

Peter M Persson, farm dr, apotekschef, Apoteket, Huddinge Universitetssjukhus (peter.persson@apoteket.se)

Asmeret Russum, farmacie kandidatstuderande, vid studiens genomförande verksam vid institutionen för farmaci, Uppsala universitet, och Apoteket, Huddinge Universitetssjukhus

Torbjörn Tomson, docent, överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Epilepsibehandling nästan sex gånger dyrare sedan 1990

■ Fenytoin, karbamazepin och valproinsyra har under snart 50 år utgjort basen för läkemedelsbehandlingen vid epilepsi. Under 1990-talet har tillgången till behandlingsalternativ förändrats radikalt då sju nya läkemedel för underhållsbehandling av epilepsi registrerats i Sverige. Dessa nya antiepileptika, deras definierade dygnsdoser (DDD) samt beräknade behandlingstkostnader redovisas i Tabell I.

Sju nya preparat: radikalt förändrat behandlingsläge

Flertalet av de nya läkemedlen har först godkänts som tillägg till andra antiepileptika för patienter med terapiresistenta partiella anfall. Oxkarbazepin, lamotrigin och topiramid har senare också godkänts som monoterapi, och lamotrigin är idag även registrerat för behandling av generaliserade tonisk-kloniska anfall. Ingen av de nya substanserna har egentligen visat bättre effekt än de äldre preparaten (karbamazepin, fenytoin och valproinsyra) som monoterapi vid direkt jämförelse [1].

Några jämförande studier har emellertid påvisat skillnader i tolerabilitet, särskilt tidigt i behandlingen, mellan vissa nya antiepileptika och äldre mer etablerade preparat. Så har exempelvis fler patienter som randomiserats till karbamazepin avbrutit behandlingen på grund av biverkningar, ofta hudutslag, än vad de patienter gjort som behandlats med lamotrigin [2, 3] eller oxkarbazepin [4]. Å andra sidan finns naturligtvis en större osäkerhet beträffande biverkningar på lång sikt med nya läkemedel. Denna osäkerhet har också visat sig vara befogad för antiepileptika. Strax efter introduktionen av felbammat fann man oväntat att behandlingen var förenad med hög risk för aplastisk anemi: en per 2 000–5 000 behandlade patienter [5, 6]. Några år efter introduktionen av lamotrigin uppdagades att risken för allvarlig hudreaktion, Stevens-Johnsons och Lyells syndrom, var högre än väntat med de doseringsstrategier som då tillämpades: en per 1 000 behandlade vuxna och ännu högre hos barn [6]. Först 1997, åtta år efter introduktionen av vigabatrin, insåg man att behandling med denna substans ledde till synfältsinskränkning hos nästan var tredje behandlad patient – en helt oväntad biverkan [7].

Långvarig erfarenhet har av dessa skäl ansetts särskild betydelsefull vid val av förstahandsmedel i epilepsibehandling, som ju oftast är mångårig. Flertalet patienter har dessutom god effekt av äldre preparat som karbamazepin och valproinsyra, och de nyare preparaten tycks inte vara mer effektiva.

SAMMANFATTAT

Kostnaderna för antiepileptiska läkemedel har nästan sexfaldigats i Sverige sedan 1990.

Kostnadsstegringen beror huvudsakligen på ökad användning av nya och dyrare läkemedel.

Stora länsvisa skillnader i förskrivningen av nya antiepileptika visar att deras roll fortfarande är oklar.

Fler och bättre jämförande studier behövs för att avgöra om ett ökat utnyttjande av nya antiepileptika ger medicinska och samhällsekonomiska vinster som motsvarar kostnadsstegringen.

Därför har nya antiepileptika i allmänhet ännu inte betraktats som förstahandsmedel [8]. Sju nya läkemedel innebär ändå en radikalt förändrad situation vid behandling av epilepsi. Karlsson och Lagerstedt [9] redovisade nyligen hur de nya preparaten kommit att användas vid deras sjukhus.

Vi har funnit det angeläget att studera hur förskrivningen av antiepileptika utvecklats och förändrats i hela Sverige under 1990-talet och vad detta betytt för kostnaderna för läkemedelsbehandlingen.

