

## Lääkearvio: Pregabaliini neuropaattisen kivun hoidossa

### 1. Pregabaliini diabeettisessa neuropatiassa

#### 1.1

*Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L ym. Pregabalin for the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo-controlled trial. Pain 2004;110:628-638.*

Kahdeksan viikkoa kestänyt randomisoitu lumekontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin pregabaliinin (300 mg/vrk) tehoa lumelääkkeeseen 146 diabetespotilaalla, joilla oli ollut symmetristä neuropaattista raajakipua vähintään vuoden ajan. Päävastemuuttujana oli potilaspäiväkirjoihin merkityn viimeisen seitsemän vuorokauden keskimääräisen kivun määrä asteikolla 0-10. Lääkevalmistajan rahoittama tutkimus suoritettiin 25 keskuksessa, potilaiden keski-ikä oli 56 vuotta, 57 % oli miehiä, ja keskimääräinen diabeteksen sairastamisaika oli 9 vuotta.

Pregabaliiniryhmässä viimeisten seitsemän päivän kipuaasteikon sovitettu keskiarvo (least squares mean) oli  $4.0 \pm 0.3$  ja lumeryhmässä  $5.5 \pm 0.3$  ( $p=0.0001$ ). Pregabaliiniryhmässä 30 %:lla ja lumeryhmässä 15%:lla potilaista kipuaasteikon keskiarvo pieneni vähintään 50 % ( $p=0.001$ ). Useiden kipuun, unen laatuun, mielialaan ja yleiseen hyvinvointiin korreloivien toissijaisten muuttujien raportoitiin myös paranevan merkittävästi. Pregabaliiniryhmässä tavallisimpia haittoja olivat huimaus (36%) ja väsymys (20%).

## 1.2

*Lesser M, Sharma U, LaMoreaux M ym. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. A randomised controlled trial. Neurology 2004;63:2104-2110.*

Viisi viikkoa kestänyt randomisoitu lumekontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin pregabaliinin tehoa annoksilla 75, 300 ja 600 mg/vrk lumeeseen 388 potilaalla, joilla oli ollut diabeettisen neuropatian oireita 1-5 vuotta. Päävastemuuttujana oli potilaspäiväkirjoihin rekisteröity vuorokauden keskimääräinen kipu asteikolla 0-10 ja näistä johdetut viikoittaiset keskiarvot ja viimeisten seitsemän päivän keskiarvo. Lääkevalmistajan rahoittama tutkimus suoritettiin 45 keskuksessa Yhdysvalloissa, potilaiden keski-ikä oli 60 vuotta ja heistä 60 % oli miehiä. Tutkimus aloitettiin viikon mittaisella annoksen nostovaiheella, minkä jälkeen seurasi 4 viikon mittainen kiinteän lääkeannoksen vaihe.

Viimeisen seitsemän päivän päiväkirjamerkintöjen mukaan pregabaliiniryhmissä kipuaasteikkojen sovitettu keskiarvo (least squares mean, 300 mg/vrk ( $3.8 \pm 0.2$ ,  $p=0.0001$ ) ja 600 mg/vrk ( $3.6 \pm 0.2$ ,  $p=0.0001$ )) oli lumeryhmää ( $5.1 \pm 0.2$ ) merkittävästi alempi, pregabaliini annoksella 75 mg/vrk ei ollut tehokas ( $4.9 \pm 0.2$ ,  $p=0.6$ ). Vaikutus oli nähtävissä tilastollisesti merkittävänä jo ensimmäisestä viikosta lähtien. Yli 50 % vähennys kipuaasteikolla havaittiin 600 mg/vrk –ryhmässä 48 %:lla, 300 mg/vrk –ryhmässä 46 %:lla, 75 mg/vrk –ryhmässä n. 25 %:lla ja lumeryhmässä 18 %:lla potilaista. Toissijaisina päätemuuttujina unen laadun ja yleisen hyvinvoinnin todettiin pregabaliiniryhmissä parantuneen. Pregabaliini 600 mg/vrk –ryhmässä 12 %, 300 mg/vrk –ryhmässä 4 %, 75 mg/vrk –ryhmässä 3 % ja lumeryhmässä 3 % potilaista keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi. Yleisimpiä haittavaikutuksia pregabaliiniryhmissä olivat huimaus (32 %, 600 mg/vrk), uneliaisuus (22 %) ja perifeerinen turvotus (11 %), jotka kaikki yleistyivät selvästi lääkeannoksen kasvun myötä.

