

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2020

Geneesmiddelenbewaking

Gabapentine en pregabaline: signalen van misbruik en ernstige ongewenste effecten

- Er is groeiende bezorgdheid over misbruik van gabapentine en pregabaline.
- Potentieel ernstige ongewenste effecten zoals ademhalingsdepressie en atriumfibrilleren zijn gesignaleerd.
- Een grootschalige, niet-gerandomiseerde studie suggereert dat pregabaline, maar niet gabapentine, gepaard gaat met een verhoogd risico van suïcide en ander risicogedrag.
- Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van gabapentine en pregabaline, zeker bij personen met een voorgeschiedenis van toxicomanie. De werkzaamheid van deze middelen bij chronische, niet-neuropathische pijn is niet bewezen.

- De anti-epileptica gabapentine en pregabaline zijn vergund voor de behandeling van epilepsie en neuropathische pijn; voor pregabaline vermeldt de SKP ook veralgemeende angststoornis als indicatie. Beide worden steeds **vaker off-label gebruikt** bij chronische, niet-neuropathische pijn (o.a. lage rugpijn, ischias, carpaaltunnelsyndroom, en migraineprofylaxe), hoewel de werkzaamheid in die indicaties niet bewezen is¹⁻⁴ (zie ook Folia februari 2018).
- Informatie over de ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen bij het gebruik van pregabaline en gabapentine is terug te vinden in het BCFI-Repertorium.
- Met het toenemend aantal voorschriften neemt ook het aantal meldingen toe van misbruik, en er zijn signalen van potentieel ernstige ongewenste effecten. Daarom dit artikel.

Misbruik

- Het aantal meldingen van **misbruik** met de anti-epileptica pregabaline en gabapentine is sterk toegenomen^{5,6}. Dit is voornamelijk zo in de Verenigde Staten (dat reeds jaren kampt met een problematiek van opioïdenverslaving), Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk.
- Van alle spontane meldingen over medicatiemisbruik tussen 2004 en 2015 bij *Eudravigilance*, de databank van het Europees Geneesmiddelenagentschap, had 6,6% betrekking op pregabaline en 4,8% op gabapentine^{7,8}. Het Franse agentschap voor farmacovigilantie (ANSM) waarschuwde in 2016 voor het gevaar van misbruik bij het voorschrijven van pregabaline, in het bijzonder bij personen met een voorgeschiedenis van toxicomanie⁹. In het Verenigd Koninkrijk zijn pregabaline en gabapentine sedert april 2019 ingedeeld bij de “*controlled drugs*” (geneesmiddelen waarvoor de overheid strikte regels oplegt in verband met de productie, aflevering, bewaring, of het voorschrijven). In de Verenigde Staten is dit op federaal niveau (voorlopig) enkel het geval voor pregabaline, hoewel sommige staten ook gabapentine onderbrengen bij de “*controlled drugs*”^{2,10,11}.
- Zowel gevallen van automutilatie (“*intentional selfharm*”) als recreatief gebruik (voor het euforiserend en kalmerend effect) komen voor^{6,7,12-17}. Omdat pregabaline sneller opgenomen wordt (met piekconcentraties in het plasma binnen het uur) en een hogere potentie (effect per mg) en biologische beschikbaarheid heeft dan gabapentine, is er meer risico van misbruik bij inname van een hoge dosis⁶.
- Wanneer gabapentine of pregabaline vermeld worden als doodsoorzaak bij een overlijden, is er meestal sprake van gebruik samen met opioïden^{2,4,5,12,18,19}.

Andere, potentieel ernstige ongewenste effecten

- Overheden van verschillende landen en het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA waarschuwden voor het risico van **ernstige ademhalingsdepressie** bij gebruik van gabapentine en pregabaline^{10,19-22}. Dit risico neemt toe bij patiënten met een respiratoire of neurologische aandoening, bij nierinsufficiëntie, bij gelijktijdig gebruik van andere middelen die de ademhaling onderdrukken (voornamelijk opioïden, benzodiazepines en alcohol), en bij ouderen. Dosisaanpassing kan

nodig zijn bij deze patiënten^{19,20,22}.

