



Pregabalin används inte enligt nationella riktlinjer – en analys av insättningsordning och dosering

**Rapport från en av grupperna i NEPIs kurs
”Hantering av individdata läkemedel” hösten 2010-våren 2011**

Individdata från Socialstyrelsens läkemedelsregister

**Västra Götalandsregionen - Lena Gustafsson, Anna Lindhé, Bo Palaszewski
Landstinget i Värmland – Catrin Furster, Tove Tevell**

2011-09-22

Inledning

Lyrica (pregabalin) är ett läkemedel som avancerat betydligt på topplistan över mest försålda receptläkemedel i Sverige de senaste åren. 2010 såldes Lyrica för 257 mnkr (förskrivning, AUP) och var det 13:e mest sålda receptläkemedlet. Preparatet är godkänt på flera olika indikationer; neuropatisk smärta, epilepsi och generaliserat ångestsyndrom (GAD) men rekommenderas inte som förstahandsval på någon av sina indikationer (utom central neuropatisk smärta efter ryggmärgsskada). Trots detta ökar användningen /försäljningen vilket kan tyda på att rekommendationerna inte följs. Det har även kommit signaler på missbruksproblematik vid användning av Lyrica.

Bakgrund

Läkemedelsregistret

För att kartlägga förskrivningen av Lyrica i Sverige användes statistik från Socialstyrelsens läkemedelsregister. Registret omfattar individbaserade uppgifter om alla svenskars utköp av receptförskrivna läkemedel sedan juli 2005. Statistiken är personnummerbaserad vilket ger goda analysmöjligheter. Bland annat kan antalet olika läkemedel per person, doseringar, utköpsintervall och förekomst av potentiella interaktioner studeras (1).

En relativt stor andel av den totala volymen av läkemedel som förbrukas i riket distribueras i slutenvård och finns inte med i Socialstyrelsens läkemedelsregister. Detta medför bland annat att registret inte kan användas för att studera användningen av flera specialläkemedel som främst säljs via rekvisition till sjukhus. Efter särskild prövning finns möjligheten att koppla individers utköp av läkemedel på recept till andra individbaserade register över dödsorsaker, sjuklighet eller vårdutnyttjande. Läkemedelsregistret får användas för forskning, epidemiologiska undersökningar och statistik. Data tillhandahålls så att inga uppgifter om enskilda individer eller enskilda förskrivare kan röjas.

Om Lyrica (pregabalin)

Lyrica är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen pregabalin (2). Lyrica används för att behandla vuxna med följande tillstånd:

Neuropatisk smärta

Lyrica är indicerat för behandling av perifer och central neuropatisk smärta hos vuxna.

Epilepsi

Lyrica är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering.

Generaliserat ångestsyndrom

Lyrica är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna.

Den aktiva substansen i Lyrica, pregabalin, liknar strukturen hos kroppens egen ”signalsubstans” gammaaminosmörtsyra (GABA), men substansernas biologiska effekter skiljer sig åt. Exakt hur pregabalin verkar är inte helt klarlagt, men det finns teorier om att det påverkar hur kalcium tränger in i nervcellerna. Det minskar aktiviteten i en del av hjärnans och ryggmärgens nervceller, och på så sätt hämmas frisättningen av andra signalsubstanser som bidrar till smärta, epilepsi och ångest.

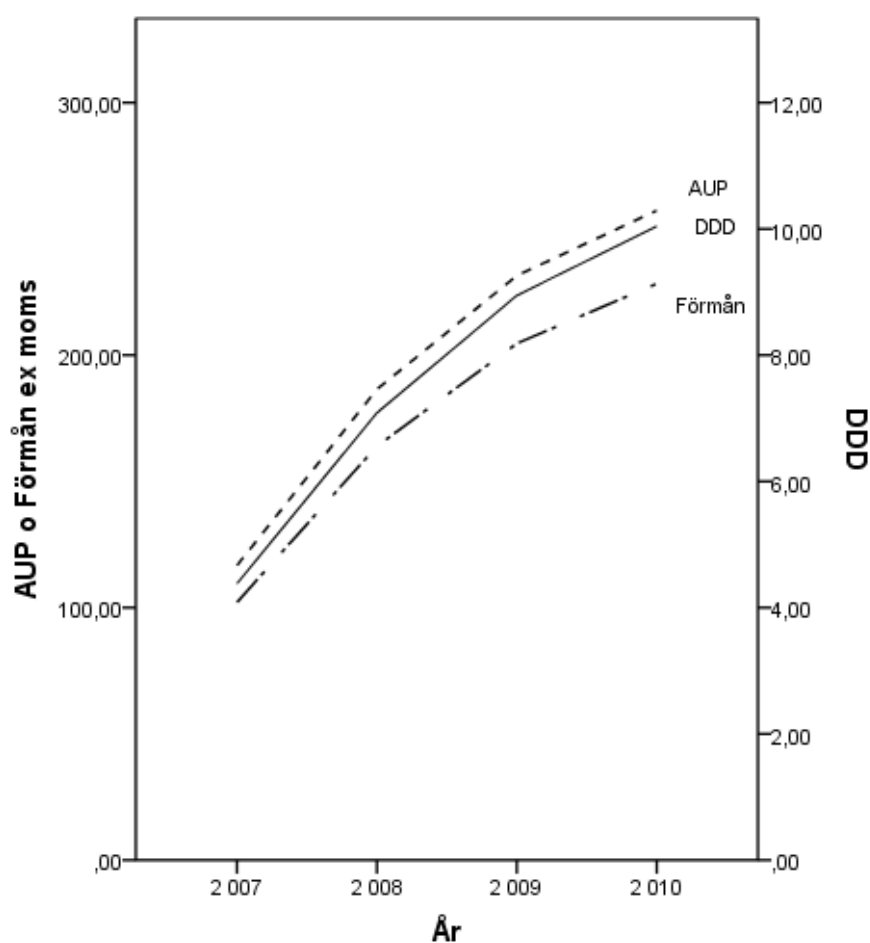
Den rekommenderade startdosen för Lyrica är 150 mg dagligen, fördelat på två eller tre doser. Efter tre till sju dagar kan dosen ökas till 300 mg per dag. Dosen kan ökas ytterligare högst två gånger tills man har nått den effektivaste dosen. Den maximala dosen är 600 mg/dag. Den definierade dygnsdosen (DDD) för pregabalin är enligt WHO 300 mg. Vid avbrytande av behandling med Lyrica ska också

nedtrappning ske, under åtminstone en vecka. Patienter med njurproblem måste ta lägre doser. De vanligaste biverkningarna (uppträder hos fler än 1 av 10 patienter) är yrsel och dåsighet.