### 1.3

*Richter R, Portenoy R, Sharma U ym.. Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. J Pain 2005;6:253-260.*

Kuusi viikkoa kestänyt randomisoitu lumekontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin pregabaliinin 150 mg/vrk tai 600 mg/vrk tehoa lumeeseen 246 potilaalla, joilla oli ollut diabeettiseen neuropatiaan liittyvää kipua vähintään vuoden ajan. Lääkevalmistajan rahoittama tutkimus suoritettiin 29 keskuksessa Yhdysvalloissa ja Kanadassa. Tutkimuksen päämuuttuja oli viikoittaisen keskimääräisen kivun määrä potilaspäiväkirjaan merkittynä asteikolla 0-10. Potilaiden keski-ikä oli 56-58 vuotta, 46-47% oli miehiä.

Pregabaliini 600mg/vrk –ryhmässä kipu aleni 2.2 pistettä ( $6.5 \pm 1.7 \rightarrow 4.3 \pm 2.7$ ,  $p=0.0002$ ), 150 mg/vrk –ryhmässä 1.6 pistettä ( $6.5 \pm 1.3 \rightarrow 4.9 \pm 2.2$ ,  $p=0.18$ ) ja lumeryhmässä 1.1 pistettä ( $6.9 \pm 1.6 \rightarrow 5.8 \pm 2.2$ ). Pregabaliini annoksella 600 mg/vrk paransi myös unen laatua. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat huimaus (600 mg/vrk 38 %, 150 mg/vrk 10 %, lume 2 %), väsymys (22 %, 5%, 4%) ja perifeerinen turvotus (17 %, 4 %, 5 %). Haittavaikutusten vuoksi tutkimuksen keskeytti vastaavasti 9 %, 3 % ja 5 % potilaista.

## 2. Pregabaliini postherpeettisessä neuralgiassa

### 2.1

*Dworkin R, Corbin A, Young J ym. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomised, placebo-controlled trial. Neurology 2003;60:1274-1283.*

Kahdeksan viikkoa kestänyt randomisoitu lumekontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin pregabaliinin tehoa annoksilla 300 mg/vrk ja 600 mg/vrk lumeseen kivun hoidossa 173 potilaalla, joilla oli kipua vyöruusalueella yli 3kk ihottuman paranemisen jälkeen. Yleisimmin kipu sijaitsi torakaalialueella (48 %), kasvoilla (23 %) tai lumbaalialueella (16 %). Päävastemuuttujana oli vuorokauden keskimääräisen kivun määrä potilaspäiväkirjassa asteikolla 0-10. Lääkevalmistajan rahoittama tutkimus suoritettiin 29 keskuksessa Yhdysvalloissa. Potilaiden keski-ikä oli 72 vuotta ja heistä 47 % oli miehiä. Kaikille potilaille pregabaliinilääkitys aloitettiin annoksella 150 mg/vrk (50 mg x3 /vrk) ja viikon kuluttua annos nostettiin 600 mg:aan vuorokaudessa niillä potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma oli suurempi kuin 60 ml/min. Pregabaliiniryhmässä viimeisten seitsemän päivän päiväkirjamerkintöjen kipuaasteikkojen sovitettu keskiarvo (least squares mean) oli merkittävästi lumeryhmää pienempi ( $3.6 \pm 0.2$  vs.  $5.3 \pm 0.2$ ,  $p=0.0001$ ). Toissijaisena päätemuuttujana tutkittu unen laatu parani lääkaineryhmässä. Pregabaliiniryhmässä tutkimuksen keskeytti sivuvaikutusten vuoksi 32 % ja lumeryhmässä 5 % potilaista. Yleisimpiä haittavaikutuksia lääkaineryhmässä olivat huimaus (28% vs. 12 % lumeryhmässä), uneliaisuus (25% vs. 7%) ja raajojen turvotus (19% vs. 2 %).

