&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322 (3.4.2012).
6. Pierre JM, Shnyder I, Wirshing DA et al. Intranasal quetiapine abuse. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1718.
7. Hussain MZ, Waheed W, Hussain S. Intravenous quetiapine abuse. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1755–6.
8. Pinta ER, Taylor RE. Quetiapine addiction? *Am J Psychiatry* 2007; 164: 174–5.
9. Reccoppa L. Less abuse potential with XR formulation of quetiapine? *Am J Addict* 2011; 20: 178.
10. Yargic I, Caferov C. Quetiapine dependence and withdrawal: a case report. *Subst Abuse* 2011; 32: 168–9.
11. Paparrigopoulos T, Karaiskos D, Liappas J. Quetiapine: another drug with potential for misuse? A case report. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 162–3.
12. Reeves RR, Brister JC. Additional evidence of the abuse potential of quetiapine. *South Med J* 2007; 100: 834–6.
13. Tarasoff G, Osti K. Black-market value of antipsychotics, antidepressants, and hypnotics in Las Vegas, Nevada. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 350.
14. Fischer BA, Boggs DL. The role of antihistaminic effects in the misuse of quetiapine: a case report and review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 555–8.

Mottatt 30.12. 2011, første revisjon innsendt 20.4. 2012, godkjent 16.5. 2012. Medisinsk redaktør Kristin Viste.