De första indikationerna för Lyrica, perifer neuropatisk smärta och epilepsi, godkändes i juni 2004. 2006 godkändes även preparatet för behandling av generaliserat ångestsyndrom samt central neuropatisk smärta (3).

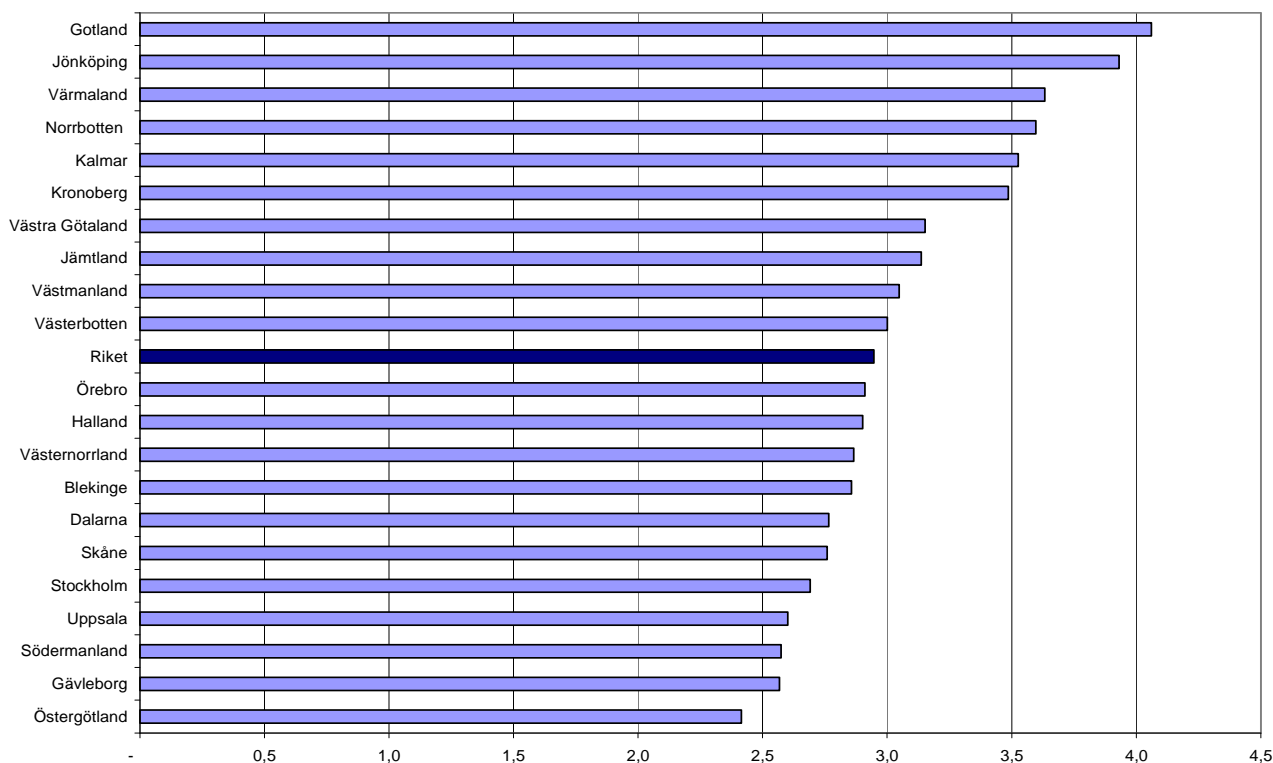
Försäljningsstatistik

Försäljningen av Lyrica har de senaste åren ökat både avseende kostnad (AUP, förmån) och volym (DDD), *Figur 1*. Mellan 2007 och 2010 ökade försäljningen med ca 130 procent mätt i DDD (definierade dygnsdoser) respektive ca 120 procent mätt i kronor (AUP). 2007 låg Lyrica på plats 48:e på topplistan över de mest försålda läkemedlen i Sverige och 2010 hade preparatet avancerat till 13:e plats med en försäljning på drygt 257 miljoner kronor.



Figur 1. Försäljning av Lyrica på recept i Sverige 2007-2010. AUP, Apotekens utförsäljningspris (mnkr), och förmånskostnad (mnkr) dvs landstingens kostnad samt DDD (*1 000 000). Källa: Concise.

Det finns en stor spridning vad gäller användningen i olika landsting, *Figur 2*. Riksgenomsnittet låg 2010 på 2,95 DDD/1000 invånare och dag. Invånare på Gotland har den största användningen med 4,06 DDD/1000 invånare och dag medan Östergötland ligger lägst med 2,41 DDD/1000 invånare och dag (ålders- och könsstandardiserade data).



Figur 2. Försäljning av Lyrica på recept till patienter i olika län. Antal DDD/1000 invånare och dag 2010, ålders- och könsstandardiserat. Källa: Concise.

Gällande rekommendationer

Läkemedelsverket utgav 2007 en rekommendation för behandling vid neuropatisk smärta (4). Vid perifer neuropatisk smärta rekommenderas i första hand behandling med gabapentin eller tricykliska antidepressiva (amitryptilin/nortryptilin). Lyrica betraktas här som ett andrahandsval. Lyrica ses endast som ett förstahandsval vid central neuropatisk smärta efter ryggmärgsskada.

I början av 2011 presenterade Läkemedelsverket nya behandlingsrekommendationer för epilepsi (5). Karbamazepin är alltjämt ett förstahandsmedel vid fokala anfall och valproat ett förstahandsmedel vid generaliserade anfall. I Läkemedelsverkets behandlingsriktlinjer konstateras att Lyrica finns registrerat för tilläggsbehandling vid fokala anfall. Preparatet har därmed i rekommendationerna ingen framträdande roll i terapiarsenalen vid behandling av epilepsi.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för ångest och depression rekommenderas Lyrica inte som förstahandsalternativ vid generaliserat ångestsyndrom (6).

Läkemedelskommittéernas rekommendationer överensstämmer i stort med nationella rekommendationer. Lyrica omnämns i vissa landstings rekommendationslistor som andrahandsalternativ.

Missbruksproblematik

Eftersom pregabalin är en GABA-analog har det funnits misstankar om missbruksproblematik. Läkemedelsverket har också fått in rapporter om missbruk av pregabalin (7).

