

Uppföljning av ADHD läkemedel

Årsrapport från Läkemedelsverket 2013

Innehållsförteckning

1. Bakgrund och syfte	3
2. Konklusioner	3
3. Kartläggning av förskrivningen.....	4
3.1. <i>Läkemedel som förskrivs på licens</i>	<i>5</i>
4. Säkerhetsövervakning.....	6
4.1. <i>Frågor om förgiftningstillbud (Giftinformationscentralen).....</i>	<i>8</i>
5. Regulatoriska aktiviteter	11
6. Kvalitetsregister	12
7. Bedömning av behov av expertgruppsmöte	13
8. Arbetsgrupp.....	13
9. Referenser	13

1. Bakgrund och syfte

Förskrivningen av ADHD-läkemedel fortsätter att öka, inte minst hos vuxna. Läkemedelsverket har därför tagit initiativ till ett projekt som i samarbete med andra berörda myndigheter syftar till att öka kunskapen om bakgrunden till ökningen och se över behovet av åtgärder (1). I detta dokument sammanfattas resultaten av 2013 års aktiviteter inklusive nya förskrivningsdata från Socialstyrelsen och Läkemedelsregistret. Föreliggande rapport kompletterar andra myndigheters arbete inom området till exempel har SBU gjort omfattande kartläggningar inom området ADHD/AST som publicerats under 2013 (2).

ADHD läkemedel omfattar dels centralstimulantia som är narkotikaklassade (metylfenidat, dexamfetamin, amfetaminsulfat), dels atomoxetin som inte innehåller en narkotikaklassad substans. Dessa läkemedel som är godkända för behandling av ADHD återfinns i ATC-kod N06B. Där finns även modafinil, som dock endast är godkänt för behandling av narkolepsi.

2. Konklusioner

Läkemedelsverket fortsätter uppföljningen av ADHD-läkemedlens säkerhet inom europasamarbetet vilket innefattar både nationell och internationell biverkningsanalys och kommer att fortsätta samarbeta med andra berörda nationella myndigheter i frågor som rör användningen av de centralstimulerande ADHD-läkemedlen.

I årsrapporten konstateras att;

- Förskrivningen av ADHD-läkemedel liksom under tidigare år har ökat och totalt får ca 74500 personer ADHD-läkemedel. I likhet med föregående år så är förskrivningen av metylfenidat helt dominerande. För att bättre kunna värdera tendenser till avmattning av ökningstakten krävs ytterligare analyser av bl. a incidensdata. Det arbetet kommer att drivas vidare av Socialstyrelsen under året.
- ADHD-läkemedel som förskrivs på licens, så som amfetamin och dexamfetamin har ökat något mindre under 2013 jämfört med föregående år.
- Analysen av inkomna biverkningsrapporter för ADHD-läkemedel under 2013 visade ingen ökning av antalet rapporter eller någon väsentlig förändring av biverkningsmönstret jämfört med tidigare års rapportering.
- Totala antalet frågor om förgiftningstillbud med ADHD-läkemedel har tidigare ökat successivt men har under de senaste två åren varit tämligen konstant.
- Inga ny tillkomna säkerhetsfrågor har identifierats vid litteratursökningar.

3. Kartläggning av förskrivningen

Kartläggning av förskrivning av ADHD-läkemedel är tänkt att komplettera säkerhetsuppföljningen av dessa produkter. Att följa förskrivningsutvecklingen och sätta den i relation till förekomsten av ADHD i befolkningen behövs för att man ska kunna ta ställning till om det föreligger en överförskrivning eller felanvändning av dessa läkemedel.

