

Pregabalin bør flyttes til reseptgruppe B

Det er ingen tvil om at pregabalin kan misbrukes. Hvor mye mer dokumentasjon trenger vi før det legges restriksjoner på forskrivningen?

Pregabalin (Lyrica) kom på markedet i 2004. Det fikk markedsføringstillatelse med to godkjente indikasjoner: partielle epileptiske anfall og nevropatiske smerter (1). I USA og Europa har henholdsvis fibromyalgi og generalisert angstlidelse i ettertid kommet til som bruksområder. Ved partielle epileptiske anfall er pregabalin i begrenset grad indisert som tilleggsbehandling (2), ved nevropatiske smerter er det tredjevalg (3), og ved fibromyalgi og generalisert angstlidelse er midlets berettigelse i beste fall omdiskutert (4–6). Likevel bruker 17 000 nordmenn pregabalin for til sammen 100 millioner kroner årlig (7) – i all hovedsak på folketrygdens regning (upubliserte data fra Helseøkonomiforvatningen). Inkluderer vi Sverige og Danmark, forskrives pregabalin for rundt en halv milliard kroner årlig (8), og på verdensbasis er den årlige omsetningen på over 18 milliarder norske kroner (9). Med sin tredje plass blant Pfizers mest omsatte legemidler (etter Lipitor og Enbrel), er pregabalin utvilsomt en kommersiell suksess for produsenten.

Ruspotensialet tidlig erkjent

Allerede før pregabalin kom på markedet viste kliniske studier en uvanlig høy forekomst av rusopplevelse og eufori blant pasientene (10, 11). Ruseffekten av 450 mg

pregabalin (halvannen definert døgndose (DDD) og 75 % av anbefalt maksimaldose) ble av rusmisbrukere sammenliknet med den de fikk av 30 mg (3 DDD) diazepam (10), og kritiske røster i USA anbefalte å lovregulere forskrivning av pregabalin på linje med benzodiazepiner. Dette ble

«Historien har lært oss at det kan ta lang tid å avsløre et nytt legemiddels misbruks-potensial»

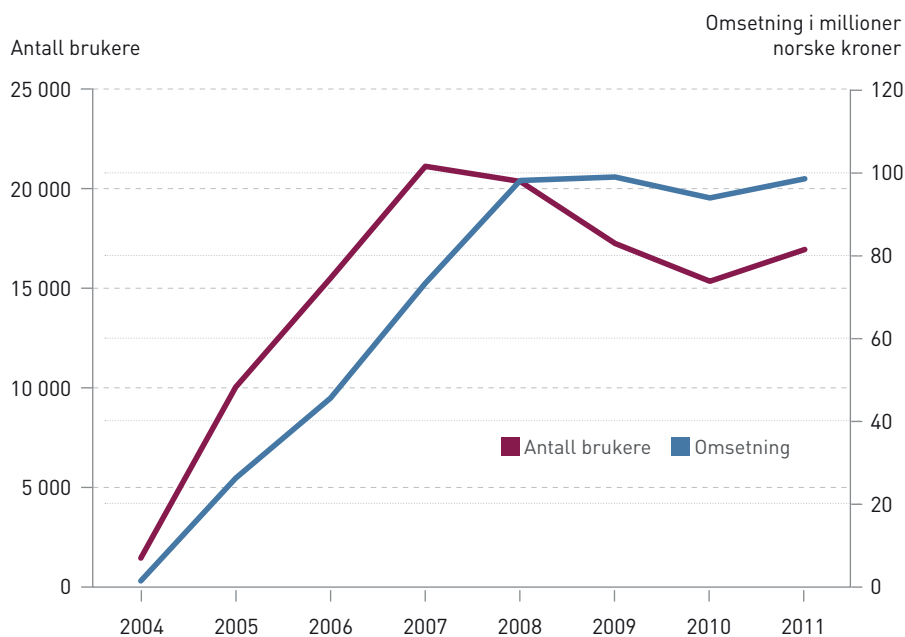
avslått av Drug Enforcement Administration (DEA), dels med den begrunnelse at avhengige forsøksdyr diskriminerte mellom pregabalin og benzodiazepiner (11). Det hører ellers – heldigvis, får vi si – med til sjeldenhetene å se at humandata avvises på grunnlag av dyrestudier. DEA plasserte pregabalin i den laveste kategorien legemidler med forskrivningsrestriksjoner (schedule V) sammen med bl.a. kodeinholdige hoste-

miksturer (11). I Europa la man ingen begrensning på forskrivningen (12); i Norge finner vi følgelig pregabalin i reseptgruppe C.