Syfte

Studien syftar till att kartlägga hur Lyrica (pregabalin) används i Sverige för att se om användningen är relevant i förhållande till gällande rekommendationer. Avsikten är att belysa prevalens och incidens, könsskillnader, insättningsordning i förhållande till rekommendationer samt vilka verksamheter som förskriver/nyinsätter preparatet. Undersökningen syftar också till att studera dosering kopplat till misstanken om missbruk. Kartläggningen ger förhoppningsvis läkemedelskommittéerna möjlighet att diskutera förskrivningen av Lyrica med berörda verksamheter.

Metod

Rapporten baseras i huvudsak på data över uthämtade läkemedel förskrivna på recept eller via dosexpedition från Socialstyrelsens läkemedelsregister. I denna rapport har data från Läkemedelsregistret använts för att få en bättre uppfattning om hur befolkningens användning av Lyrica såg ut under perioden 2007 till 2010 i riket och i respektive landsting/region. *Regelbundna användare* definierades till patienter som har hämtat ut Lyrica på apotek under den första och tredje tertialen under ett år och som under året hämtade ut mer än 100 DDD. *Högdosanvändare* definierades som regelbundna användare med 730 eller fler DDD per år. 730 DDD per år motsvarar den maximala rekommenderade dygnsdosen. *Incident användare* definierades som de patienter som hämtat ut förskrivet Lyrica på apotek och innan indexdatum inte hämtat ut Lyrica under den föregående 12-månadersperioden.

Alternativa metoder för att beskriva läkemedelsanvändningen har utnyttjats. *Väntetidsfördelningen*, vilket är ett sätt att grafiskt beskriva prevalens och incidens, har använts för att beräkna period- och punktprevalens samt incidens. Analysen görs genom att månad för månad ange antalet nya användare av läkemedlet. Efter en tid när alla prevalenta användare hämtat ut sin medicin stabiliserar kurvan och därefter i slutet av den observerade perioden ger kurvan antalet incidenta användare (8). *Lorenzdiagram* har använts för att beskriva eventuella skevheter i användningen av pregabalin. Kurvan i ett Lorenzdiagram visar förhållandet mellan andelen patienter som använder ett visst läkemedel eller en viss läkemedelsgrupp och andelen av antalet DDD av respektive läkemedel eller grupp (9).

Resultat

Incidenta användare

Utvecklingen av antalet incidenta patienter i riket under 2007-2010 visar inte på någon tydlig trend. Som incidenta patienter räknas individer som hämtat ut förskrivet Lyrica på apotek och innan indexdatum inte hämtat ut Lyrica under den föregående 12-månadersperioden. 2008 är det år som har flest incidenta patienter, knappt 30 000 patienter i riket. Antal incidenta patienter för åren 2007 och 2010 uppdelat på länsnivå redovisas i *Tabell 1*.

Län	2007	2008	2009	2010
01 Stockholm	5 330	6 264	6 334	5 749
03 Uppsala	735	902	809	657
04 Södermanland	687	813	703	456
05 Östergötland	894	987	1 099	746
06 Jönköping	1 272	1 503	1 206	930
07 Kronoberg	705	686	555	529
08 Kalmar	544	851	646	584
09 Gotland	118	188	201	139
10 Blekinge	380	372	437	303
12 Skåne	3 396	4 073	3 729	3 062
13 Halland	731	926	872	824
14 Västra Götaland	4 294	5 357	4 934	4 517
17 Värmland	912	804	737	684
18 Örebro	801	870	672	597
19 Västmanland	946	844	750	505
20 Dalarna	675	850	800	631
21 Gävleborg	673	733	846	763
22 Västernorrland	580	600	569	578
23 Jämtland	378	472	341	185
24 Västerbotten	791	712	577	470
25 Norrbotten	646	754	741	699

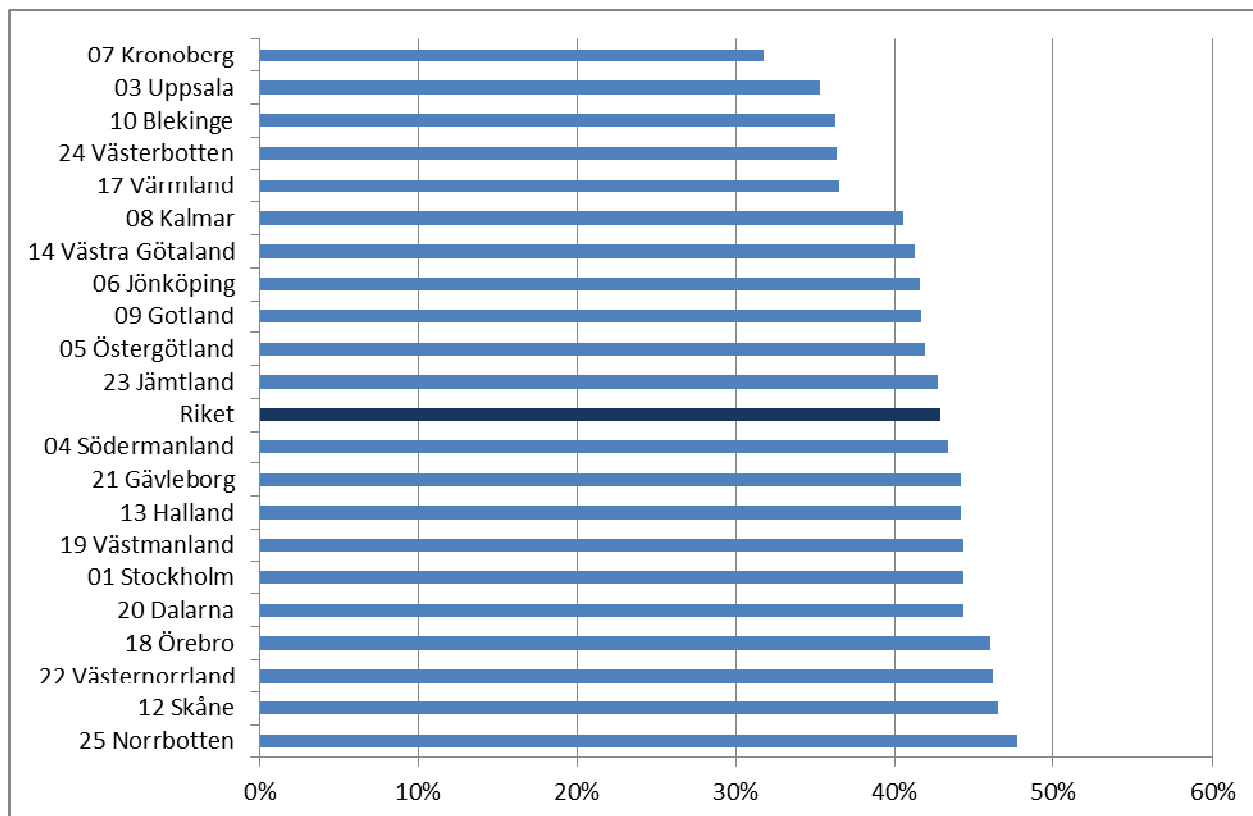
Tabell 1. Antal incidenta patienter för åren 2007 och 2010 uppdelat på länsnivå.