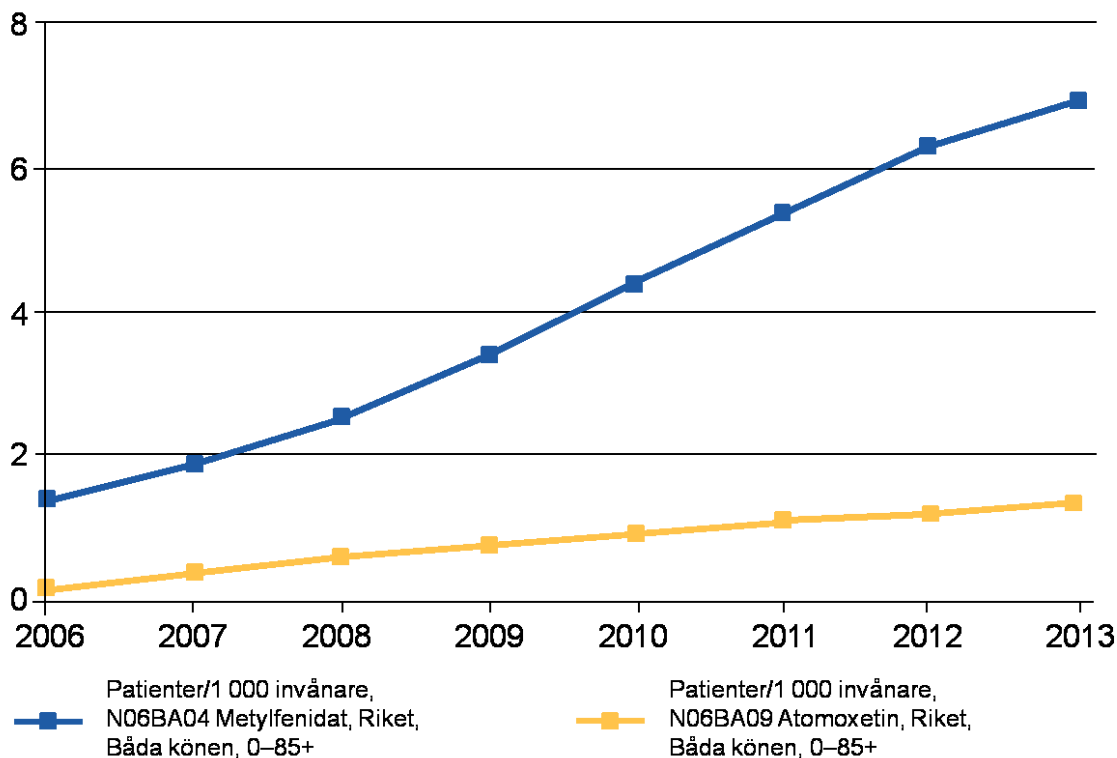
Nätverket för läkemedelsepidemiologi (NEPI) har tidigare på uppdrag av Läkemedelsverket undersökt förskrivningen. Baserat på data från Läkemedelsregistret har NEPI presenterat två rapporter, (februari 2011 (3) och januari 2012 (4)). Hösten 2012 presenterade Socialstyrelsen en rapport som visade stor överensstämmelse med den tidigare presenterade NEPI-rapporten (5).

Läkemedelsverket har fortsatt att samarbeta med Socialstyrelsen i denna kartläggning som syftar till att belysa förskrivningsmönster nationellt och regionalt för olika åldersgrupper (barn- och ungdomar respektive vuxna), samt förekomst av samtidig förskrivning med andra narkotikaklassade läkemedel. Regionala skillnader i förskrivning påvisades liksom en ökad förskrivning till barn- och ungdomar, men även till vuxna. Det framkom även att det förekommer parallell förskrivning av centralstimulantia och andra narkotikaklassade läkemedel.

I likhet med tidigare år har förskrivningen av ADHD-läkemedel fortsatt att öka. Totala antalet användare i befolkningen av ADHD-läkemedel som (beräknat utifrån ATC kod N06B, exklusive modafinil) år 2006 hämtat ut ett av läkemedlen minst en gång var knappt 15 000 personer. Motsvarande siffra år 2012 var 66 000 personer och antalet år 2013 är 74 550. Mest förskrivs ADHD-läkemedel till barn och ungdomar och det dominerande läkemedlet är metylfenidat. I dag behandlas cirka 3.9 % av pojkar (10-19 år) med metylfenidat vilket är en ökning från 2012 då motsvarande siffra var 3.4 %. Motsvarande siffror för flickor är en ökning från 1.5 % år 2012 till 1.7 % i dag. De regionala skillnader som tidigare har beskrivits av Socialstyrelsen är fortfarande påtagliga. Vuxna användare av metylfenidat (20 år och uppåt) uppgår år 2013 till 0.5 % av män och 0.4 % av kvinnor. Den fortsatta utvecklingen av förskrivningen av ADHD-läkemedel bör sättas i relation till hur många individer som uppskattas behöva behandlingen. Utifrån den uppskattade förekomsten av ADHD i befolkningen bör ökningen av förskrivningen av ADHD-läkemedel snart mattas av.

