

Tvilsom dokumentasjon av effekten av pregabalin ved fibromyalgi

Sammendrag

Bakgrunn. Forbruket av pregabalin i Norge har økt betydelig de siste årene. Forskrivning ved diffuse muskel- og skjelettsmerter antas å forklare noe av dette. Hensikten med studien er å gjennomgå dokumentasjonen av preparatets effekt ved fibromyalgi.

Materiale og metode. Oversikten er basert på et ikke-systematisk søk i Medline og offentlige studieregistre.

Resultater. Det ble funnet seks randomiserte, dobbeltblindede kliniske studier, tre av dem publisert i fagfelle-vurderte tidsskrifter. Alle studiene var initiert og finansiert av Pfizer. Det primære endepunkt i de tre publiserte studier var smerter gradert i henhold til en numerisk smerteskala. Det ble funnet statistisk signifikant bedring i behandlingsgruppene med henblikk på placebo, mens gjennomsnittlig klinisk bedring var 9–15%. Resultatet på sekundære endepunkter varierte betydelig, både innen og mellom studiene. Negative resultater ble i liten grad nevnt i artikkelsammendragene, og rapportering av sekundære endepunkter var til dels ufullstendig. Samtlige 19 oversiktsartikler henviste til én eller flere av originalartiklene, og nøyde seg stort sett med å referere hovedfunn i disse.

Fortolkning. Aktuelle anbefalinger om bruk av pregabalin i behandling av pasienter med fibromyalgi hviler på et svakt faglig grunnlag. Inntil det foreligger forskningsresultater fra produsent-uavhengige miljøer må pregabalins rolle i behandlingen av fibromyalgi anses som usikker.

> Se også side 1013

Robin Holtedahl

robi-hol@online.no

Avdeling for fysikalsk medisin og rehabilitering
Sykehuset Buskerud
3004 Drammen

En høy andel av forskere innen biomedisinsk forskning har økonomiske bindinger til farmasøytisk industri (1). Positive forskningsresultater blir oftere rapportert når klinisk forskning er initiert og støttet av legemiddelindustrien (2). Det hevdes også at legemiddelindustrien er pådriver i å konvertere hverdagslige plager til sykdommer eller syndromer, med sikte på å utvide indikationsområdet for allerede eksisterende preparater, såkalt off-label forskrivning (3).

Kroniske smertetilstander rammer en høy andel av befolkningen i Europa, og Norge ligger her i toppskiktet. Markedspotensialet for mer effektiv farmakologisk intervensjon er tilsvarende stort, hvilket gjenspeiles i legemiddelproducentenes satsing på forskning, utvikling og markedsføring. Produsentfinansiert forskning medfører imidlertid risiko for økonomisk motivert partiskhet ved utarbeidning og presentasjon av resultatene. Tre artikler i ledende amerikanske tidsskrifter har i løpet av 2009 bidratt til å kaste lys over hvordan store farmasøytiske firmaer styrer og manipulerer forskning på og markedsføring av sine preparater (in casu gabapentin) (4–6). Mens debatten her hjemme i stor grad har dreid seg om forholdet mellom legestanden og legemiddelindustrien, retter disse artikler søkelyset først og fremst mot selve kunnskapsproduksjonen: Hvordan kan vi være sikre på at resultatene av industri-finansierte studier av legemidlers effekt er pålitelige, balanserte og upåvirket av hensynet til firmaets interesser?

Gabapentin (Neurontin), opprinnelig utviklet som et anti-epileptikum, ble i 1990-årene av daværende produsent (Parke-Davis) lansert på øvrige indikasjoner, bl.a. migrene, nevrologiske smerter og bipolar lidelse. En tidligere ansatt gikk til sak mot firmaet i 1996, hvilket endte med at de føderale myndigheter i 2004 idømte firmaet en bot på 430 millioner dollar. Under rettsprosessen ble mer enn 8 000 sider med interne dokumenter frigitt, der det fremkom hvordan det overordnede målet om å øke salget av gabapentin styrte både forskning og markedsføring. Tvetydige eller motstridende resultater ble tonet ned eller «pyntet på», eller man unnlot å publisere

resultatene. «Uavhengige» artikkelforfattere ble belønnet i form av gaver og stipender, mens utformingen av studieresultatet i stor grad ble overlatt til eksterne firmaer, med sin egen stab av betalte skribenter, til dels anonyme (ghostwriters). Også manglende randomisering, seleksjon av studiepopulasjonen, ekskludering av tidligere ikke-responderere og manglende blinding ble påvist (4).