Andelen av de incidenta patienterna som har fått pregabalin utan att först ha prövat antidepressiva (N06A) eller antiepileptika (N03) har en ökande trend de senaste fyra åren. Bland de incidenta patienterna 2010 var det 43 procent (n=23 608) som inte hade använt antiepileptika (N03, inkl. gabapentin) eller antidepressiva (N06A) under den föregående 12-månadersperioden. Detta är en ökning från 2007, då denna andel incidenta användare var 38 procent, se *Tabell 2*. Det finns en variation mellan lands-
tingen av andelen som inte tidigare fått antidepressiva (N06A) eller antiepileptika (N03), *Figur 3*.
Lägst andel, 32 procent, är det i Kronoberg medan 48 procent av de incidenta patienterna i Norrbotten inte har fått något annat preparat ur ATC-grupp N03 eller N06A under den 12 månadersperiod som föregick det första utköpet av Lyrica.

Fler kvinnor än män påbörjar behandling, men ingen tydlig könsskillnad ses i andelen som ej köpt ut N03 eller N06A innan.

År	2007	2008	2009	2010
Antal incidenta patienter med Lyrica	25488	29561	27558	23608
Antal incidenta patienter som ej köpt ut N03 eller N06A	9697	11614	11459	10127
Andel incidenta patienter som ej köpt ut N03 eller N06A	38%	39%	42%	43%

Tabell 2: Andel incidenta patienter inte köpt något antidepressivt läkemedel eller antiepileptika 12 månader innan utköp av Lyrica, riket.

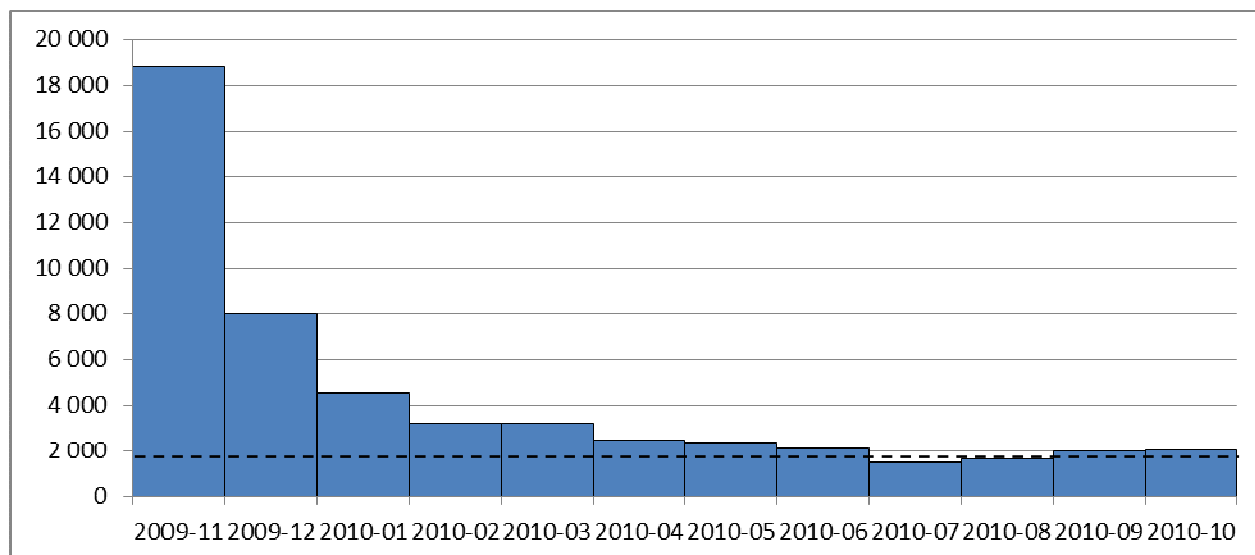


Figur 3. Andel incidenta patienter som ej tidigare fått antidepressiva (N06A) eller antiepileptika (N03), per län och riket 2010.

Väntetidsfördelning

De nya måtten på läkemedelsanvändningen kan grafiskt illustreras med begreppet väntetidsfördelning (waiting time distribution). En väntetidsfördelning utgörs av antalet ”nya” användare per månad, det vill säga antalet individer som första gången sedan mätperiodens start hämtar ut ett recept på läkemedlet betraktat ensamt eller som del i en läkemedelsgrupp. Varje individ som använder läkemedlet räknas således bara en gång under perioden. Termen väntetidsfördelning kommer av att den visar hur länge man måste vänta innan en användare förekommer i diagrammet för första gången.

Detta kan illustreras i ett diagram ur vilket en rad olika mått kan utläsas eller beräknas.



Figur 4. Väntetidsfördelning för N03AX16, pregabalin i riket, november 2009 till oktober 2010. Källa Socialstyrelsens läkemedelsregister.