Det är dock viktigt att också analysera trenden för nytillkomna användare (incidens) av ADHD-läkemedel. Antalet nya användare har kraftigt ökat sedan år 2006 vilket har drivit på ökningen av antalet prevalenta användare. Socialstyrelsen avser under våren 2014 att närmare analysera förhållandet incidens och prevalens beträffande användare av ADHD-läkemedel. Att beakta både incidens och prevalens gör det möjligt att på ett mer tydligt sätt påvisa om en avmattning av förskrivningen av ADHD-läkemedel är förestående.

Figur 1. Antalet behandlade individer/1 000 invånare i Sverige som erhållit recept på läkemedel (metylfenidat respektive atomoxetin) baserat på läkemedelsförskrivning i riket. Läkemedels som förskrivs på licens är exkluderade i figuren.

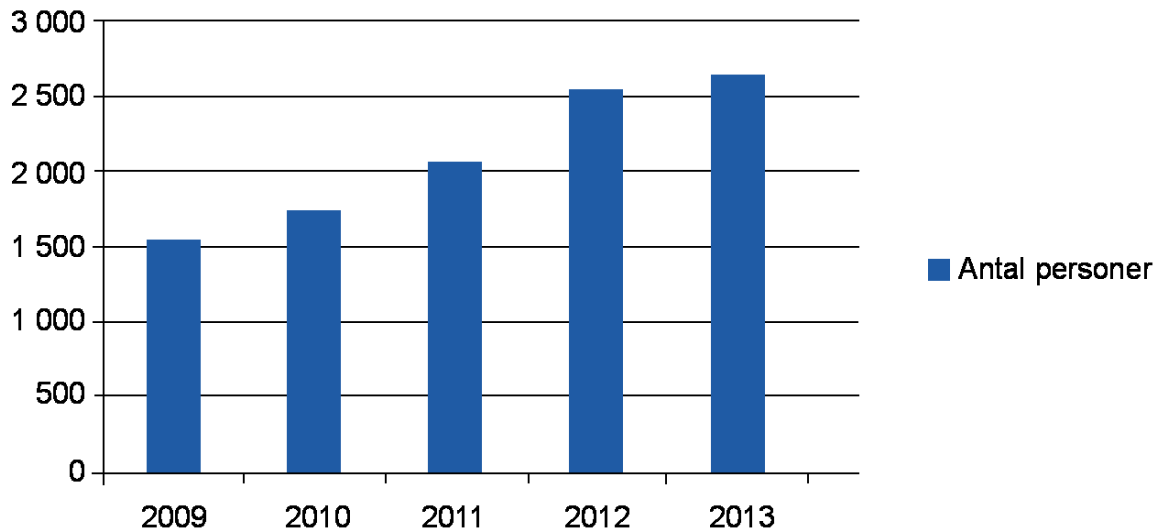


3.1. Läkemedel som förskrivs på licens

Läkemedelsverket behovsprövar och beviljar licenser för vissa läkemedel vid ADHD-behandling när godkända preparat inte haft tillräckligt god effekt och/ eller givit för besvärande biverkningar.

Totala antalet personer som beviljats licens för centralstimulerande medel har ökat successivt sedan 2009. Antalet 2013 var 2622. Det absoluta flertalet licenser gäller ADHD men andra indikationer såsom narkolepsi förekommer också. Ökningen av licenser var lägre under 2013 jämfört med 2012, se figur 2.

Figur 2. Totalt antal personer i Sverige som beviljats licens för centralstimulerande läkemedel 2009–2013.



Antal personer oavsett indikation.