Misbruksfare

Historien har lært oss at det kan ta lang tid å avsløre et nytt legemiddels misbruks-potensial. Som eksempler kan nevnes at heroin lenge var i bruk som hostemedisin (13), og at det tok 20 år før man erkjente misbruks- og avhengighetsfare ved bruk av benzodiazepinene (14). For pregabalins vedkommende tok det fem år fra markedsføringsdebut til misbrukspotensialet første gang var tema i et medisinsk-faglig tidsskrift – av alle steder i Tidsskriftet (15).

I 2010 ble de første kasuistikkene som omhandlet pregabalinmisbruk og -avhengighet publisert. Rapportene kom nesten samtidig fra både Tyskland (16), USA (17), Sverige (18) og Norge (19), og formidlet liknende historier om pasienter som opplevde at bruk av pregabalin induserte rus, doseøkning og seponeringsvansker. Flere rapporter har kommet i løpet av de to siste årene (8, 20–23). Verdens helseorganisasjon, som fører et felles internasjonalt bivirkningsregister, har mottatt til sammen 805 meldinger (hvorav 30 norske) om pre-



Figur 1 Antall personer som har hentet ut minst én resept på pregabalin og omsetningen i millioner kroner i perioden 2004–11. Nedgangen/utflatingen fra 2008 skyldes trolig at pregabalin ble fjernet fra forhåndsgodkjent refusjon ved smertebehandling. Tall fra Reseptregisteret (7)

gabalinmisbruk og -avhengighet (24); signalet er med andre ord meget tydelig. Vi vet at pregabalin er etterspurt og blir vidresolgt, stjålet og misbrukt. Opplysninger fra internett viser at preparatet til og med blir satt intravenøst og rektalt (23). Og som vanlig ser vi kun toppen av isfjellet: På et seminar om vanedannende legemidler i Trondheim i november 2012 ba vi de 180 tilhørerne – hovedsakelig allmennpraktiserende leger – markere med håndsopprekking hvorvidt de hadde pasienter som misbrakte eller var blitt avhengige av pregabalin. Rundt halvparten av forsam-

«I lys av den begrensede effektdokumentasjonen av pregabalin mener vi at en innstramning av forskrivningspraksis kan foretas uten negative konsekvenser»

lingen rakte hånden i været. På spørsmål om hvor mange som hadde meldt dette som bivirkning, gikk samtlige hender ned igjen.

Nevropatiske smerter

Pregabalins største bruksområde er nevropatisk smerte (upubliserte data fra Helseøkonomiforvaltningen). Dette er en heterogen tilstand hvor vi generelt savner effektiv og godt dokumentert terapi. Behandlingen har ofte elementer av prøving og feiling, noe som i praksis betyr at mange av pasientene før eller senere får pregabalin. En liberal forskrivningspraksis av et potensielt vanedannende medikament til en gruppe pasienter med høyt og vedvarende lidelsestrykk er problematisk. I lys av den begrensede effektdokumentasjonen av pregabalin mener vi at en innstramning av forskrivningspraksis kan foretas uten negative konsekvenser for denne pasientgruppen.

Konklusjon

Indikasjonene for bruk av pregabalin er ikke livstruende, og det finnes gjennomgående likeverdige eller bedre terapialternativer. På en slik bakgrunn fremstår bivirkningene, og spesielt rus- og avhengighetspotensialet,

som store kostnader. Dersom pregabalin flyttes fra reseptgruppe C til B, vil misbruksfaren tydeliggjøres og tilgjengeligheten reduseres. Så hva venter vi på?