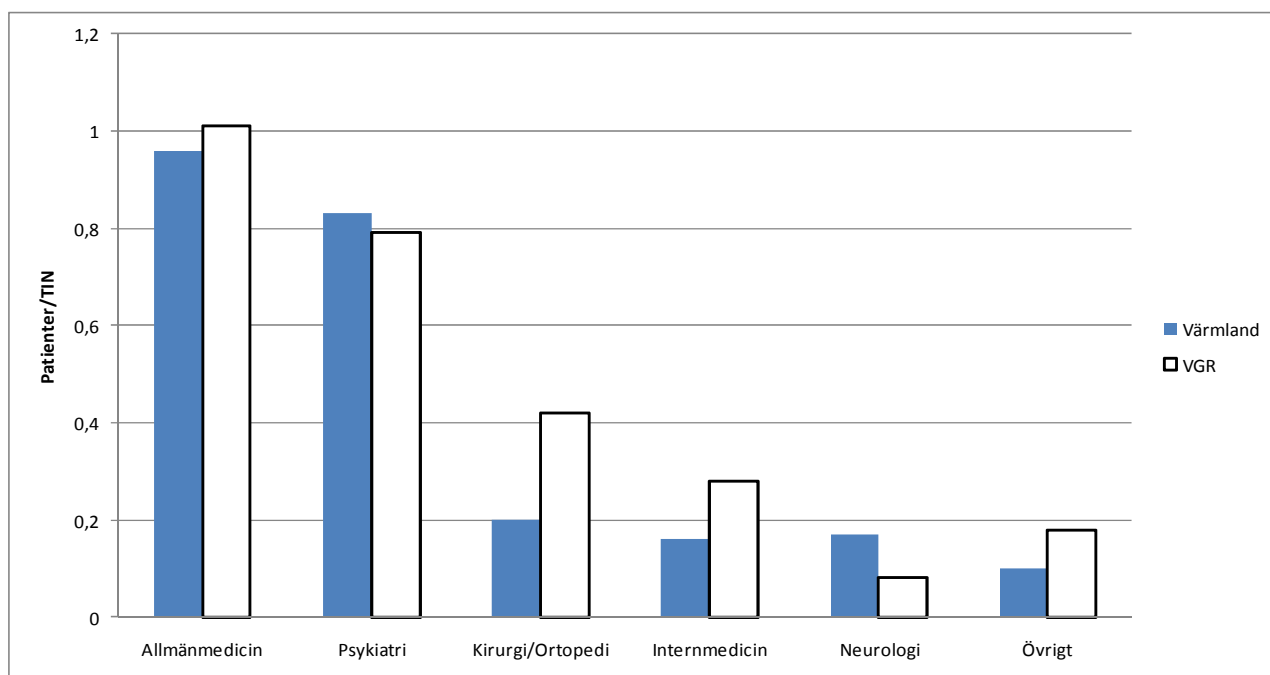
- *Periodprevalensen* är den totala ytan under den tänkta kurva som staplarnas höjd bildar, det vill säga antalet unika användare i varje månadsstapel summeras och bildar tillsammans det totala antalet personer som använt läkemedlet under perioden, här 51 955 personer.
- *Incidensen* är antalet nytillkomna användare efter att alla kroniker hämtat ut sina recept. Eftersom de flesta recept köps ut var 3-4 månad når man därefter ett stabilt läge där staplarna illustrerar ”nya” incidenta användare. Staplarnas höjd mot slutet av diagrammet (markerat med en streckad horisontell linje i diagrammen ovan) utgör därmed ett mått på incidensen för läkemedlet eller insättningsorsaken. Incidensen för olika läkemedelsgrupper beräknas utifrån ett medelvärde på nyinsättningar under årets exempelvis de fyra sista månaderna på året. 1 800 personer per månad är den skattade incidensen för pregabalin i perioden november 2009 till oktober 2010.

Även andra mått går att härleda ur väntetidsfördelningen. Punktprevalensen den första dagen i mätperioden kan beräknas som arean under kurvan före utplaning minus incidensen, det vill säga antalet prevalenta användare av läkemedlet vilket här är $51\,955 - 12 \cdot 1\,800 = 30\,358$ personer. Den genomsnittliga behandlingsdurationen kan uppskattas via förhållandet mellan punktprevalens och incidens och säsongsvariationer syns som olika toppar i kurvan.

För läkemedelsgrupper där nya läkemedel introducerats under den studerade tidsperioden kan incidensen öka kraftigt då det nya läkemedlet introduceras, vilket är fallet för pregabalin. Under de första åren då läkemedlet introducerades var periodprevalensen låg för att sedan öka medan incidensen var högre än idag. För år 2007 var periodprevalensen så låg som 4 799 medan incidensen var 2 405.

Förskrivning per verksamhetsområde

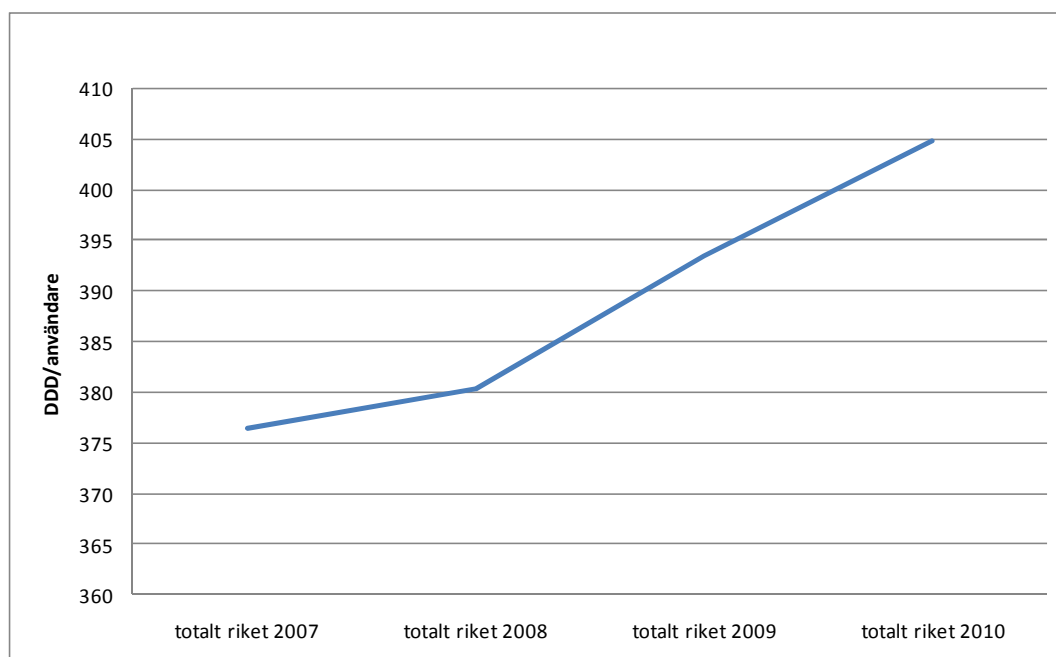
Incidentpatienter definierades som de patienter som hämtat ut förskrivet pregabalin på apotek och innan indexdatum inte hämtat ut pregabalin under den föregående 12-månadersperioden. Vi har använt Socialstyrelsens *Medicinska verksamhetsområden* för att undersöka från vilka verksamheter pregabalin nyinsätts i Värmland och Västra Götalandsregionen. I Värmland och Västra Götalandsregionen nyinsätts pregabalin mest inom allmänmedicin och psykiatri. Pregabalin nyinsattes från ortopedisk eller kirurgisk verksamhet för 0,2 patienter per tusen invånare i Värmland och drygt 0,4 patienter per tusen invånare i Västra Götalandsregionen.