■ Metod

Uppgifterna bygger på förskrivningsdata för antiepileptika, ATC-kod No3, från perioden 1990 till och med 2000 från Apoteket ABs centrala statistiksystem. I redovisningen betraktas de antiepileptika som godkänts i Sverige under år 1990 eller senare som nya antiepileptika (Tabell I).

■ Resultat

Figur 1 visar hur förbrukning av antiepileptika utvecklats i Sverige sedan 1990. En tillfällig ökning i förskrivningen år 1996 förklaras av den hamstring som utlöstes av förändringar i läkemedelsförmånen. Trots att förskrivningen, uttryckt som definierade dygnsdoser per 1 000 invånare och dag

Tabell 1. Antiepileptika godkända i Sverige sedan 1990, definierade dygnsdoser (DDD) samt beräknad behandlingskostnad för en patient under ett år baserat på DDD. För jämförelse redovisas motsvarande uppgifter för tre äldre antiepileptika, fenytoin, karbamazepin och valproinsyra.

Substans	DDD, mg	Behandlingskostnad, kr
Fenytoin	300	250
Karbamazepin	1 000	2 100
Valproinsyra	1 500	2 100
Felbamat	2 400	32 000
Gabapentin	1 800	13 400
Lamotrigin	300	11 000
Levetiracetam	2 000	17 900
Oxkarbazepin	1 000	3 900
Topiramat	300	14 600
Vigabatrin	2 000	10 700

(DDD/tid), endast har ökat med 17 procent mellan åren 1990 och 2000 har kostnaderna nästan sexdubblats – från 55 miljoner till knappt 300 miljoner kronor per år. Förskrivningen av de viktigaste antiepileptika uttryckt i DDD/tid och som kostnad redovisas i Figur 2 respektive 3.

Prishöjningseffekten på det befintliga sortimentet av läkemedel har totalt varit knappt 10 procent under perioden 1990–2000. Detta har haft en marginell påverkan på kostnadsökningen, i synnerhet mot bakgrund av att det under perioden tillkommit billigare generika. Drygt 10 procent av den totala kostnadsökningen beror på en successiv övergång till dyrare läkemedel bland de äldre preparaten (från fenytoin och fenobarbital till karbamazepin och valproinsyra). Den dominerande orsaken är emellertid ett ökande utnyttjande av de nya antiepileptika, som generellt är väsentligt dyrare än de äldre preparaten (Tabell 1). År 2000 representerar nya antiepileptika bara 20 procent av all förskrivning av antiepileptika uttryckt i DDD/tid men står för nästan 70 procent av kostnaderna – 209 av totalt 296 miljoner kronor.

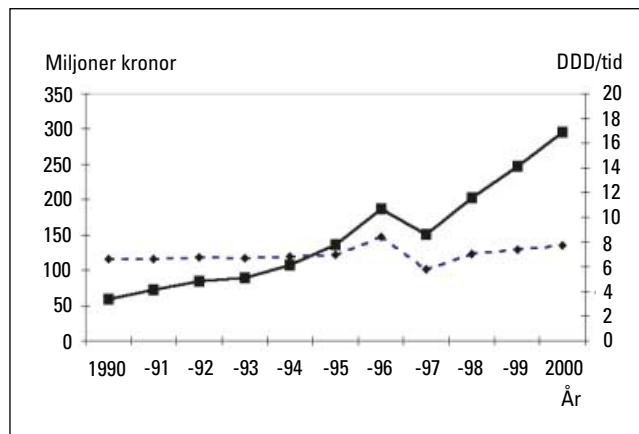
Påtagliga länsskillnader

Vi genomförde en mer detaljerad analys av förskrivningen i landets olika län under år 1999. Länsskillnaderna av alla antiepileptika sammantaget var måttliga då förskrivningen uttrycktes som DDD/tid. Förskrivningen var lägst i Stockholms län, 5,8 DDD/tid, jämfört med 7,9 i Kronobergs län. Skillnaden i kostnader var väsentligt större. I Västmanlands län förskrevs antiepileptika för 19 000 kr per 1 000 invånare och år jämfört med 35 000 kr i Västerbottens län (Figur 4). Skillnaden i kostnader förklaras huvudsakligen av olikheter i utnyttjandet av nya antiepileptika (Figur 5). Förskrivningen av nya antiepileptika var år 1999 i Västmanlands län 0,61 DDD/tid jämfört med 1,67 i Västerbottens län. Detta motsvarar en kostnad för nya antiepileptika på 9 300 kronor/1 000 invånare och år i Västmanlands län jämfört med 24 600 kr i Västerbottens län.