## 2.2

*Sabatowski R, Gálvez R, Cherry D ym. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. Pain 2004;109:26-35.*

Kahdeksan viikkoa kestänyt randomisoitu lumekontrolloitu tutkimus pregabaliinin (150 mg/vrk tai 300 mg/vrk) tehosta 238 postherpeettisestä neuralgiasta kärsivällä potilaalla. Koehenkilöiksi valittiin vapaaehtoisia, joilla oli yli 6kk kestänyt kipu vyöruusun ihotuuman paranemisen jälkeen. Päävastemuuttujana oli viimeisen seitsemän päivän potilaspäiväkirjaan merkityn kipuaasteikon (0-10) lukeman keskiarvo. Lääkevalmistajan rahoittama tutkimus suoritettiin 53 keskuksessa Euroopassa ja Australiassa. Potilaiden keski-ikä oli lume- ja lääkeaineryhmissä 71-72 vuotta ja miesten osuus oli 41-48%.

Pregabaliiniryhmissä viimeisten seitsemän päivän päiväkirjamerkintöjen kipuaasteikkojen sovitettu keskiarvo (least squares mean) oli merkittävästi lumeryhmää pienempi (150 mg/vrk:  $5.1 \pm 0.2$ ,  $p=0.0002$ , 300mg/vrk:  $4.8 \pm 0.2$ ,  $p=0.0001$ , lume:  $6.3 \pm 0.2$ ). Molemmissa pregabaliiniryhmissä havaittiin lisäksi unen laadun ja psyykkisen hyvinvoinnin parantumista. Pregabaliiniryhmissä yleisimpiä haittavaikutuksia olivat huimaus (10 % 150 mg/vrk ja 21 % 300mg/vrk, 15 % lume), uneliaisuus (15 %, 24 %, 7 %) ja perifeerinen turvotus (15 %, 24 %, 0 %) ja tutkimuksen keskeyttämiseen haittavaikutukset johtivat vastaavasti 11 %, 16 % ja 10 % potilailla.

### 3.1 Pregabaliini diabeettisen neuropatian TAI postherpeettisen kivun hoidossa

*Freyenhagen R, Strojek K, Griesing T ym. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. Pain. 2005;115::254-63.*

12 viikkoa kestänyt randomisoitu lumekontrolloitu tutkimus pregabaliinin (150-600 mg/vrk) tehosta neuropaattisen kivun hoidossa. Koehenkilöiksi valittiin 249 yli 6 kk diabeettista neuropatiaa ja 89 yli 3 kk postherpeettisestä neuralgiaa sairastaneita potilaita, joilla kivun määrä VAS-asteikolla oli > 4. Lääkevalmistajan rahoittama tutkimus suoritettiin 60 keskuksessa yhdeksässä Euroopan maassa. Yhden viikon seurantajakson jälkeen koehenkilöt arvottiin saamaan joko lumelääkettä, pregabaliinia 600 mg/vrk tai pregabaliinia joustavan annostelun 150-600 mg/vrk mukaan. Päävastemuuttuja oli potilaspäiväkirjaan merkityn kivun määrän viikottainen keskiarvo asteikolla 0-10. Potilaiden keski-ikä oli noin 62 vuotta.