Figur 5 Incidenta patienter per tusen invånare som hämtat ut förskrivet pregabalin på apotek under 2010, uppdelat per förskrivande verksamhetsområde i Värmland respektive Västra Götaland.

Regelbundna användare

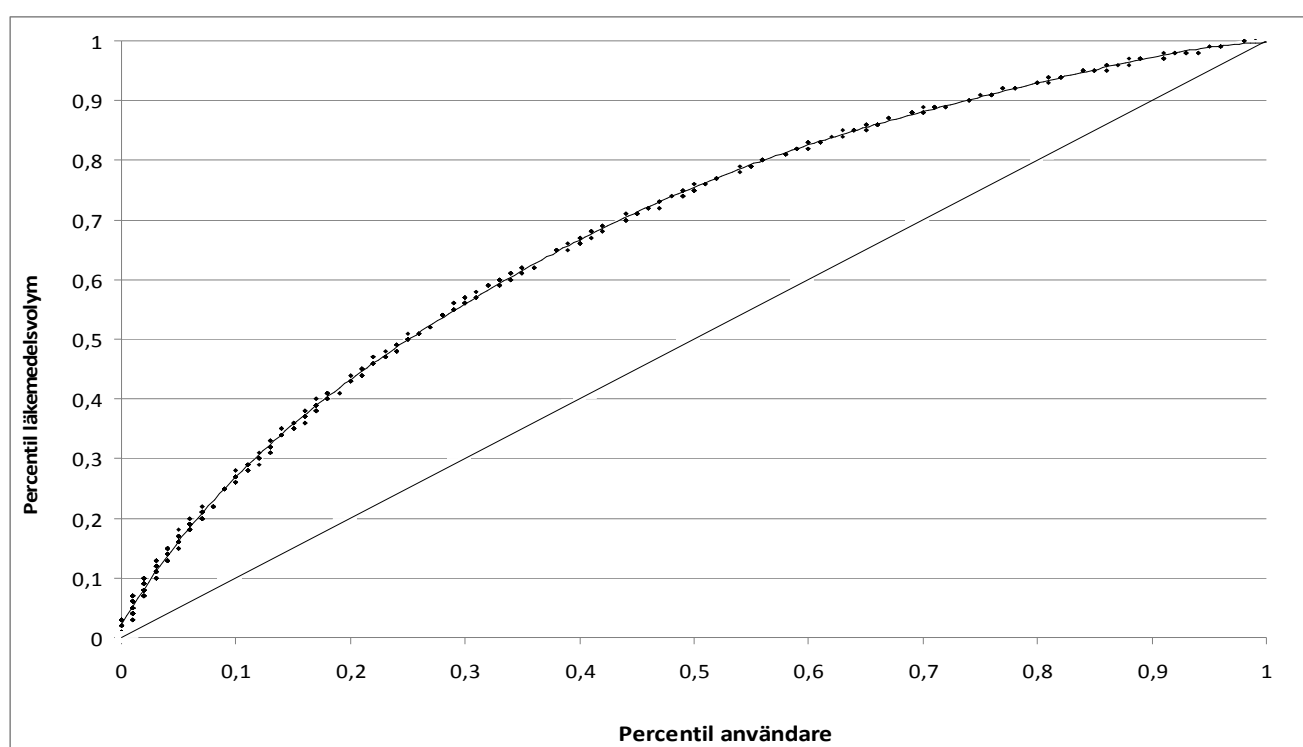
Regelbundna användare definierades som patienter som har hämtat ut pregabalin på apotek under den första och tredje tertialen under ett år och som under året hämtade ut mer än 100 DDD. På riksnivå används pregabalin i mer än en DDD per regelbunden användare under åren 2007-2010. Antal DDD per regelbunden användare ökar med tiden, se Figur 6.



Figur 6. **OBS bruten Y-skala** Antal DDD pregabalin per regelbunden användare i Sverige per år, 2007-2010. Regelbundna användare definierades till patienter som har hämtat ut pregabalin på apotek under den första och tredje tertialen under ett år och som under året hämtade ut mer än 100 DDD.

Fördelning av pregabalinanvändning

Lorenzkurvan är ett sätt att beskriva skevhet i läkemedelsanvändning i en befolkning. Om alla läkemedelsanvändare under tidsperioden köper ut samma mängd läkemedel får man en rät linje. En kurva som är förskjuten uppåt till vänster indikerar att få användare står för en stor del av volymen läkemedel. En procent av patienterna står i genomsnitt för fem procent av användningen av pregabalin mätt i volym läkemedel mätt i DDD. Den 1:a percentilen för varje Lorenzkurva kan ses som ett sätt att beskriva om hur vanligt det är med storkonsumenter. 50 procent av användarna står för 75 procent av användningen, vilket kan ses som en indikation på att det är relativt få tillfälliga användare. Som jämförelse kan nämnas att 2007 var fördelningen sådan att en procent av användarna av opioider (N02A) stod för 16 procent av användningen av användningen i volym, och 50 procent av användarna stod för 94 procent av volymen, vilket kan tolkas som att det finns en liten grupp med en mycket stor användning av opioider och samtidigt är det relativt många tillfälliga användare.



Figur 7. Lorenzkurva för pregabalin (N03AX16) i riket, år 2010. Källa Socialstyrelsens läkemedelsregister.

Användning per kön och län

Män med regelbunden användning av pregabalin har högre doser än kvinnor, på riksnivå 457 respektive 368 DDD per regelbunden användare per år. Andelen högdosanvändare per år var 16 procent hos män respektive 9 procent hos kvinnor i riket år 2010.