Pfizer overtok fra 2000 salget av gabapentin, men fortjenesten avtok som følge av konkurranse fra generiske preparater. Pregabalin (Lyrica) ble lansert som et anti-epileptikum i 2005, og på indikasjonen fibromyalgi året etter. I 2007 godkjente de amerikanske legemiddelmyndighetene preparatet på denne indikasjonen. Preparatet har strukturelle og funksjonelle likheter med gabapentin, men passerer lettere gjennom blod-hjerne-barrieren (7). I Norge ble pregabalin godkjent for behandling av perifer nevrologisk smerte og som tilleggsbehandling av partielle epileptiske anfall. I 2006 ble det i Norge og i EU-området godkjent for behandling av generalisert angstlidelse og sentral nevrologisk smerte.

Pregabalin har til nå vært en ubetinget økonomisk suksess. I et ellers vanskelig marked rapporterte Pfizer våren 2009 en kvartalsvis omsetningsøkning på 17%, til 684 millioner dollar (8). I Norge økte salget av pregabalin fra 0,05 til 2,32 definerte døgndoser per 1 000 innbyggere per år mellom 2004 og 2008, og forskrives nå dobbelt så ofte som gabapentin. Det foreligger så langt ikke oversikt over hvilke lidelser som ligger bak den økte forskrivningen. Antall forskrivninger øker raskere enn antall brukere, hvilket har medført spekulasjoner om

Hovedbudskap

- Grunnlaget for å anbefale pregabalin ved fibromyalgi bygger i hovedsak på tre studier, alle initiert og finansiert av produsenten
- Det var statistisk signifikant effekt på primært endepunkt i alle tre studier, men gjennomsnittlig smertelindring var relativt beskjeden, og flertallet oppnådde ikke klinisk betydningsfull lindring
- Effektene på sekundære endepunkter var lite konsistente og til dels fraværende

misbrukspotensial (9). Legemiddelverket uttrykte i januar 2009 bekymring over den økte bruken av pregabalin, og la opp til drøfting av saken på europeisk nivå.

Fibromyalgi og tilsvarende smertetilstander blir i økende grad betraktet som følger av forstyrrelser av smertemoduleringen i sentralnervesystemet (10, 11). I en norsk oversiktsartikkel fra 2006 anbefales pregabalin som ett av flere alternativer ved fibromyalgi (12), dog anser forfatterne trisykliske antidepressiver som førstevalg. Pregabalin anbefales også i en nylig utkommet bok om fibromyalgi (13). Begge anbefalingene er basert på en Pfizer-finansiert studie fra 2005 (14).

Med tanke på promoteringen av gabapentin i 1990-årene vil det være en berettiget problemstilling om også forskning på og markedsføring av pregabalin kan ha vært påvirket av økonomiske hensyn. Jeg ønsket derfor gjennom litteratursøk å undersøke hvilken dokumentasjon som lå bak anbefalingene av pregabalin ved fibromyalgi. En annen aktuell problemstilling var i hvilken grad dokumentasjonen var fremkommet gjennom produsentuavhengig forskning.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på et ikke-systematisk søk med søkeordene «pregabalin» og «fibromyalgia», begrenset til engelskspråklige artikler, randomiserte kliniske studier og oversiktsartikler publisert senere enn 2004. Det ble søkt i Medline, de amerikanske offentlige studieregistrene www.ClinicalTrials.gov og www.ClinicalStudyResults.org, og Cochrane-databasen. Oversiktsartikler som ikke var tilgjengelige gjennom Helsebiblioteket ble stort sett utelatt (bortsett fra ref 7, 11, 15–21). Studier av effekter på søvn og psykiske lidelser ble ikke tatt med. Der det ble oppgitt statistisk signifikante effekter, ble det vurdert om effekten også var klinisk betydningsfull, definert som en relativ bedring på minst 30 % i forhold til placebo (22). Videre ble det undersøkt om det forelå opplysninger om økonomiske bindinger mellom produsent og forfattere, i form av ansettelse, økonomisk støtte, stipend eller tilsvarende. Der dette ikke var spesifikt oppgitt, ble det gjort søk på slike koblinger i Google med forfatternavn og «Pfizer».