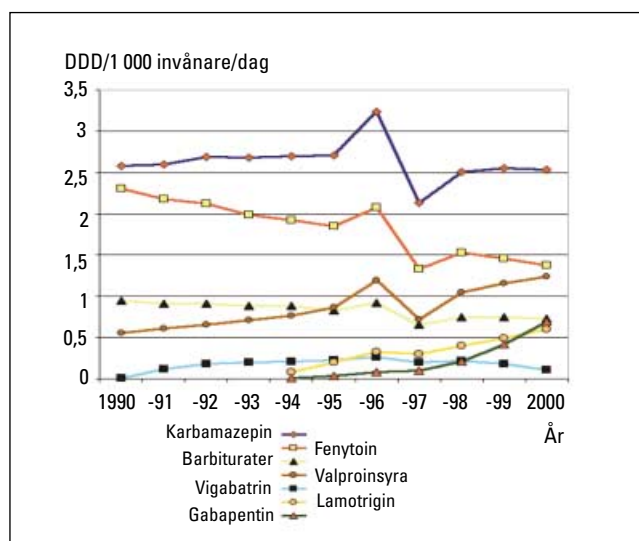
Lamotrigin och gabapentin är de nya antiepileptika som fått störst användning i Sverige – 0,5 respektive 0,4 DDD/tid – under år 1999 till en kostnad av 67 respektive 55 miljoner kronor (Apotekets utförsäljningspris, AUP). Vi undersökte därför förskrivningsmönstret mer i detalj för dessa substanser och fann påtagliga skillnader med avseende på i vilka åldrar de användes. Medan lamotrigin företrädesvis skrevs ut till patienter mellan 10 och 50 år (Figur 6) dominerade förskrivning av gabapentin i de äldre åldersgrupperna (Figur 7).

II Diskussion

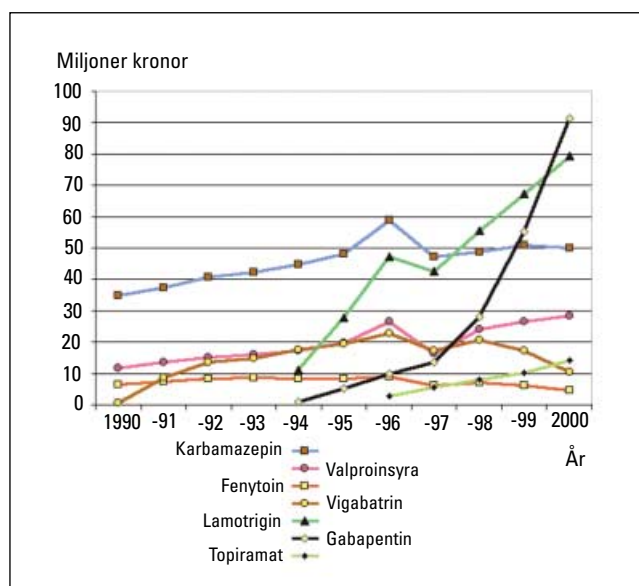
Det finns flera begränsningar och tolkningssvårigheter med förskrivningsstatistik av det slag som vi har använt. Antiepi-