- Europese farmacovigilantiegegevens maken melding van **voorkamerfibrilleren** met gabapentine en pregabaline en van **parkinsonisme** met pregabaline^{23,24}.

Suïcidaal gedrag

- In 2008 waarschuwde de FDA dat alle anti-epileptica bij langdurig gebruik suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag kunnen veroorzaken. In een meta-analyse van placebogecontroleerde RCT's bleek het risico twee keer zo hoog met anti-epileptica (0,43%) als met placebo (0,22%)²⁵⁻²⁷.
- Een grootschalige Zweedse **cohortstudie** gepubliceerd in de BMJ van april 2019²⁸, onderzocht of er een verband is tussen het voorschrijven van de anti-epileptica gabapentine en pregabaline ("gabapentinoïden") en bepaald risicogedrag. De patiënten dienden als hun eigen controle: periodes met een voorschrift werden vergeleken met periodes zonder voorschrift. De auteurs stelden een toename vast van suïcidaal gedrag of overlijden door suïcide, van niet-intentionele overdosis, van verwondingen, en van verkeersongevallen en -veroordelingen in periodes met een voorschrift. Het risico was meest uitgesproken bij adolescenten en jongvolwassenen en was afwezig bij ouderen. Een analyse volgens type medicatie kon alleen voor pregabaline een verhoogd risico aantonen²⁸⁻³¹. Personen met epilepsie en personen met een psychiatrische stoornis toonden daarentegen *minder* kans op risicogedrag in periodes waarin ze een gabapentinoïd voorgeschreven kregen. Een uitzondering was het eindpunt 'suïcidaal gedrag en overlijden door suïcide' bij personen met epilepsie, waar het risico even hoog lag in periodes mét medicatie als in periodes zonder medicatie.

- Cohortstudie in Zweden; gegevens van 191.973 personen (leeftijd vanaf 15 jaar) die minstens 2 opeenvolgende voorschriften afhaalden in de apotheek voor pregabaline (n=120.664) en/of gabapentine (n=85.360) tussen 2006 tot 2013 (14.051 personen hadden een voorschrift voor beide producten).
- Van de personen met een voorschrift voor pregabaline had 5,4% epilepsie, 40,9% een psychiatrische aandoening en 46,2% een musculoskeletale aandoening. Voor gabapentine was dit respectievelijk 6,4%, 20% en 52,1%.
- De personen dienden als hun eigen controle: periodes met een voorschrift voor pregabaline of gabapentine werden vergeleken met periodes zonder voorschrift.
- Bij 5,2% van de personen was in de studieperiode sprake van een behandeling voor suïcidaal gedrag of van overlijden door suïcide, bij 8,9% van een onopzettelijke overdosis, bij 6,3% van een verkeersongeval of -veroordeling, bij 36,7% van een ernstig of fataal (hoofd)letsel, en bij 4,1% van arrestatie voor een misdrijf met geweld.
- Voorschrijven van gabapentine of pregabaline ging samen met een verhoogd risico van suïcidaal gedrag of overlijden door suïcide (*hazard ratio* HR 1,26, 95% BI 1,20 tot 1,32), onopzettelijke overdosis (HR 1,24, 95% BI 1,19 tot 1,28), fataal of ernstig (hoofd)letsel (HR 1,22, 95% BI 1,19 tot 1,25), verkeersongevallen of -veroordelingen (HR 1,13, 95% BI 1,06 tot 1,20). Voor het eindpunt 'arrestaties voor geweldmisdrijven' werd geen verhoogd risico gevonden (HR 1,04, 95% BI 0,98 tot 1,11).
- Het risico van suïcidaal gedrag of overlijden door suïcide was het hoogst in de groep van adolescenten en jongvolwassenen (HR 1,67, 95% BI 1,52 tot 1,84), verminderde met de leeftijd en was afwezig bij 55-plussers.
- Met pregabaline was het risico voor alle eindpunten verhoogd en waren er aanwijzingen van een dosis-respons relatie. Gabapentine kon alleen in verband gebracht worden met een verhoogd risico van verwondingen.
- Subgroepanalyse volgens comorbiditeit:
 - Bij patiënten met epilepsie was het risico verlaagd in de periodes met medicatie voor alle eindpunten, behalve voor het eindpunt 'suïcidaal gedrag en overlijden door suïcide' (HR 0,96, 95% BI 0,83 tot 1,11).
 - Bij patiënten met psychiatrische comorbiditeit was het risico verlaagd in de periodes met medicatie voor alle eindpunten, dus ook voor het eindpunt 'suïcidaal gedrag en overlijden door suïcide' (HR 0,92, 95% BI 0,87 tot 0,98).