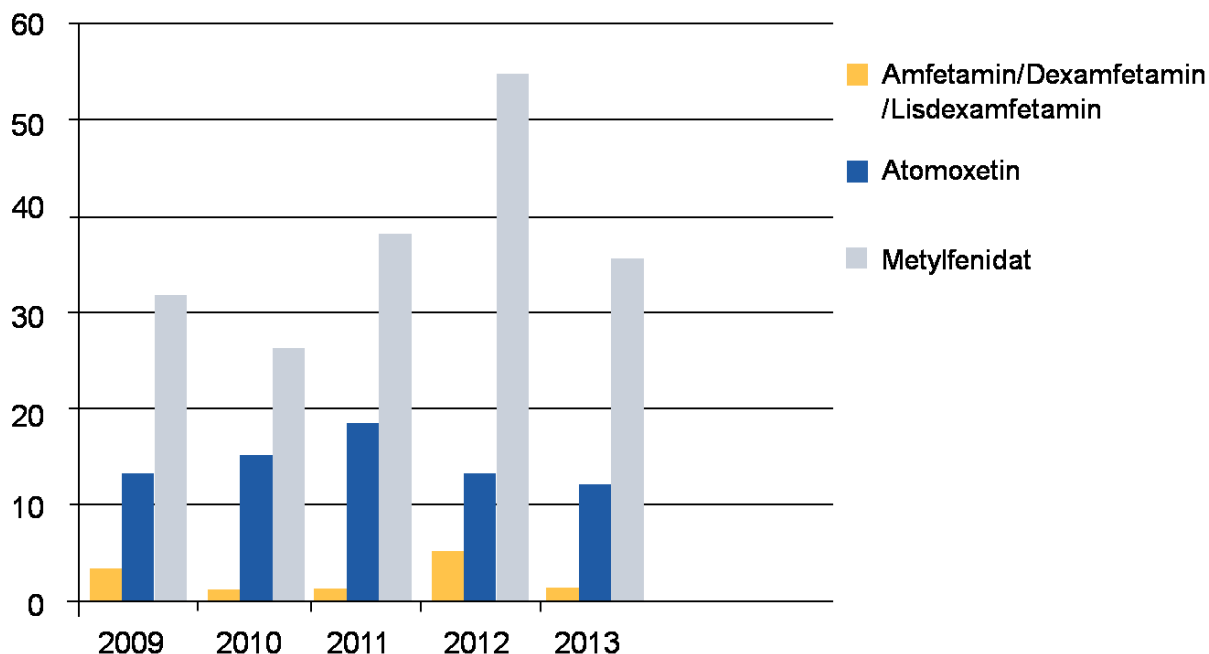
Den största andelen licenser avser vuxna och de flesta licenser avser amfetamin eller dexamfetamin. Ökningen av licenser avser främst dexamfetamin medan antalet licenser för amfetamin, som i större utsträckning än dexamfetamin förskrivs vid narkolepsi, har varit relativt stabilt. Lisdexamfetamin som blivit tillgängligt som godkänt läkemedel under 2012 har utgjort en ringa andel.

4. Säkerhetsövervakning

Biverkningsrapporter för ADHD-läkemedel

Här redovisas en kortfattad sammanställning av de biverkningar som rapporterats till Läkemedelsverket för ADHD-läkemedel mellan åren 2009-2013. Samtliga data är hämtade från Läkemedelsverkets biverkningsdatabas (BiSi) som innehåller rapporter från den svenska hälso- och sjukvården och konsumenter. Under 2013 har Läkemedelsverket fått totalt 49 biverkningsrapporter för metylfenidat, atomoxetin, amfetamin, dexamfetamin eller lisdexamfetamin. Trettioåtta rapporterades från hälso- och sjukvården och elva från konsumenter. Antalet biverkningsrapporter per substans för perioden 2009-2013 visas i Figur 3.

Figur 3. Antalet biverkningsrapporter per substans 2009–2013.



Metylfenidat

Under 2013 inkom 37 biverkningsrapporter för metylfenidat. Av dessa var 25 klassade som allvarliga. Bland de allvarliga rapporterna fanns fyra som var klassade som livshotande (2 hjärtinfarkter, en hjärnblödning och ett självmordsförsök). Dessa allvarliga fallrapporter rör kända biverkningar som är beskrivna i produktresumén. Tre rapporter gällde förgiftningar, varav en rapport rörde överdos i samband med intravenöst missbruk av metylfenidat. Inga dödsfall rapporterades 2013. Tjugotre rapporter gällde män och 14 gällde kvinnor. Sju rapporter avsåg barn under 18 år. Mest rapporterade var hjärtakärlbiverkningar samt psykiska och neurologiska biverkningar. Antalet biverkningsrapporter för 2013 är i nivå med föregående år. Kön fördelningen liknar i stort sett föregående års biverkningsrapporter medan åldersfördelningen visar en trend mot en större andel rapporter avseende vuxna. Rapporteringsmönstret är väsentligen likt föregående års med avseende på typ av biverkningar.

Atomoxetin

Under 2013 inkom tolv biverkningsrapporter för atomoxetin. Av dessa var 5 klassade som allvarliga. Bland de allvarliga rapporterna fanns en som betecknades som livshotande (hjärnblödning (medicinerades även med metylfenidat)). En rapport angående intoxication inkom 2013. Inga dödsfall rapporterades. Åtta rapporter avsåg män och fyra kvinnor. Fyra rapporter rörde barn under 18 år. Mest rapporterade var psykiska biverkningar. Antalet

biverkningsrapporter för 2013 är i nivå med föregående år. Köns- och åldersfördelningen liknar i stort sett föregående års biverkningsrapporter. Rapporteringsmönstret är väsentligen likt föregående års med avseende på typ av biverkningar.).