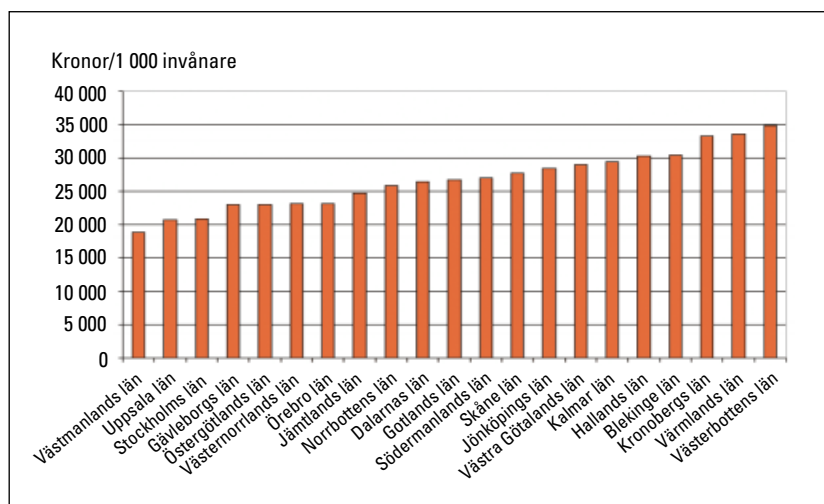
Figur 1. Förbrukning av antiepileptika i Sverige sedan 1990 uttryckt som miljoner kronor per år (helledragen linje) respektive antal definierade dygnsdoser per 1 000 invånare och dag (DDD/tid). Förändringen 1996 förklaras av den hamstring som ägde rum på grund av ändrade regler i läkemedelsförmånen.



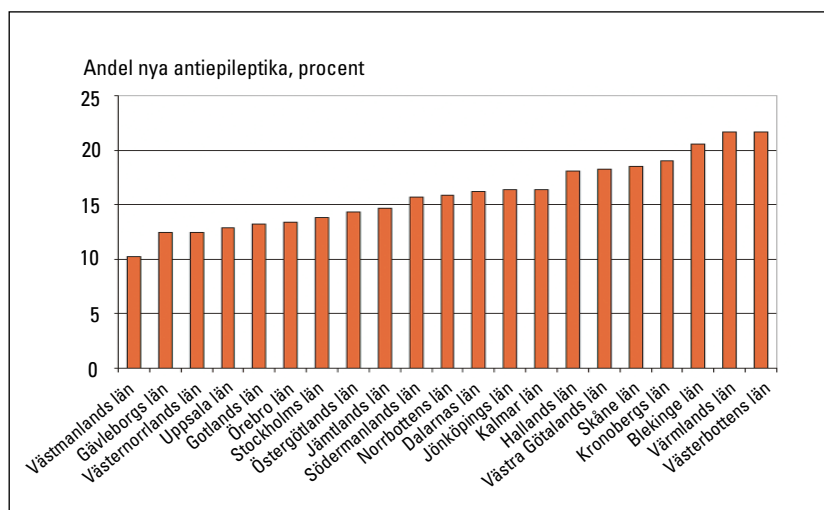
Figur 2. Förbrukning av ett urval antiepileptika i Sverige sedan 1990 uttryckt som antal definierade dygnsdoser per 1 000 invånare och dag (DDD/tid).



Figur 3. Försäljning av ett urval antiepileptika i Sverige sedan 1990 uttryckt som miljoner kronor per år.



Figur 4. Kostnader för antiepileptika uttryckt som kronor per 1 000 invånare och år i olika län under år 1999.



Figur 5. Nya antiepileptikas andel av den totala förskrivningen av antiepileptika uttryckt som definerade dygndoser per 1 000 invånare och dag i olika län under år 1999.

leptika används på andra indikationer än epilepsi, t ex i smärtbehandling, vid psykisk sjukdom och i abstinensbehandling. Statistiken avspeglar därför inte bara behandling av epilepsi. Vi kan inte heller särskilja nyinsatt behandling från förlängning av tidigare insatt terapi. Man kan också förvänta sig att det tar lång tid innan en förändrad behandlingsstrategi slår igenom tydligt i försäljningsstatistiken eftersom behandling av epilepsi är mångårig, ibland livslång, och man normalt är återhållsam med att ändra en fungerande terapi. Därför är tydliga förändringar särskilt anmärkningsvärda.