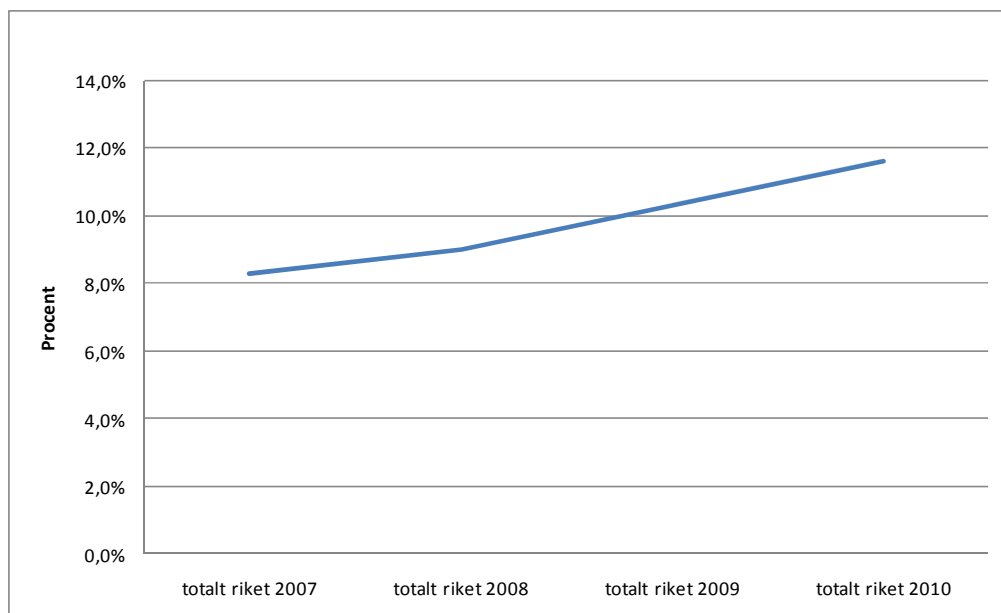
Generellt förskrevs både kvinnor och män i Värmland fler DDD pregabalin per år än i Västra Götalandsregionen. Värmländska kvinnor med regelbunden användning av pregabalin förskrevs år 2010 408 DDD per användare jämfört med 355 DDD per användare i Västra Götalandsregionen.

Andel högdosanvändare

Ett alternativt sätt att definiera högdosanvändare är att se på regelbundna användare med ett högt uttag per år, mätt med exempelvis DDD. Här har regelbundna användare med uttag av 730 eller fler DDD av pregabalin per år definierats som högdosanvändare. Högdosanvändarna ökade i riket från 8,3 procent år 2007 till 11,6 procent år 2010, se *Figur 8*. Andelen högdosanvändare ökade särskilt mycket i vissa landsting, till exempel Värmland och Västmanland, 7,0 procent respektive 7,4 procent 2007 till 16,9 % respektive 13,9 procent 2010, se *Tabell 4*.

Landsting	2007	2010
17 Värmland	7,0%	16,9%
25 Norrbotten	6,1%	15,5%
03 Uppsala	10,8%	15,1%
08 Kalmar	9,4%	14,6%
09 Gotland	16,7%	14,0%
19 Västmanland	7,5%	13,9%
20 Dalarna	10,6%	13,1%
23 Jämtland	11,3%	13,0%
05 Östergötland	6,6%	12,6%
10 Blekinge	13,9%	12,4%
24 Västerbotten	9,6%	12,4%
13 Halland	9,7%	12,2%
18 Örebro	9,9%	11,9%
Riket	8,3%	11,6%
01 Stockholm	7,5%	11,4%
06 Jönköping	6,9%	11,3%
22 Västernorrland	7,4%	10,9%
21 Gävleborg	5,9%	10,8%
07 Kronoberg	10,8%	10,6%
14 Västra Götaland	7,5%	10,2%
12 Skåne	9,6%	9,9%
04 Södermanland	5,2%	8,1%

Tabell 4. Andel högdosanvändare av pregabalin, per landsting år 2007 respektive 2010. Högdosanvändare definierades som regelbundna användare med 730 eller fler DDD per år.



Figur 8. Andel högdosanvändare (regelbundna användare med ≥ 730 DDD per år) i riket, år 2007-2010

Diskussion

Användningen av pregabalin i Sverige ökar från år 2007 till år 2010. Pregabalin godkändes för perifer neuropatisk smärta och epilepsi 2004. År 2006 utökades indikationerna till central neuropatisk smärta och generaliserat ångestsyndrom. Antal uthämtade DDD på recept ökar kraftigt årligen, men inciden- sen börjar stabilisera sig under 2009 och 2010.

Det finns tydliga tecken på att följsamheten till riktlinjerna angående förstahandsval vid aktuella indi- kationer är låg. Av de nya användarna av pregabalin har 42,9 % inte tidigare använt något annat anti- epileptika eller något antidepressivt medel under föregående 12-månaders period 2010. Denna andel har ökat år för år. Förstahandspreparaten är äldre preparat, som tricykliska antidepressiva och gabapen- tin, där patenten gått ut och ingen marknadsföring längre sker. Däremot har det varit en betydande marknadsföring av Lyrica. Förskrivarnas erfarenhet av att använda preparatet har också ökat.

Det kan även spekuleras i en viss off-labelanvändning av preparatet. Indikationen fibromyalgi är god- känd i USA av FDA och avsaknaden av godkända läkemedel för diagnosen i Sverige kan ha ökat användningen av preparatet även här. Information på nätet och aktiva patientföreningar kan bidra till att möjligheten uppmärksammas. Enligt uppgift har företaget lagt ner arbetet för ett godkännande även i Europa på indikationen fibromyalgi. Restless legs syndrome, RLS, med samtidig smärta är ytterligare ett område där off-labelanvändning kan förekomma.

I måttet andel incidenta patienter som de föregående 12 månaderna ej köpt ut antidepressiva eller anti- epileptika ses en viss spridning mellan länen. Det är svårt att utifrån tillgängliga registerdata dra någon slutsats vad det kan bero på. En brist i data är avsaknaden av koppling till diagnos/indikation. Lokala rekommendationer och aktiviteter från till exempel läkemedelskommittéer kan spela in. Även enskilda förskrivare och företags marknadsföring kan påverka utfallet. Den höga andel som ej prövat rekom- menderade preparat och spridningen mellan landsting kan ligga till grund för fortsatta diskussioner om behandlingsriktlinjerna på de berörda diagnoserna.

Vi har analyserat nyinsättningen per verksamhetsområde i Värmlands län och i Västra Götalandsregio- nen. Det finns en viss osäkerhet om huruvida alla verksamheter är indelade i det verksamhetsområde som namnet anger, men det ger ändå en indikation på varifrån nyinsättningen sker. Kartläggningen vi-

sar att nyinsättning av pregabalin i Värmland och Västra Götalandsregionen mestadels sker inom allmänmedicin och psykiatri. Utifrån detta resultat är det svårt att avgöra på vilken indikation pregabalin förskrivs mest. Pregabalin tycks inte betraktas som ett specialistpreparat eftersom den största nyinsättningen är inom allmänmedicin. Anmärkningsvärt är att pregabalin nyinsätts i högre grad från verksamheterna kirurgi/ortopedi än från internmedicin och neurologi. Troligen är det svårt för kirurger och ortopedier att följa upp effekten av förskrivet pregabalin hos patienten. Det kan medföra att behandlingen inte utvärderas optimalt och kanske kvarstår trots avsaknad av effekt.