Amfetamin, Dexamfetamin och Lisdexamfetamin

Under 2013 har det inkommit en biverkningsrapport för dexamfetamin och en för lisdexamfetamin. Inga biverkningsrapporter har kommit in för amfetamin. Inga dödsfall rapporterades 2013. För hela femårsperioden inkom sex rapporter som rörde män och tio som rörde kvinnor. Två rapporter avsåg barn under 18 år.

Litteraturoversikt (2013)

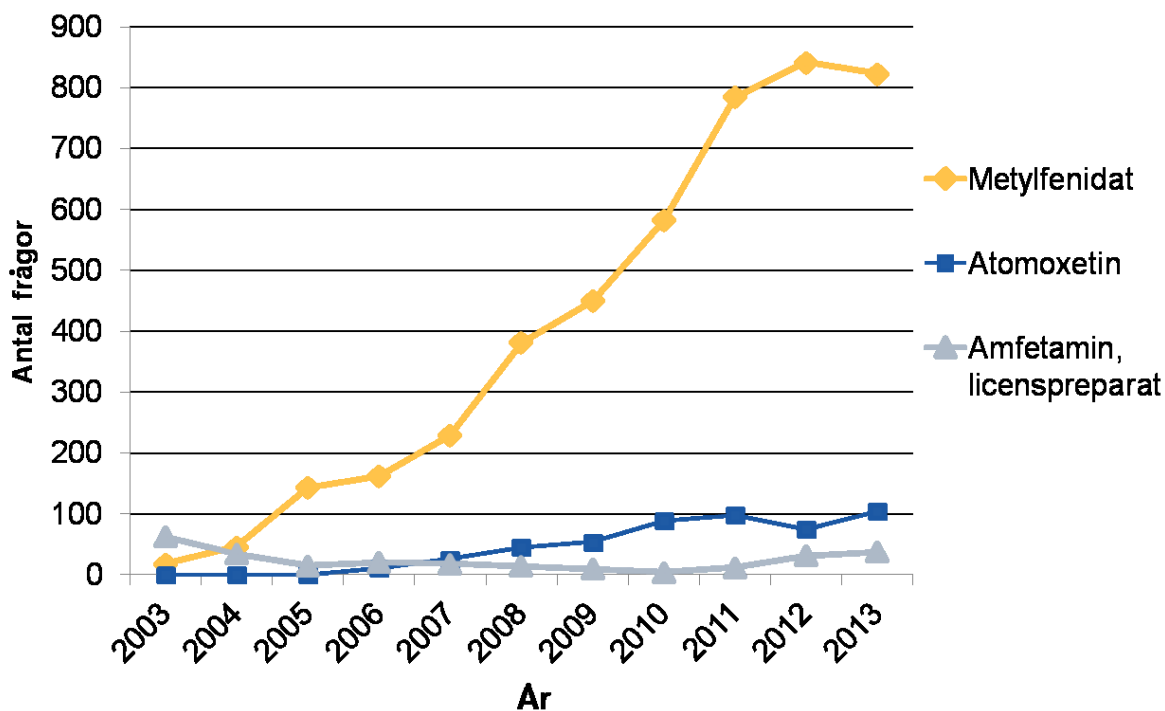
Säkerhetsuppföljningen av ADHD-läkemedel under 2013 inkluderar även en övergripande litteraturoversikt. Några nya säkerhetsfrågor har inte identifierats i publikationerna som återfanns vid en standardiserad sökning i databaserna PubMed och Embase.

Sammanfattningsvis noterades under 2013 ingen ökning av antalet biverkningsrapporter för ADHD-läkemedel eller någon väsentlig förändring av biverkningsmönstret jämfört med tidigare års rapportering och några nytillkomna säkerhetsfrågor har inte identifierats vid litteratursökningar.

4.1. Frågor om förgiftningstillbud (Giftinformationscentralen)

Giftinformationscentralen (GIC) har som huvuduppgift att informera om risker, symtom och behandling vid olika typer av akuta förgiftningar/förgiftningstillbud. Telefonrådgivningen är tillgänglig för sjukvårdspersonal och allmänhet dygnet runt årets alla dagar. I uppdraget ligger också att följa förgiftningsspanoramata i landet. Nedan redovisas utvecklingen av antalet frågor till GIC om akuta förgiftningstillbud med ADHD-läkemedel under åren 2003-2013.