- Zoals bij elke epidemiologische studie kan **niet met zekerheid een causaal verband** afgeleid worden uit de resultaten. Een risico van '*confounding by indication*' (de aandoening waarvoor het geneesmiddel voorgeschreven wordt, beïnvloedt op haar beurt het risico) blijft mogelijk, omdat de ernst van de aandoening kan fluctueren over de tijd. De studie houdt ook geen rekening met gelijktijdig gebruik van andere medicatie, een belangrijke '*confounder*'³¹
- Een artikel in *La Revue Prescrire* van december 2019 bespreekt alle **meldingen** van **suïcidaal gedrag met pregabaline** die de voorbije 30 jaar verzameld zijn door *Eudravigilance* en de *Base Nationale de Pharmacovigilance* in Frankrijk^{32,33}. Er waren in totaal 1.616 meldingen (1.593 voor Europa en 23 voor Frankrijk) en meestal was pregabaline het enige verdachte geneesmiddel (n=1.408). Tien procent van de meldingen betrof een suïcidepoging en 8% een gewelddadige suïcide. De

problemen ontstonden ongeveer een maand na de opstart van pregabaline en in ca. 30% van de gevallen verdwenen ze na het stopzetten van de behandeling. Bij ongeveer de helft van de patiënten werd pregabaline voorgeschreven voor neuropathische pijn. De opgegeven dagdosis bedroeg mediaan 150 mg, wat eerder aan de lage kant is. Bij ruim één op drie patiënten werd een depressie of andere psychiatrische stoornis vermeld als bijkomende risicofactor.

- Gabapentine en pregabaline worden in de internationale literatuur vaak onder de noemer “gabapentinoïden” geplaatst en als onderling inwisselbaar beschouwd². Hun werkingsmechanisme is verwant en de halfwaardetijd (ca. 6 uur) vergelijkbaar. Beide middelen geven vaak dosis-gerelateerde duizeligheid, slaperigheid en evenwichtsstoornissen. Verschillen tussen pregabaline en gabapentine op het vlak van suïcide en andere risicogedrag zijn mogelijk te verklaren door de gekende verschillen in farmacodynamiek en farmacokinetiek. Bijkomend onderzoek is nodig om dit te bevestigen.
- Artsen kunnen misbruik van pregabaline of gabapentine steeds melden aan het FAGG via www.eenbijwerkingmelden.be (geen login nodig).