Molemmissa pregabaliiniryhmissä todettiin kivun aleneman olevan lumelääkitykseen nähden merkittävää jo ensimmäisestä viikosta lähtien, mutta pregabaliiniryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa. Unen laadun havaittiin parantuneen merkittävästi molemmissa pregabaliiniryhmissä. Yli 50% alenema kivun määrässä havaittiin 52%:lla kiinteän pregabaliiniryhmän potilaista ( $p < 0.001$ , NNT 3.6), 48%:lla joustavan pregabaliiniannosryhmän potilaista ( $p < 0.001$ , NNT 4.2) ja lumeryhmässä 24%:lla potilaista. Kivun alenemisen mainitaan olleen yhtä suurta diabeettista neuropatiaa ja postherpeettistä neuralgiaa sairastaneilla. Yleisimpiä haittavaikutuksia pregabaliinilla olivat huimaus (24%), turvotus (12%), painon nousu (13%) ja väsymys (12%).

#### 4. Myyntilupahakemukseen liittyvät tutkimukset

<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/lyrica/084504en6.pdf>

Lääketehdas Pfizerin EMEA:lle toimittamassa keskitetyssä myyntilupahakemuksessa raportoidaan tulokset 12 randomisoidusta lumekontrolloidusta neuropaattisen kivun tutkimuksesta, joista kaksi keskeytettiin ennenaikaisesti. Pregabaliinia verrattiin annoksilla 75 mg-600 mg/vrk lumeeseen yhteensä 2172 potilaalla, lisäksi yhdessä tutkimuksessa pregabaliinia verrattiin amitriptyliiniin ja lumeeseen. Potilasvalinta ja tutkimusmenetelmät olivat pääpiirteissään samat kuin yo. julkaistuissa tutkimuksissa ja on todennäköistä, että ainakin osa koehenkilöistä on samoja. Kuudessa tutkimuksessa potilailla oli diabeettinen neuropatia, viidessä postherpeettinen neuralgia ja yhdessä kumpi tahansa kiputila.

Pregabaliinin kipua alentava teho lumeeseen nähden annoksella 300mg/vrk vaihteli eri tutkimuksissa välillä 0.2-1.6 pistettä (asteikolla 0-10) ja annoksella 600 mg/vrk välillä 0.6-2.0 pistettä. Kipua alentavan tehon annoksella 150 mg/vrk todettiin olevan epävarma ja annoksen 75 mg/vrk olevan tehoton.

Verrattaessa pregabaliinia 600 mg/vrk ja amitriptyliiniä 75 mg/vrk lumeeseen diabeettisessa neuropatiassa kahdeksan viikon ajan yhteensä 188 potilaalla vain amitriptyliini oli tilastollisesti merkittävän tehokas (kipuasteikon sovitettu keskiarvo pregabaliiniryhmässä  $4.0 \pm 0.3$ ,  $p=0.08$ , amitriptyliini  $3.7 \pm 0.3$ ,  $p=0.01$ , lume  $4.6 \pm 0.3$ ).

Yleisimpiä haittavaikutuksia pregabaliiniryhmissä olivat huimaus (29 %) ja väsymys (23 %). Muita lumeryhmää yleisempiä haittavaikutuksia olivat suun kuivuminen, yleinen heikkous, näön hämäräys, perifeerinen turvotus, ja ajatusvaikeudet. Väsymys vaikuttaa koettuun kivun määrään ja tutkimuksissa havaittiinkin kipua alentavan tehon olevan selvästi alempi niillä potilailla, jotka eivät kokeneet merkittävää väsymystä: 50 % alenema kipuasteikolla havaittiin 33%:lla koehenkilöistä pregabaliiniryhmissä ja 18%:lla

lumeryhmissä niillä potilailla, jotka eivät kokeneet väsymystä, kun vastaavat osuudet väsymystä kokeneissa ryhmissä olivat 48 % ja 16 %.

**Lääkearvion laatija:**

Janne Leinonen, LT, neurologian erikoislääkäri

vs. ylilääkäri (lääkeinformaatio)