Figur 4. Antal frågor om förgiftningstillbud med ADHD-läkemedel till Giftinformationscentralen år 2003–2013.



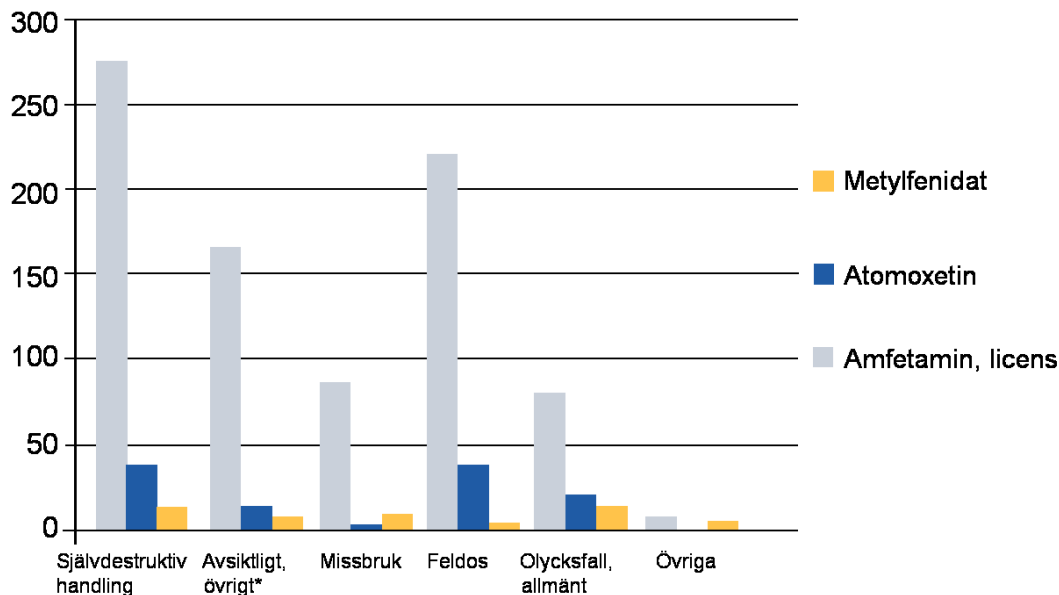
Som framgår av figuren har frågorna om tillbud med främst metylfenidat ökat under 2000-talet, men från år 2012 har kurvan planat ut. Frågor som gäller vuxna har minskat och ligger nu på samma nivå som år 2011. Antalet frågor som gäller ungdomar har dock ökat något jämfört med föregående år.

År 2013 fick GIC 966 frågor som gällde ADHD-läkemedel. Antalet individer det gäller är något lägre då flera frågor kan gälla samma patient. Drygt 50 procent av frågorna kom från sjukvården, vilket är en något högre andel än för läkemedelsfrågor generellt.

Enligt GIC's förfrågningsstatistik är den vanligaste orsaken till förgiftningar/förgiftningstillbud med läkemedel hos vuxna och ungdomar självdestruktivt, dvs. suicidförsök eller överdosering i annat självdestruktivt syfte. Under år 2013 var självdestruktiv handling orsaken till 58 procent av överdoseringarna hos tonåringar medan siffran för vuxna var 45 procent.

Nedan redovisas orsaken till förgiftningarna/förgiftningstillbud med ADHD-läkemedel.

Figur 5. Orsak till förgiftningstillbud med ADHD-läkemedel: Fördelning av antal frågor till Giftinformationscentralen år 2013.



*Avsiktligt intag utan syfte att skada sig själv (t.ex. för att dämpa ångest, i tron att få bättre effekt)