Referenties

- 1 Tracy DK. Gabapentinoids linked to new risks, including suicidal behaviour. *BMJ* 2019;365:l4021. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189536>.
- 2 Goodman CW, Brett AS. A clinical overview of off-label use of gabapentinoid drugs. *JAMA internal medicine* 2019. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30907944>.
- 3 Feron J. Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van gabapentine voor de behandeling van chronische neuropathische pijn bij volwassenen? *Minerva* 2019;17:117-20.
- 4 Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, et al. Update on medical overuse. *JAMA Internal Medicine* 2018;179:240-6. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31498374>.
- 5 Goodman C, Brett A. Gabapentin and pregabalin for pain – Is increased prescribing a cause for concern? *New England Journal of Medicine* 2017;377:411-4. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28767350>.
- 6 Anonymous. Potential for abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:26.
- 7 Wells C, Adcock L. Abuse and misuse of gabapentin: clinical evidence, safety, and guidelines. *CADTH Rapid Response Report* 2018, October 19, 2017.
- 8 Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. *CNS drugs* 2016;30:647-54. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312320>.
- 9 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica et génériques) - Point d'Information. *ANSM* 2016, 30/06/2016. url: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-d-abus-de-mesusage-et-de-pharmacodependance-lies-a-l-utilisation-de-la-pregabaline-Lyrica-et-generiques-Point-d-Information>.
- 10 Therapeutics Initiative. Gabapentin and pregabalin: Are high doses justified? *Therapeutics Letter* 2019;117, January. url: <https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2019/02/117.pdf>.
- 11 Davies K. Handling of gabapentin and pregabalin as Schedule 3 Controlled Drugs in health and justice commissioned services: letter from Kate Davies. *NHS England* 2019, January 2019. url: <https://www.england.nhs.uk/publication/handling-of-gabapentin-and-pregabalin-as-schedule-3-controlled-drugs-in-health-and-justice-commissioned-services/>.
- 12 Anonymous. Review of Gabapentin. *Worst Pills Best Pills* 2018, 16-3-2018.
- 13 Anonymous. Advice for prescribers on the risk of the misuse of pregabalin and gabapentin. *NHS* 2014, December 2014.
- 14 Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : abus et dépendances. *La Revue Prescrire*;32:116-8.
- 15 Spence D. Bad medicine: gabapentin and pregabalin. *BMJ* 2013;347:f6747. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24212252>.
- 16 Smith BH, Higgins C, Baldacchino A, et al. Substance misuse of gabapentin. *Br J Gen Pract* 2012;62:406-7. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22867659>.
- 17 Smith RV, Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction* 2016;111:1160-74, 2016/01/01/. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265421>.
- 18 Young K. Greater risk for opioid-related death in patients coprescribed pregabalin. *Physician's First Watch* 2018, August 21. url: <https://www.jwatch.org/fw114494/2018/08/21/greater-risk-opioid-related-death-patients-coprescribed>.
- 19 Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : des morts notifiées. *La Revue Prescrire* 2018;38:830.
- 20 Anonymous. Gabapentin and risk of severe respiratory depression. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2018;56:3-4, 2018/01/01/. url: <http://dtb.bmj.com/content/dtb/56/1/3.2.full.pdf>.
- 21 EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Minutes of meeting on 14-17 January 2019. *European Medicines Agency* 2019, 14 February 2019. url: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf.
- 22 EMA. PRAC recommendations on signals - Adopted at the 6-9 June 2017 PRAC meeting. *European Medicines Agency* 2017, 22 June 2017. url: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-june-2017-prac-meeting_en.pdf.
- 23 Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : fibrillations auriculaires ? *La Revue Prescrire* 2019;39:107.
- 24 Rédaction Prescrire. Prégabaline : syndromes parkinsoniens? *La Revue Prescrire* 2018;38:264.

- 25 Bijl D. Geneesmiddelengeïnduceerde depressie en suïcidaliteit. *Geneesmiddelenbulletin* 2015;49:64-70.
- 26 Rédaction Prescrire. Gabapentine : risque suicidaire ? *La Revue Prescrire* 2005;25:589.
- 27 Bijl D. Anti-épileptica en het risico op suïcide, suïcidepoging en gewelddadige dood. *Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:82-3.
- 28 Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, et al. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. *BMJ* 2019;365:l2147. url: <https://www.bmj.com/content/bmj/365/bmj.l2147.full.pdf>.
- 29 Roy-Byrne P. Gabapentinoid medications might not be as benign as you think. *NEJM Journal Watch* 2019, July 2. url: <https://www.jwatch.org/na49346/2019/07/02/gabapentinoid-medications-might-not-be-benign-you-think>.
- 30 Elia J. Pregabalin associated with suicidality, other adverse outcomes, among the young. *Physicians First Watch* 2019, June 13. url: <https://www.jwatch.org/fw115513/2019/06/13/pregabalin-associated-with-suicidality-other-adverse>.
- 31 NICE. Gabapentin and pregabalin associated with increased risks of suicidal behaviour, injuries, unintentional overdose, and road traffic incidents. *NICE Medicines Evidence Commentary* 2019, October.
- 32 Rédaction Prescrire. Prégabaline : suicides. *La Revue Prescrire* 2019;39:911.
- 33 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de s. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201807. ANSM 2018, 16 Octobre 2018.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.