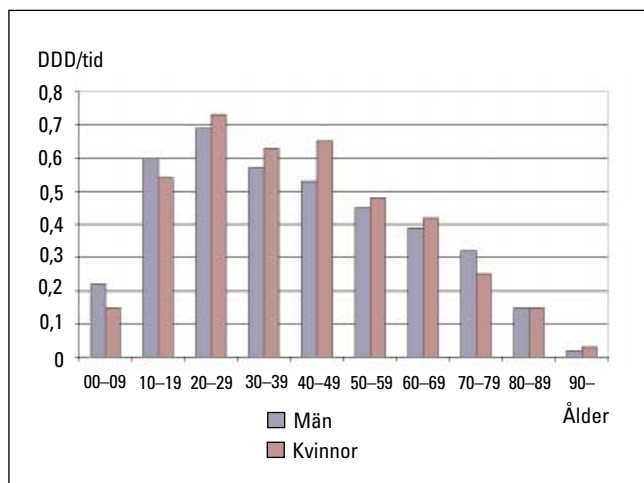
Slutligen bygger statistiken delvis på DDD, som inte nödvändigtvis avspeglar gällande klinisk praxis. För exempelvis karbamazepin, lamotrigin och kanske också topiramat är angivna DDD troligen högre än de doser som används i monoterapi, medan DDD för gabapentin sannolikt underskattar vanligen använda doser. En konsekvens är att försäljningen av gabapentin uttryckt i DDD förmodligen överskattar antalet exponerade individer jämfört med karbamazepin, lamotrigin och topiramat (Figur 2). DDD baseras dessutom på vuxna patienter, och många av dem som behandlas för epilepsi är barn. Förskrivning uttryckt som DDD i yngre åldrar underskattar alltså antalet exponerade personer.

Vi kan emellertid dra flera viktiga slutsatser av våra observationer, trots dessa reservationer avseende metodiken. Kostnaderna för antiepileptika har nästan sexfaldigats i Sverige under den senaste 10-årsperioden och var år 2000 närmare 300 miljoner kronor. Det är intressant att ställa denna

kostnadsökning på ca 250 miljoner kronor i relation till kostnaderna för svensk epilepsivård som helhet. Aktuella uppgifter saknas, men år 1990 uppskattades den totala sjukvårdskostnaden i Sverige för all epilepsivård (exklusive läkemedel) till 265 miljoner kronor [10]. Dagens förskrivning motsvarar en årlig behandlingskostnad per epilepsipatient på knappt 5 000 kronor om man utgår ifrån att det finns 60 000 personer med epilepsi i landet. Kostnadsstegringen beror bara till en mindre del på en ökad total användning av antiepileptika eftersom förskrivningen uttryckt som DDD endast ökat 17 procent under den gångna 10-årsperioden. Visserligen är det rimligt att tro att den särskilt kraftiga ökningen i försäljning av gabapentin sedan 1998 beror på att preparatet används i smärtbehandling, men den stora kostnadsstegringen sedan 1990 orsakas framför allt av ett ökat utnyttjande av den nya generationens antiepileptika i behandlingen av epilepsi.

Oklart om antiepileptika används adekvat

Den rapporterade statistiken väcker två viktiga frågor: Är dagens användning av antiepileptika adekvat? respektive: Har de kraftigt ökade kostnaderna givit en bättre behandling? Vår undersökning kan inte ge något klart svar. Emellertid vet vi att ca 25 procent av alla som har epilepsi har minst ett anfall i månaden trots vedertagen behandling [11]. Det betyder att det är rimligt att en betydande andel får pröva de nyare läkemedlen även om de reserveras för svårbehandlade patienter. Kliniska prövningar och andra långtidsuppföljningar talar dock



Figur 6. Förskrivning av lamotrigin i olika åldersgrupper uttryckt som definierade dygnsdoser per 1 000 invånare och dag (DDD/tid) i Sverige under år 1999.

för att flertalet patienter har en så begränsad fördel av tilläggsbehandling med nya antiepileptika att de återgår till den tidigare terapin [12, 13]. En mycket liten andel av patienterna med svårbehandlad epilepsi blir anfallsfria med ett nytt antiepileptikum. I en öppen engelsk långtidsuppföljning av patienter med svårbehandlad epilepsi rapporterades anfallsfrihet under minst sex månader bara av 2 procent av de patienter som prövat lamotrigin, av 3,5 procent av dem som fått topiramamat och av 0,6 procent av dem som förskrivits gabapentin [13]. Läkemedlen bör därför prövas under en begränsad tid och därefter trappas ut om de inte medför några behandlingsfördelar. Vi vet inte om så sker idag eftersom vi inte kunnat följa förskrivningen till enskilda patienter.