Metylfenidat

Av de 823 frågorna om metylfenidat gällde drygt 50 procent män/pojkar. I 61 procent av fallen bedömdes tillbudet som riskabla och patienten uppmanades att söka sjukvård, alternativt gavs behandlingsråd till sjukvårdspersonal som behandlade patienten. För barn i åldern 0-4 år (n= 64) var orsaken till tillbudet olycksfall, där barnen av misstag kommit över läkemedlet. I åldern 5-9 år (n= 39) var orsaken i knappt 70 procent av frågorna oavsiktlig feldosering eller förväxling av läkemedel medan resterande berodde på olycksfall. Även i åldern 10-14 år (n=143) var oavsiktlig feldosering eller förväxling vanligast (65 %) men här förekom även avsiktliga överdoseringar i självd destruktivt syfte (21 %) samt avsiktliga överdoseringar av annan orsak. I åldern 15-19 år (n=214) var självd destruktiv handling vanligast (46 %) följt av avsiktlig överdos av annan orsak (29 %) samt oavsiktlig feldosering/förväxling (20 %). Även för vuxna (n= 389) var självd destruktiv handling vanligast (39 %) följt av avsiktlig överdos av annan orsak (23 %), missbruk (20 %) samt oavsiktlig feldosering/förväxling (18 %). Både bland tonåringar och vuxna var andelen frågor om förgiftningstillbud där orsaken var självd destruktiv handling något lägre för metylfenidat än för läkemedel totalt. Missbruk utgjorde orsaken i ca 10 procent av samtliga förfrågningar om metylfenidat och nästan alla gällde vuxna.

Atomoxetin

Av de 105 frågorna som gällde atomoxetin var andelen män/pojkar 60 procent. I 53 procent av fallen bedömdes tillbudet som riskabla och patienten uppmanades att söka sjukvård, alternativt gavs behandlingsråd till sjukvårdspersonal som behandlade patienten.

För barn i åldern 0-4 år (n=18) var orsaken till tillbuden olycksfall. I åldern 5-9 år (n=12) var orsaken främst oavsiktlig feldosering eller förväxling av läkemedel. För barn i åldern 10-14 år (n=26) var oavsiktlig feldosering/förväxling och självdestruktiv handling till lika delar orsaken till överdoseringarna medan orsaken för ungdomar i åldern 15-19 år var självdestruktiv handling (57 %), feldosering (23 %) samt avsiktlig överdos av annan orsak (19 %). Självdestruktiv handling var vanligast bland vuxna (43 %) följt av avsiktlig orsak av annan genes och oavsiktlig feldosering till lika delar (26 %).

Amfetamin/dexamfetamin/lisdexamfetamin

Av de 38 frågorna som gällde dessa substanser var könsfördelningen lika. I 79 procent av fallen bedömdes tillbuden som riskabla och patienten uppmanades att söka sjukvård, alternativt gavs behandlingsråd till sjukvårdspersonal som behandlade patienten. För barn i åldern 0-5 år (n= 11) var orsaken till tillbuden olycksfall. Tre frågor gällde tonåringar i ålder 15-19 år varav två överdoserat i själdestruktivt syfte medan en fråga gällde avsiktlig överdosering av annan orsak. Bland vuxna (n=23) var orsaken självdestruktiv handling (30 %), missbruk (30 %), avsiktlig överdos av annan orsak (17 %) samt feldosering/övrigt (4 %).

5. Regulatoriska aktiviteter

Läkemedelsmyndigheterna i Europa har beslutat om ett gemensamt riskhanteringsprogram som gäller för alla läkemedelsbolag som marknadsför metylfenidat. I riskhanteringsprogrammet definieras risker (se tabell nedan) samt en plan för uppföljning av säkerheten (farmakovigilans plan). I denna plan ingår en årlig studie av förskrivningsmönster i Europa (DUS (Drug Utilisation Study)) och att följa resultat från ADDUCE projektet ([Attention Deficit Hyperactivity Drugs Use Chronic Effects](#)) vilket drivs inom ett EU-nätverk med medel från Europakommissionen (EC).

Tabell: Summering av viktiga identifierade och potentiella risker som definierats i risk hanteringsplanen

Important identified risks	Hypertension, Tachycardia, Raynaud's Phenomenon, Hallucinations (auditory, skin sensation, visual disturbance), Psychosis/Mania, Aggression, Depression, Anorexia, Decreased rate of growth
Important potential risks	Migraine, Repetitive behaviours, QT prolongation, Cyanosis, Arrhythmias, Sudden Death, Cerebrovascular disorders, Ischaemic cardiac events, Hostility, Suicidality, Tics/ Tourette's Syndrome, Effect on final height, Sexual maturation (delayed), Carcinogenicity, Off label use, Diversion, Withdrawal syndrome, Drug abuse and drug dependence, Lymphocytic leukaemia, Neonatal cardio-respiratory toxicity (neonatal/foetal tachycardia, respiratory distress/apnoea), Neonatal effects on growth (via lactation)

Säkerheten för läkemedel följs även upp regelbundet av läkemedelsmyndigheterna i Europa genom årliga periodiska säkerhetsuppföljningar (Periodic Safety Update Reports (PSUR)). I detta system följs de risker som definierats i riskhanteringsplanen och här redovisas och värderas även nykomna biverkningssignaler. Den senast PSUR genomgången som avslutades september 2012 identifierade erektil dysfunktion som en ny biverkan som dock inte bedömdes vara av den art att den inkluderats i riskhanteringsplanen.

På initiativ från den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har retrospektiva kohortstudier genomförts för att undersöka eventuell riskökning för hjärtakärlsjukdomar. Resultaten har publicerats och redovisar ingen riskökning för barn och unga vuxna baserat på 357 000 exponerade personår med uppföljning på 2,6 miljoner personår ((6) Cooper et al, 2011) eller för unga och medelålders som inkluderade 107 000 exponerade personår med uppföljning på 806 000 personår ((7) Habel et al, 2011)

Mot bakgrund av att ingen riskökning kunnat konstateras i dessa omfattande studier vidtas inga ytterligare regulatoriska åtgärder i nuläget även om resultaten inte kan utesluta förekomst av ökad risk för hjärtakärlsjukdom.

Den europeiska förskrivningsstudien redovisar årsvis skillnader mellan medlemsländerna inom EU vad gäller exponering och förskrivningsmönster till vuxna. I Norden inklusive Sverige förekommer en högre andel förskrivningen till vuxna liksom en högre exponering jmf med södra Europa.

ADDUCE projektet har inte genererat några nya publikationer under året.

Sverige kommer som tidigare att följa upp säkerheten för ADHD-läkemedlen i samarbete med de övriga europeiska myndigheterna

Regulatoriska förändringar

Läkemedelsmässigt har det också blivit några förändringar med bland annat utökad indikation för Strattera som nu även är godkänt för behandling av vuxna. Elvanse (lisdexamfetamin) har godkänts för behandling av ADHD hos barn och ungdomar men har, liksom Concerta, även godkänd dosering för vuxna där symtomen kvarstår i vuxen ålder och påvisad nytta av tidigare behandling. Ett generikapreparat, Methylphenidate Sandoz, som använt Concerta som jämförelseprodukt har godkänts under året

6. Kvalitetsregister

Samtliga psykiatriska kvalitetsregister har under hösten 2013 överförts från Örebro till Registercentrum VG och i samband med detta har registrering och hantering av data legat nere. Registren kommer successivt att startas på nytt under våren 2014. Det blir då aktuellt för LV att ta förnyad kontakt.

7. Bedömning av behov av expertgruppsmöte

Socialstyrelsen arbetar för närvarande med ett dokument som ska ge vägledning för utredning och indikation för behandling av ADHD. TLV har under hösten 2013 startat en process för omprövning av läkemedelsförmånen för ADHD-läkemedel (Concerta, Equasym, Ritalin, Medikinet och Strattera).

Sedan Läkemedelsverket publicerade ett kunskapsdokument för läkemedelsbehandling av ADHD 2009 har ytterligare möjligheter till läkemedelsbehandling tillkommit. Bl. a har Elvanse (lisdexamfetamin) godkänts och indikationen för Strattera (atomoxetin) har utökats till att omfatta även vuxna (se tidigare punkt 4). Även andra produkter är under utredning.

Läkemedelsverket har mot denna bakgrund kontaktat expertgruppen som deltog i arbetet med behandlingsrekommendationen 2009 för att få gruppens syn på behov av uppdatering av behandlingsrekommendationen.

8. Arbetsgrupp

Rapporten har tagits fram inom projektgruppen för ADHD uppföljning. Peter Salmi och Socialstyrelsen har bidragit till framtagandet av detta material (kartläggning av förskrivningen). Den myndighetsgemensamma projektgruppen för psykisk ohälsa har givits tillfälle att kommentera rapporten.

9. Referenser

- 1 Läkemedelsverket följer upp behandlingen med centralstimulantia vid ADHD. Information från Läkemedelsverket 2013:2 (7)
- 2 SBU, Om psykiatrisk diagnos och behandling – en sammanställning av systematiska litteraturöversikter, 2012
- 3 NEPI: ADHD-läkemedel 2006-2011 (2012)
- 4 NEPI: ADHD-läkemedel 2012 – mer än halva kostnaden för vuxna (2013)
- 5 Socialstyrelsen: Förskrivning av centralstimulerande läkemedel vid ADHD (2012)
- 6 Cooper et al, N Engl J Med 2011;365:1896-904
- 7 Habel et al, JAMA. 2011;306(24):2673-83