Andreas Austgulen Westin
andreas.westin@legemidler.no
Jørgen G. Bramness
Fatemeh Chalabianloo
Tarjei Rygnestad
Lars Slørdal

Andreas Austgulen Westin (f. 1977) er overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital og rådgivende lege for Helseøkonomiforvaltningen (HELFO), region Vest. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Jørgen G. Bramness (f. 1962) er professor og forskningsdirektør ved Senter for rus og avhengighetsforskning (SERAF) ved Universitetet i Oslo og lege ved Senter for psykofarmakologi ved Diakonhjemmet sykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Fatemeh Chalabianloo (f. 1969) er overlege ved Seksjon for legemiddellassisteret rehabilitering (LAR), Avdeling for rusmedisin ved Haukeland universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Tarjei Rygnestad (1954–2013) var overlege ved Nasjonalt kompetansesenter for sammensatte lidelser ved St. Olavs hospital, professor i klinisk farmakologi ved Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og leder av Den rettsmedisinske kommisjon. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.


Lars Slørdal (f. 1955) er professor i farmakologi ved Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs hospital, og rådgivende lege for Helseøkonomiforvaltningen (HELFO), region Midt. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Tassone DM, Boyce E, Guyer J et al. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther* 2007; 29: 26–48.
2. Pregabalin: new drug. Very similar to gabapentin. *Prescrire Int* 2005; 14: 203–6.

3. Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 87.
4. Holtedahl R. Tvilsom dokumentasjon av effekten av pregabalin ved fibromyalgi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2010; 130: 1032–6.
5. Fibromyalgia: poorly understood; treatments are disappointing. *Prescrire Int* 2009; 18: 169–73.
6. Pregabalin: new indication. Generalised anxiety: better to use benzodiazepine. *Prescrire Int* 2007; 16: 104.
7. Reseptregisteret (www.reseptregisteret.no). Omsetning av pregabalin i 2011 [10.12.2012].
8. Schroll J. Lyrisk tragedie. *Ugeskr Læger* 2012; 174: 592.
9. Pfizer. 2010 Financial report. (www.sec.gov/Archives/edgar/data/78003/000119312511048877/dex13.htm) [12.2.2013].
10. Drug Enforcement Administration. Schedules of controlled substances: Placement of pregabalin into schedule V. *Fed Regist* 2005; 92: 25502–5. www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2005-05-13/html/05-9634.htm [29.1.2013].
11. Drug Enforcement Administration. Schedules of controlled substances: Placement of pregabalin into schedule V. Final rule. *Fed Regist* 2005; 144: 43633–5. www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2005-07-28/html/05-15036.htm [29.1.2013].
12. European Medicines Agency (EMA). Lyrica. Scientific discussion. London 2004. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000546/WC500046600.pdf [29.1.2013].
13. de Ridder M. Heroin: new facts about an old myth. *J Psychoactive Drugs* 1994; 26: 65–8.
14. Lader M. History of benzodiazepine dependence. *J Subst Abuse Treat* 1991; 8: 53–9.
15. Chalabianloo F, Schjøtt J. Pregabalin og misbrukspotensial. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009; 129: 186–7.
16. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D et al. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 869.
17. Filipetto FA, Zipp CP, Coren JS. Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. *J Am Osteopath Assoc* 2010; 110: 605–7.
18. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E et al. A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 947–53.
19. Westin AA, Strøm EJ. Ja, pregabalin kan misbrukes! *Tidsskr Nor Lægeforen* 2010; 130: 2108.
20. Skopp G, Zimmer G. Pregabalin—a drug with abuse potential? *Arch Kriminol* 2012; 229: 44–54.
21. Gabapentin and pregabalin: abuse and addiction. *Prescrire Int* 2012; 21: 152–4.
22. Caster O, Edwards IR, Norén GN et al. Earlier discovery of pregabalin's dependence potential might have been possible. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 319–20.
23. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M et al. Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. *Psychother Psychosom* 2011; 80: 118–22.
24. Verdens helseorganisasjon. Bivirkningsdatabase. www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98078&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322 [14.2.2013].

Mottatt 11.1. 2013, første revisjon innsendt 3.2. 2013, godkjent 14.2. 2013. Medisinsk redaktør Kristin Viste.

 Podkast på www.tidsskriftet.no

Publisert først på nett.