Anmärkningsvärda olikheter

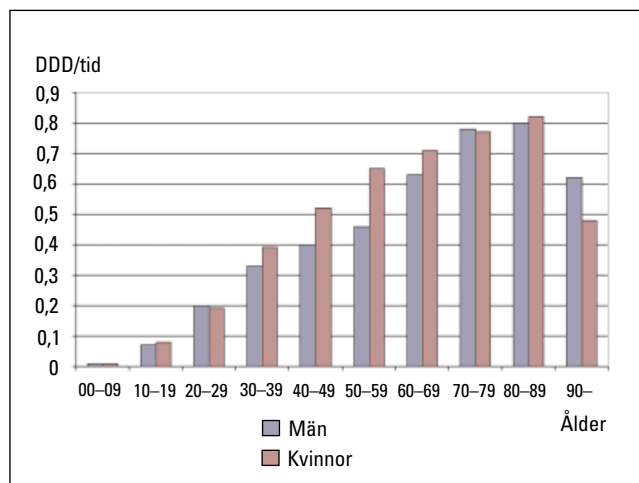
Det är svårt att finna rationella skäl för länsvisa skillnaderna i förskrivningen av nya antiepileptika. Det finns ingen anledning att tro att detta orsakas av skillnader i förekomsten eller svårighetsgraden av epilepsi i olika län.

Den enda rimliga tolkningen är att det finns betydande regionala skillnader i synen på de nya läkemedlens roll i terapiarsenalen. De påvisade olikheterna har klara ekonomiska implikationer. Om man i Stockholm hade samma kostnad för antiepileptika per invånare som man har i Västerbotten skulle epilepsibehandlingen i Stockholm kosta ca 25 miljoner kronor mer varje år.

Vår undersökning ger emellertid inte underlag för att avgöra om nya antiepileptika används för mycket i Västerbotten eller för lite i Stockholm eller för mycket eller för lite totalt i Sverige. Vi fann anmärkningsvärda skillnader i förskrivningsmönstret mellan de två mest sålda av den nya generationens läkemedel, gabapentin och lamotrigin. Det kan finnas flera skäl till att lamotrigin förskrivs särskilt till yngre personer. Lamotrigin är registrerat på vidare indikationer, såväl för monoterapi som för tilläggsbehandling, och har effekt vid både generaliserade och partiella anfall. Generaliserade anfall är vanligare hos yngre än hos äldre. Dessutom har man i marknadsföringen av lamotrigin framhållit eventuella fördelar för kvinnor i fertil ålder.

Förskrivning på ej godkänd indikation

Den omfattande förskrivningen av gabapentin till äldre kan sannolikt huvudsakligen förklaras av att preparatet används i smärtbehandling. Det är emellertid anmärkningsvärt om en vid denna undersökning ännu inte godkänd indikation har ett dominerande inflytande på läkemedelsförskrivningen. En an-



Figur 7. Förskrivning av gabapentin i olika åldersgrupper uttryckt som definierade dygnsdoser per 1 000 invånare och dag (DDD/tid) i Sverige under år 1999.

nan tänkbar bidragande förklaring är att gabapentin i mycket ringa omfattning interagerar med andra läkemedel, vilket i marknadsföringen anförts som särskilt fördelaktigt vid behandling av äldre patienter, som ofta behandlas med flera läkemedel. Man kan dock ifrågasätta om detta uppväger nackdelen att gabapentin behöver doseras tre gånger per dag, ett särskilt problem vid behandling av äldre. Det finns sammanfattningsvis knappast medicinskt rationella skäl till att gabapentin skulle användas mer vid behandling av epilepsi hos äldre än lamotrigin. Skillnaderna avspeglar sannolikt företagets marknadsföringsstrategier och förskrivning på icke-godkänd indikation.

Man bör vara medveten om att kostnaderna för läkemedelsbehandling av epilepsi tidigare varit låga eftersom man använt mycket gamla och därmed billiga preparat. En aktuell behandlingskostnad per patient och år om ca 5 000 kronor kan jämföras med läkemedelskostnaden för andra allvarliga kroniska sjukdomar såsom ca 10 000 kronor för insulin vid diabetes eller ca 110 000 kronor för interferonbehandling vid multipel skleros, för att ta ett exempel från neurologin. Ändå är det rimligt att fråga sig om läkemedelsbehandlingen av epilepsi blivit sex gånger bättre under de senaste tio åren, eller om den är dubbelt så bra i Västerbotten som i Västmanland. Man måste naturligtvis ta hänsyn till att behandlingskostnaden inte enbart utgörs av priset på det läkemedel som används. Andra faktorer bör också beaktas, t ex behov av läkarbesök, kontroller av laboratorievärden och kostnader för biverkningar. Sådana faktorer kan variera beroende på vilket läkemedel som används. En nyligen genomförd hälsoekonomisk studie i tolv länder i Europa visar dock att skillnaderna i kostnader mellan nya och äldre antiepileptika är betydande, även om man beaktar andra direkta medicinska kostnader förknippade med behandlingsalternativen [14].