De patienter som regelbundet använder pregabalin hämtar ut mer pregabalin per person år 2010 jämfört med år 2007. Det finns flera möjliga förklaringar till denna ökning, till exempel att fler patienter använder pregabalin regelbundet under lång tid eller att patienter utvecklat tolerans och/eller missbruk. Ökningen skulle kunna orsakas av en förändring av vilka indikationer som pregabalin framför allt används för över åren, förutsatt att högre doser används vid de indikationer som har ökat. Rekommenderad dos är enligt FASS densamma för de olika indikationerna. Hur doserna förhåller sig i klinisk praxis vid olika indikationer är för oss oklart. En direkt koppling av individdata till diagnos skulle möjliggöra att undersöka dosnivåer vid olika indikationer.

Av de patienter som regelbundet tar pregabalin har andelen högdosanvändare i riket ökat från år 2007 till år 2010. Högdosanvändarna är definierade som de regelbundna användare som får maxdos eller mer förskrivet per dygn. Det är en stor spridning mellan landstingen avseende andel högdosanvändare och ökningen av denna andel över tid. Den ökande andelen högdosanvändare skulle kunna förklaras av toleransutveckling hos pregabalin. Vi har inte hittat några studier som kan bevisa toleransutveckling av pregabalin, men frågan behöver utredas vidare (10). Andelen högdosanvändare kan också bero på missbruk av pregabalin.

Efter de kliniska studierna, i samband med godkännandet av Lyrica, bedömdes missbruks- och beroendepotentialen av pregabalin som låg. I dessa studier rapporterade dock 1-10 procent av patienter som stod på Lyrica eufori som en biverkan jämfört med 0,5 procent av dem som stod på placebo. Andra bieffekter, såsom personlighetsförändring, nervositet, abnorma tankar och amnesi var också vanligare i Lyrica-grupperna. (11)

Till Läkemedelsverkets biverkningsregister (SWEDIS) kom den första rapporten om missbruk av pregabalin i mars 2008. Signaler kom också från Kriminalvården där pregabalin var "efterfrågat" och där patienterna ofta var påstridiga och krävde höga doser. Läkemedelsverket ställde därför frågan om eventuella missbruk till den europeiska läkemedelsmyndigheten EMAs farmakovigiliansgrupp. Gruppen kunde efter utredning konstatera att fall av missbruk har rapporterats i Europa. Rekommendationen från EMA blev att förskriva pregabalin med försiktighet till patienter med anamnes på missbruk eller beroendeproblematik. Patienter bör monitoreras för tecken på pregabalinmissbruk eller beroendeutveckling. (7)

I en studie av rapporter i SWEDIS om missbruk eller beroende framkom att 16 av 198 rapporter handlade om pregabalin. Genom att använda en data-algoritm kunde Schwan et al påvisa ett troligt samband mellan pregabalin och missbruk (12). Läkemedelskommittén i Örebro har skickat ut en enkät till samtliga psykiatrer och allmänläkare i Örebro län för att få en uppfattning om hur pregabalin används i klinisk praxis. Flera av psykiatrerna rapporterade eskalerande doser av pregabalin. I kombination med andra droger och alkohol kunde patienter få en kick av högre doser. Det förekom även försäljning på "svarta marknaden" samt att patienterna gick till flera förskrivare för att få ut mer pregabalin (13).

På minst en internetsajt finns tips från missbrukare om hur pregabalin kan användas i berusningssyfte (14). Det är angeläget att fortsätta följa utvecklingen av pregabalinanvändningen noga, till exempel är det angeläget att misstankar om toleransutveckling och missbruk rapporteras in. Pregabalin är klassat som lätt narkotika i USA (15). Även i Europa borde narkotikaklassning av pregabalin utredas.

Slutsats

Det finns nationella rekommendationer för läkemedelsbehandling av neuropatisk smärta, epilepsi och generaliserat ångestsyndrom. Det finns också lokala rekommendationer i många landsting. Följsamheten till nationella och lokala rekommendationer vad gäller användningen av pregabalin är dock inte så stor. Myndigheter och läkemedelskommittéer behöver förbättra implementeringen av framtagna rekommendationer för att kunna konkurrera med läkemedelsindustrins budskap. Detaljerade lokala rekommendationer avseende vilka preparat patienten ska ha prövat innan pregabalin, hur effekten ska utvärderas samt vilken verksamhet som ska förskriva pregabalin i första hand skulle troligen också vara värdefulla att ta fram.

Referenser

1. Fyra år med Läkemedelsregistret, Socialstyrelsen 2009-11-11
2. Produktresumé Lyrica, EPAR
3. Lyrica (pregabalin) – tvåårsuppföljning, <http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2006/Lyrica-pregabalin---tvaarsuppfoljning/>
4. Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation, Läkemedelsverket, 2007: (18)6
5. Läkemedelsbehandling av epilepsi – Ny rekommendation, Läkemedelsverket, 2011(22)1
6. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010, Socialstyrelsen, 2010-3-4
7. Lyrica –ska vi oroa oss för missbruk? Information från Läkemedelsverket nr 3:2010
8. Hallas, Gaist, Bjerrum, The Waiting Time Distribution as a Graphical Approach to Epidemiologic Measures of Drug Utilization, *Epidemiology* 1997, 8, 666-670.
9. Hallas, Støvring. Templates for Analysis of Individual-Level Prescription Data, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006, 98, 260-265.
10. Inga belägg för tolerans vid behandling av ångest med pregabalin (Lyrica), Andersson M, Lindh J, *Läkartidningen* nr 17, 2010
11. European Medicines Agency (EMA). Lyrica (pregabalin) Scientific Discussion. Available from <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/lyrica/lyrica.htm>
12. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E och Hallberg P, A signal for an abuse liability for pregabalin-results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system, *Eur J Clin Pharmacol* (2010) 66:947-953
13. Palmetun-Ekback M, Löf L, Eriksson I, Welander G, Braman Eriksson A, Back S och Stjerna A, Bara kostnaderna som skenar? *Läkartidningen* nr 7, 2010
14. www.flashback.com
15. Lyrica (pregabalin) Prescription Information, Food and Drug Administration, www.fda.gov