Til sammen seks originalstudier ble funnet, hvorav tre artikler publisert i fagfellevurderte tidsskrifter med til sammen 2 027 deltakere (14, 23, 24). Fra to studier med til sammen 1 492 deltakere forelå søkbare rapporter med ufullstendig fremlagte data, benevnt av Pfizer som henholdsvis studie A0081100 og A0081077, ett av dem også publisert som kortversjon i tidsskriftsupplement (25). Fra ytterligere en studie, ifølge Pfizer fullført i 2005 (A0081056), forelå ingen tilgjengelige data. Samtlige seks studier var finansiert av Pfizer. Det ble funnet 19 oversiktsartikler, inkludert en Cochrane-rapport (10, 11, 15–21, 26–34).

Publiserte originalartikler

Utprøvningsperioden av pregabalin i de tre åpent publiserte originalstudiene var henholdsvis åtte uker (14), 13 uker (23) og 14 uker (24). Alle studier var placebokontrollerte og dobbeltblindet. En av studiene (14) brukte pregabalindoser på 150, 300 og 450 mg, de to andre 300, 450 og 600 mg. Hovedkonklusjonen i de tre studiene var at pregabalin i de utprøvde doser ga en klinisk meningsfull smertelindring sammenliknet med placebo, og at de aktuelle doser ble godt tolerert.

Numerisk smerteskala

Alle tre studier brukte smerte, målt ved numerisk smerteskala 0–10, som primært endepunkt. Før behandling lå smertenivået gjennomsnittlig på ca. 7. Gjennomsnittlig maksimalt oppnådd smertereduksjon i forhold til placebo i de tre studiene varierte fra 0,7 (9 %) (14) til 1,0 (15 %) (24) (tab 1). To av studiene (23, 24) fant statistisk signifikante forskjeller mellom placebo og behandlingsgruppene på hvert ukentlig måletidspunkt i studieperioden for minst én av de tre doseringene. I den tredje studien var det statistisk signifikant effekt av 450 mg de første sju ukene, men ikke den åttende. Dette nevnes ikke i sammendraget, men i diskusjonen forklares det med en antatt høy andel responderere i placebogruppen.

Sekundære endepunkter

Sammenliknet med placebo var det signifikant høyere andel med minst 30 % klinisk bedring ved dosene 450 mg og 600 mg i to av studiene (14, 24). Under halvparten i behandlingsgruppene oppnådde minst 30 % smertelindring, hvilket ikke nevnes i noen av sammendragene. NNT (number needed to treat) for å oppnå minst 30 % bedring ble oppgitt til 5,73 for dosen 600 mg i en av studiene (24), i de to andre studiene ble NNT ikke oppgitt. Alle tre studier rapporterte statistisk signifikant bedring på Patient Global Impression of Change (PGIC), som måler global helseforandring, men i en av studiene (23) var klinisk bedring i forhold til placebo beskjedent (tab 2).

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) er et vanlig brukt spørreskjema til måling av lidelsens innvirkning på forskjellige livsdomener, inkludert daglig funksjon. To av studiene (23, 24) anvendte skjemaet, men kun den ene (24) fant statistisk signifikant effekt av pregabalin i forhold til placebo, og gjennomsnittlig prosentvis bedring var beskjedent (tab 1). I den andre oppgis at selv om bedringen ikke var statistisk signifikant, var den «numerisk bedre».

Short Form 36 Health Survey (SF-36) er et generisk spørreskjema som brukes til å kartlegge helserelatert livskvalitet og funksjon innen til sammen åtte domener. En av studiene (14) fant statistisk signifikant bedring på fire av domene (fysiske rollebegrensninger, smerter, sosial funksjon og

vitalitet) ved dosen 450 mg pregabalin, to av dem med > 30 % bedring i gjennomsnitt. En annen (24) fant ved dosen 600 mg statistisk signifikant bedring på to av åtte domener (vitalitet og mental helse), men den prosentvise kliniske bedringen var beskjedent, med unntak av vitalitet (tab 1). Dette forklarte forfatterne med at 14 uker ikke var tilstrekkelig tid til å fange opp signifikante bedringer.

Short Form McGill Pain Questionnaire er et vanlig brukt mål på smertetype og smerteintensitet, og ble benyttet i to av studiene (14, 23), men data er kun oppgitt fra den ene (14), som rapporterte signifikant effekt på totalskår, men ikke på aktuelt smertenivå (PPI).

Selektiv rapportering av resultater

En av studiene anvendte ifølge metodebeskrivelsen til sammen 11 spørreskjemaer, men kun fem av disse ble tatt med i presentasjonen av resultater (23). Blant dem som ble utelatt var SF-36 og Short Form McGill Pain Questionnaire. De to Pfizer-studiene A0081100 (25) og A0081077 oppga utfallet på numerisk smerteskala. Det ble oppgitt statistisk signifikant effekt på FIQ og noen av SF-36-domenene, men prosentvis bedring lot seg ikke beregne.

Blinding

Blindingen kan ha vært ufullstendig, idet det var betydelig flere i behandlingsgruppene enn i placebogruppen som anga bivirkninger. For eksempel var det i en av studiene (24) til sammen 72 % i behandlingsgruppene som oppga bivirkninger, mot 38 % i placebogruppen. 42 % av dem som fikk høyeste dose anga svimmelhet, mens 22 % anga søvnlighet.

Eksklusjonskriterier

Deltakerne i en av studiene (14) var selektert, idet pasienter uten smerterespons på tidligere utprøving av gabapentin ≥ 1 200 mg daglig ble ekskludert. Ettersom gabapentin farmakologisk sett i liten grad atskiller seg fra pregabalin, antas inklusjonsgruppen å ha hatt en høyere andel responderere i forhold til normalbefolkningen. En annen studie (24) ekskluderte pasienter som rapporterte minst 30 % smertelindring ved placebo etter en ukes innkjøringsperiode (run-in).

Oversiktsartikler

19 oversiktsartikler tilfredsstilte søkevilkårene (tab 3). Samtlige artikler hadde henvisninger til og bygd sin omtale på en eller flere av de tre publiserte originalartiklene. De fleste foretok en bredere vurdering av både medikamentelle og ikke-medikamentelle behandlingsmuligheter.

Cochrane-rapporten (10) baserte seg på de tre publiserte artiklene samt på en av de delvis publiserte studiene (25). Rapporten undersøkte effekten av pregabalin ved fire forskjellige smertetilstander, og fant at fibromyalgi kom dårligst ut. Behandlingseffekt

ved fibromyalgi ble beregnet ved å slå sammen resultatene i alle fire studier. Andelen som var bedre eller mye bedre med pregabalindose 450 eller 600 mg var ca. 40%. NNT (number needed to treat) for å oppnå $\geq 50\%$ bedring ble beregnet til 11 (KI 7,1–21). Ved dosen 600 mg ble svimmelhet oppgitt hos 27–46% og døsigheit hos 15–25%.

Økonomiske bindinger

Til sammen sju leger deltok som medforfattere i de tre publiserte originalstudiene. En av disse var medforfatter i alle tre studier, mens to var medforfattere i to av studiene. Ifølge opplysninger i artiklene hadde alle deltakende leger i de tre studiene interessekonflikter i form av økonomisk godtgjørelse fra firmaet pga. arbeid som konsulent, foredragsvirksomhet eller firmafinansierte akademiske stillinger. Alle de øvrige ni medforfattere ble oppgitt å være ansatt i Pfizer.

I åtte av de 19 oversiktsartiklene ble det påvist økonomiske bindinger mellom forfattere og Pfizer. I fem av tilfellene var dette ikke oppgitt i artikkelen. Det var en tendens til å omtale pregabalin i mer positive vendinger der det forelå økonomiske bindinger (tab 3).

Diskusjon

I denne oversikten er det lagt vekt på pregabalins effekt på smerte- og funksjonsrelaterte endepunkter. Øvrige forhold som ble vurdert var aktuelle inklusjonskriterier, graden av rapportering av alle definerte endepunkter, graden av balanse i gjennomgangen av positive og negative funn, og om det var samsvar mellom fremlagte resultater og konklusjoner/sammendrag.

Det kliniske grunnlag for anbefalingene om pregabalin ved fibromyalgi er basert på tre placebokontrollerte studier, publisert i

fagfellevurderte tidsskrifter. Det ble ved søk i amerikanske offentlige studieregistre funnet ytterligere tre placebokontrollerte studier. Fra to av disse forelå ufullstendig resultatrapportering, fra den tredje forelå ikke tilgjengelige data. Samtlige originalstudier ble initiert og finansiert av produsenten, og forfatterne var enten ansatt hos eller hadde ulike økonomiske bindinger til produsenten. Det ble ikke funnet produsentuavhengige kliniske studier. Også flere av forfatterne av oversiktsartiklene hadde økonomiske bånd til Pfizer, som ikke i alle tilfeller ble oppgitt.

Både de tre publiserte studiene og de to delvis tilgjengelige studiene påviste en statistisk signifikant effekt på det primære endepunkt (smerte målt ved numerisk smerteskala) på ett eller flere tidspunkter, og på minst én av de aktuelle doseringene. Den gjennomsnittlige relative smertelindring i forhold til placebo i behandlingsgruppene

Tabell 1 Oversikt over maksimal oppnådd bedring ved bruk av pregabalin i forhold til placebo i Pfizer-studiene (p-verdier oppgitt av forfatterne). «Ikke oppgitt» betyr at instrumentet inngikk i testprotokollen, men at resultatet ikke ble oppgitt i artikkelen

Variabel/skala	Studie/førsteforfatter				
	Crofford (14)	Arnold (24)	Mease (23)	A0081100 ¹	A0081077 ¹
	Gjennomsnitt bedring [%] (oppgitt p-verdi)	Gjennomsnitt bedring [%] (oppgitt p-verdi)	Gjennomsnitt bedring [%] (oppgitt p-verdi)	Gjennomsnitt bedring [%] (oppgitt p-verdi)	Gjennomsnitt bedring [%] (oppgitt p-verdi)
Numerisk smerteskala	13,4 (< 0,001)	14,9 (0,0001)	9,3 (0,007)	8,1 (0,02)	15,0 (0,0001)
Short Form McGill Pain Questionnaire					
Totalt	17,3 (< 0,01)	–	Ikke oppgitt	–	–
Present Pain Intensity	9,6 (> 0,05)	–	Ikke oppgitt	–	–
Fibromyalgia Syndrome Intensity Score	8,5 (> 0,05)	–	–	–	–
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	–	8,9 (0,003)	4,0 (0,5)	Ikke oppgitt (0,0012)	Ikke oppgitt (0,0034)
Short Form 36 Health Questionnaire					
Fysisk funksjon	12,5 (> 0,05)	6,2 (0,2)	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt ($\geq 0,5$)	Ikke oppgitt ($\geq 0,5$)
Rollebegrensninger fysisk	64,3 (> 0,05)	3,7 (0,5)	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt ($\geq 0,5$)	Ikke oppgitt ($\geq 0,5$)
Smarter	27,7 (< 0,01)	12,5 (0,05)	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt (< 0,5)	Ikke oppgitt ($\geq 0,5$)
Sosial funksjon	14,3 (< 0,05)	8,5 (0,06)	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt (< 0,5)	Ikke oppgitt (< 0,5)
Vitalitet	32,7 (< 0,05)	24,0 (0,003)	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt (< 0,5)	Ikke oppgitt (< 0,5)
Generell helse	10,7 (< 0,05)	5,2 (0,5)	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt ($\geq 0,5$)	Ikke oppgitt ($\geq 0,5$)
Mental helse	5,3 (> 0,05)	6,6 (0,03)	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt (< 0,5)	Ikke oppgitt (< 0,5)
Rollebegrensninger mentalt	14,2 (> 0,05)	6,3 (0,1)	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt (< 0,5)	Ikke oppgitt ($\geq 0,5$)

Tabell 2 Prosentandel som oppgir bedring ved bruk av pregabalin i forhold til placebo i Pfizer-studiene. «Ikke oppgitt» betyr at instrumentet inngikk i testprotokollen, men at resultatet ikke ble oppgitt i artikkelen

Globale effektmål	Studie/førsteforfatter									
	Crofford (14)		Arnold (24)		Mease (23)		A0081100 ¹		A0081077 ¹	
	Placebo	Pregabalin	Placebo	Pregabalin	Placebo	Pregabalin	Placebo	Pregabalin	Placebo	Pregabalin
Andel med $\geq 30\%$ bedring ved forsøkslutt [%]	27	48	30	48	35	44	19	30	30	50
Andel med $\geq 50\%$ bedring ved forsøkslutt [%]	13	29	15	30	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	9	18	15	30
Patient Global Impression of Change, andel bedre/mye bedre [%]	26	52	24	47	35	46	30	43	24	47

¹ Søkbare rapporter med ufullstendig fremlagte data

var beskjeden, men dette ble kamouflert ved å vektlegge statistisk signifikans. Sekundære endepunkter ble fullt ut rapportert kun i to av studiene (14, 24). Disse viste gjennomgående sprikende resultater, både innen og mellom studiene. På et fibromyalgispesifikt spørreskjema (FIQ) forelå knapt noen påvisbar klinisk effekt i de to studiene der resultatet var oppgitt. I de to studiene som rapporterte resultatet av SF-36, var det gjennomgående beskjeden bedring på flertallet av domenene i den ene (24), noe bedre i den andre (14). Det var betydelige kliniske effekter på et globalt effektmål (PGIC) i fire av de fem studiene. Imidlertid oppnådde under halvparten i behandlingsgruppene klinisk betydningsfull effekt (definert som minst 30 % bedring), noe som også gjenspeiles i relativt høy beregnet NNT (10).

De gjennomgående relativt beskjedne og inkonsistente kliniske effekter blir i liten grad nevnt i sammendragene, som stort sett er positive og uten motforestillinger. I diskusjonen er positive resultater godt beskrevet, mens manglende eller klinisk mindre betydningsfulle effekter i stor grad er bortforklart, nedtonet eller ikke drøftet. Selektiv rapportering gjenspeiles i mangelfull resultatbeskrivelse av sekundære endepunkter. Bivirkninger, som ble rapportert av ca. tre av fire pasienter i behandlingsgruppene, er beskrevet som lite problematiske, men den funksjonsmessige betydning av disse (for eksempel med tanke på kjøreferdighet) er ikke beskrevet.

Pfizer legger stor vekt på å fremheve at pregabalins virkningsmåte ved fibromyalgi atskiller seg fra antidepressiver (35). Også forfatterne nedtoner betydningen av pregabalins effekter på psykiske forhold. Imidlertid ble det rapportert en reduksjon av angst og depresjon på henholdsvis 25 % og 21 % i en av studiene (14), mens eufori ble oppgitt av ca. 7 %. Det virker således ikke urimelig å anta at en del av den beskrevne analgetiske effekt av pregabalin kan skyldes positive psykiske effekter, idet angst og depresjon korrelerer med smerter ved fibromyalgi (36). Som tidligere nevnt er angstlidelser en godkjent indikasjon for pregabalin både i Norge og i EU-området. I en studie der pregabalin ble sammenliknet med placebo fant man positive psykologiske effekter, inkludert velvære, som var ulik dem ved behandling med diazepam (37). Med henblikk på misbrukspotensialet er tilgjengelige data til dels motstridende, men RELIS anbefaler forsiktighet ved forskrivning til personer med økt misbrukstendens. Drug Enforcement Administration i USA har pga. misbruksfaren plassert pregabalin i klasse 5, sammen med bl.a. kodein.

Markedsføringen av pregabalin for fibromyalgi er i stor grad preget av en somatisk forståelsesmodell, der lidelsen betraktes som en forstyrrelse av smertemoduleringen på synapsnivå. Betoningen av en «farmakologisk fiks» vil lett kunne gå på bekostning av ikke-medikamentelle behandlings-

alternativer. Teknikker basert på aktiv mestring (self-efficacy), for eksempel hypnose, operant betingning og kognitiv adferdsterapi, har vist seg over tid å ha effekter som er minst på høyde med medikamentell behandling, særlig når de kombineres med fysisk aktivitet (38). Smerteopplevelse er ikke en statisk størrelse, men påvirkes i høy grad av tidligere erfaringer, aktuell livssituasjon og smertefortolkning (39). Slike aspekter drøftes knapt i de tre artiklene.

Til tross for Pfizers suksess i markedsføringen av pregabalin til nå, synes markedsutsiktene fremover mer usikre. European Medicines Agency avslø i fjor sommer å godkjenne pregabalin på indikasjonen fibromyalgi (40). I Norge kunne pregabalin tidligere forskrives på blåresept på indikasjonen kroniske, sterke smerter, men ordningen opphørte da det viste seg at 65 % ble forskrevet utenfor refusjonsvilkåret (melding fra Statens legemiddelverk 21.4. 2009). I september 2009 idømte de føderale myndigheter i USA Pfizer en bot på 2,3 milliarder dollar for bedrageri av offentlige myndigheter gjennom illegal markedsføring av Lyrica og flere andre preparater, og for bestikkelser av samarbeidende leger (41). Det høye beløpet ble bl.a. begrunnet med at firmaet hadde unnlatt å legge om praksisen etter Neurontin-dommen og to senere dommer. På Pfizers Lyrica-hjemmeside kan man imidlertid fortsatt lese at fibromyalgi skyldes en nerveskade, og at «Lyrica is the #1

Tabell 3 Oversiktsartikler om pregabalin ved fibromyalgi i henhold til søkekriteriene. Økonomisk binding henholdsvis oppgitt i artikkel og fremkommet etter søk i Google. Forfatters konklusjoner om effekt

Referanse	Årstall	Oppgitt tilknytning	Økonomisk binding (oppgitt)	Økonomisk binding (Google)	Konklusjon
[19]	2007	Universitetsklinikk	Nei	Ja	«Moderat evidens for effekt, effektiv i kliniske forsøk»
[29]	2007	Universitetsklinikk	Nei	Nei	«Virker lovende»
[11]	2007	Universitetsklinikk	Nei	Nei	Nøytral, henviser til [14]
[7]	2007	Pfizer	Ansatt	Ja	«Nyttig»
[15]	2008	Universitetsklinikk	Økonomisk støtte	Ja	«Multidimensjonal effekt», men mange ikke-responderere
[26]	2008	Universitetsklinikk	Nei	Ja	«Viser multidimensjonal effekt»
[16]	2008	Universitetsklinikk	Nei	Ja	«Studier har demonstrert effekt»
[18]	2008	Universitetsklinikk	Nei	Ja	«Kan ha gunstige kliniske effekter»
[17]	2008	Universitetsklinikk	Nei	Ja	Nøytral, henviser til [14]
[27]	2008	Forlag	Nei	Nei	«Viser effekt på smerte, søvn og generell helsestatus», men tvil om blinding
[28]	2008	Diverse	Nei	Nei	«Reduserer smerter og kan vurderes»
[20]	2008	Universitetsklinikk	Nei	Nei	«Ikke førstevalg»
[21]	2009	Universitetsklinikk	Nei	Nei	«Ikke bedre enn standardbehandling, antas ikke å øke vår forståelse av fibromyalgi»
[33]	2008	Universitetsklinikk	Nei	Nei	«Representerer et viktig nytt alternativ»
[30]	2009	Universitetsklinikk	Nei	Nei	Nøytral, henviser til [14, 17]
[31]	2009	Universitetsklinikk	Økonomisk støtte	Ja	«Kliniske studier demonstrerer effekt»
[32]	2009	Universitetsklinikk	Nei	Nei	Nøytral, henviser til [14, 16, 17]
[34]	2009	Universitetsklinikk	Nei	Nei	Nøytral, henviser til [14, 17]
[10]	2009	Offentlig database	Nei	Nei	«Variabel effekt» ¹

¹ Et mindretall vil ha betydelig nytte av pregabalin. Mange vil ha ingen eller beskjeden nytte, eller vil slutte pga. bivirkninger

prescribed treatment for fibromyalgia pain and it is not an anti-depressant. Talk to your doctor and see if LYRICA is right for you» (35).

Det er blitt fremholdt at drastiske grep blir nødvendig dersom integriteten til medisinsk forskning og praksis skal kunne bevares (4). International Committee of Medical Journal Editors publiserte i september 2004 retningslinjer for offentlig registrering av alle igangsatte kliniske studier, med sikte på å unngå selektiv publisering. F.o.m. 2005 er det innført krav om offentlig registrering av alle planlagte og igangsatte medisinske forsøk. I tillegg ble det i 2007 vedtatt en ny lov i USA som krever publisering av resultater fra alle kliniske studier (41). Manuskripter som omhandler studier som på forhånd ikke er registrert etter retningslinjene, vil bli refusert av tidsskrifter som er tilsluttet ordningen. Likevel tyder erfaringene med pregabalin på at selektiv publisering fortsatt er et problem. Inntil de nevnte tiltak blir bredt implementert er det grunn til å vise aktsomhet ved fortolkningen av legemiddelstudier der det foreligger økonomiske bindinger mellom forfattere og produsenter.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Yank V, Rennie D, Bero LA. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ* 2007; 335: 1202–5.
2. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and Impact of financial conflicts of interest in biomedical research: A systematic review. *JAMA* 2003; 289: 454–65.
3. Angell M. Relationships with the drug industry: Keep at arm's length. *BMJ* 2009; 338: b222.
4. Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin legacy – marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med* 2009; 360: 103–6.
5. Steinman MA, Bero LA, Chren MM et al. Narrative review: The promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006; 145: 284–293.
6. Vedula SS, Bero L, Scherer RW et al. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009; 361: 1963–71.
7. Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S et al. Ca²⁺ channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 75–82.
8. Pfizer profit beats forecasts. www.reuters.com/article/idUSTRE53R2LU20090428 (9.12.2009).
9. Chalabianloo F, Schjøtt F. Pregabalin og misbrukspotensial. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009; 129: 186–7.
10. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; nr 3: CD007076.
11. Wu SC, Wrobel JS, Armstrong DG. Assessing the impact of pharmacologic intervention on the quality of life in diabetic peripheral neuropathic pain and fibromyalgia. *Pain Med* 2007; 8 [suppl 2]: 33–42.
12. Forseth KØ, Gran JT. Fibromyalgi og medikamentell behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1486–7.
13. Anderberg UM, Horwitz EB. Fibromyalgi – årsaker og behandling. Oslo: Cappelen Damm, 2008.
14. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264–73.
15. Lawson K. Pharmacological treatments of fibromyalgia: do complex conditions need complex therapies? *Drug Discov Today* 2008; 13: 333–40.
16. Crofford LJ. Pain management in fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 246–50.
17. Perrot S. Fibromyalgia syndrome: a relevant recent construction of an ancient condition? *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2: 122–7.
18. Perrot S, Dickenson AH, Bennett RM. Fibromyalgia: harmonizing science with clinical practice considerations. *Pain Pract* 2008; 8: 177–89.
19. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 499–511.
20. Abeles M, Solitar BM, Pillinger MH et al. Update on fibromyalgia therapy. *Am J Med* 2008; 121: 555–61.
21. Abeles M, Abeles AM. Is pregabalin better than conventional therapy in fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 2008; 58 [suppl]: 396.
22. Farrar JT, Young JP jr., LaMoreaux L et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94: 149–58.
23. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008; 35: 502–14.
24. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008; 9: 792–805.
25. Pauer L, Dannekiöld-Samsø B, Jespersen A et al. Pregabalin for management of fibromyalgia: a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, monotherapy trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 [suppl 2]: 256.
26. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 1059–71.
27. Lyseng-Williamson KA, Siddiqui MA. Pregabalin: a review of its use in fibromyalgia. *Drugs* 2008; 68: 2205–23.
28. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 536–41.
29. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 111–7.
30. Kim L, Lipton S, Deodhar A. Pregabalin for fibromyalgia: some relief but no cure. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 255–61.
31. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 242.
32. Chong YY, Ng BY. Clinical aspects and management of fibromyalgia syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 967–7.
33. Zareba G. New treatment options in the management of fibromyalgia: role of pregabalin. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 1193–201.
34. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia: presentation and management with a focus on pharmacological treatment. *Pain Res Manag* 2008; 13: 477–83.
35. Lyrica pregabalin. www.lyrica.com/fibro_homepage.aspx [3.12.2009].
36. Kurtz N, Gundersen KT, Svebak S. The role of anxiety and depression in fatigue and patterns of pain among subgroups of fibromyalgia patients. *Br J Med Psychol* 1998; 71: 185–94.
37. Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin: an anti-epileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1475–82.
38. Thieme K, Flor H, Turk DC. Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R121.
39. Knardahl S. Kropp og sjel. Psykologi, biologi og helse. Oslo: Universitetsforlaget, 1998.
40. European Medicines Agency (EMA). Scientific discussion. London, 20 March 2005. Product name: LYRICA. Product no: EMEA/H/C/000546/II/0004. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lyrica/Lyrica%20H-546-II-04-AR.pdf [22.02.2010].
41. Pfizer Settlement Agreement. www.justice.gov/05publications/resources.html [10.12.2009].
42. Bretthauer M, Haug C. Uten registrering, ingen publisering! *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009; 129: 733.

Manuskriptet ble mottatt 29.4. 2009 og godkjent 7.1. 2010. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.