II Slutsats

Sammanfattningsvis har kostnaderna för antiepileptika i Sverige nästan sexfaldigats under de senaste tio åren. Orsaken är huvudsakligen ökad användning av nya och dyrare läkemedel. Det är oklart om detta inneburit en motsvarande förbättring av läkemedelsbehandlingen vid epilepsi. Vi behöver fler och bättre studier som jämför såväl behandlingseffekter i vid bemärkelse som hälsoekonomiska konsekvenser av olika behandlingsalternativ för att avgöra om de ökade kostnaderna för nya antiepileptika är väl använda pengar. Långtidsuppföljning av läkemedelsförskrivningen till enskilda avidentificerade epilepsipatienter skulle också ge en bättre bild av hur de

nya tillskotten till terapiarsenalen vid epilepsi tas till vara i Sverige.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Perucca E, Tomson T. Monotherapy trials with the new antiepileptic drugs: study designs, practical relevance and ethical implications. *Epilepsy Res* 1999;32:247-62.
2. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345:476-9.
3. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. Multicentre, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;37:81-7.
4. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3:70-6.
5. Pennell PB, Ogaily MS, Macdonald RL. Aplastic anemia in a patient receiving felbamate for complex partial seizures. *Neurology* 1995;45:456-60.
6. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000;41:107-39.
7. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1997;314:180-1.
8. Behandling av epilepsi – rekommendationer. Uppsala: Läkemedelsverket; 1997. Information från Läkemedelsverket 8(4):13.
9. Karlsson H, Lagerstedt C. Fem nya antiepileptika registrerade under 1990-talet – en observationsstudie av de nya preparatens användning i rutinsjukvården. *Läkartidningen* 2000;97:2208-14.
10. Silfvenius H, Dahlgren H, Jonsson E, Magnusson S, Marké LÅ, Norlund A. Epilepsikirurgi. Stockholm: SBU; 1991. Rapport 110.
11. Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia* 1992;33:450-8.
12. Walker MC, Sander JWAS. Long-term use of lamotrigine and vigabatrin in severe refractory epilepsy: audit of outcome. *BMJ* 1996;313:1184-5.
13. Lhatoo SD, Wong ICK, Polizzi G, Sander JWAS. Long-term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1592-6.
14. Heaney DC, Shorvon SD, Sander JW, Boon P, Komarek V, Marusic P, et al. Cost minimization analysis of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy in 12 European countries. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 5:37-44.

SUMMARY

Antiepileptic treatment nearly six times more expensive than in 1990

Peter M Persson, Asmeret Russom, Torbjörn Tomson

Läkartidningen 2003;100:42-6

There is a six-fold increase in the costs for antiepileptic drug prescriptions in Sweden from 1990 to 2000. This is mainly caused by a gradual increase in the prescribing of new and more expensive drugs, since the total use of antiepileptic drugs, expressed as defined daily doses per 1,000 inhabitants, is almost unchanged during the same time period. A marked variation in the prescribing of new antiepileptic drugs between different counties in Sweden, suggests that the role of the new compounds is still unclear. The cost effectiveness of new antiepileptic drugs in relation to the older drugs requires further evaluation.

Correspondence: Peter M Persson, The Pharmacy Huddinge Universitetssjukhus SE-141 86 Stockholm, Sweden (peter.persson@apoteket.se)

Särtryck

Läkartidningen

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994–95 publicerade *Läkartidningen* 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen.

De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 65 kronor



Missöden misstag missbruk

Beställer härmed.....ex
av "Missöden, misstag, missbruk"

namn

adress

postnummer

postadress

Insändes till **Läkartidningen**
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: **08-20 74 35**

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker