

Søvnregulerende midler til barn med ADHD – behandler vi bivirkninger?

■ CHARLOTTE LUNDE • Avdeling for kompleks epilepsi, Oslo Universitetssykehus
MORTEN LOSSIUS • Avdeling for kompleks epilepsi, Oslo Universitetssykehus
ELLEN HEIDER • Heggeli Helhetsmedisin
STEINAR MADSEN • Statens legemiddelverk

Omlag en fjerdedel av alle barn under 11 år som behandles for ADHD i Norge får søvnregulerende legemidler i form av melatonin. Dette viser data fra Reseptregisteret. De fleste av barna får melatoninpreparater som ikke er godkjent i Norge, og som må skrives ut på godkjenningssritak. Nesten 25 prosent av alle søknader om godkjenningssritak i Norge gjelder melatonin til barn. Melatonin er ikke godkjent til bruk på barn og langtidseffekter er ikke godt undersøkt. Norske retningslinjer omtaler ikke behandling av søvnforstyrrelser ved ADHD. Legene har derfor lite veiledning når det gjelder hvem som skal ha behandling og hvilke legemidler som eventuelt skal brukes. Vi mener den norske ADHD-veilederen bør revideres på dette punktet.

Bruken av legemidler mot ADHD har økt betydelig i Norge de siste 15 årene. Fra 1996 til 2005 økte forbruket fra 0,3 til 3,7 definerte døgndoser (DDD) per 1000 innbyggere per døgn (1). Tall fra Reseptregisteret viser at antallet personer mellom 0 og 19 år som fikk utlevert ADHD-medisiner fra norske apotek økte fra 9263 personer i 2004 til 13 205 i 2006, en økning på 27,5 prosent (2).

Prevalensen økte fra om lag 900 per 100 000 barn i 2004 til 1200 per 100 000 barn under 19 år, en økning på over 30 prosent.

I den samme perioden økte antall søknader til Legemiddelverket om bruk av melatonin til barn sterkt. Melatonin er et hormon som naturlig produseres i epifysen, strukturelt sett relatert til serotonin. Hormonet bidrar til kontroll av døgnrytmen og er også forbundet med økt tilbøyelighet for søvn (3). Det finnes bare ett melatonin-preparat i Norge (fra 2009), og dette preparatet er ikke godkjent til behandling av barn og unge på grunn av manglende sikkerhetsdata. Hoveddelen av bruken hos barn skjer utenfor godkjent indikasjon eller med uregistrerte preparater. Vanlig dose synes å være 1–5 mg.

Søvnforstyrrelser er angitt som en vanlig bivirkning av metylfenidat og atomoksetin, men i den norske ADHD-veilederen fra Helseledelse (2005) står det likevel ingen ting om behandling av søvnvansker (4).

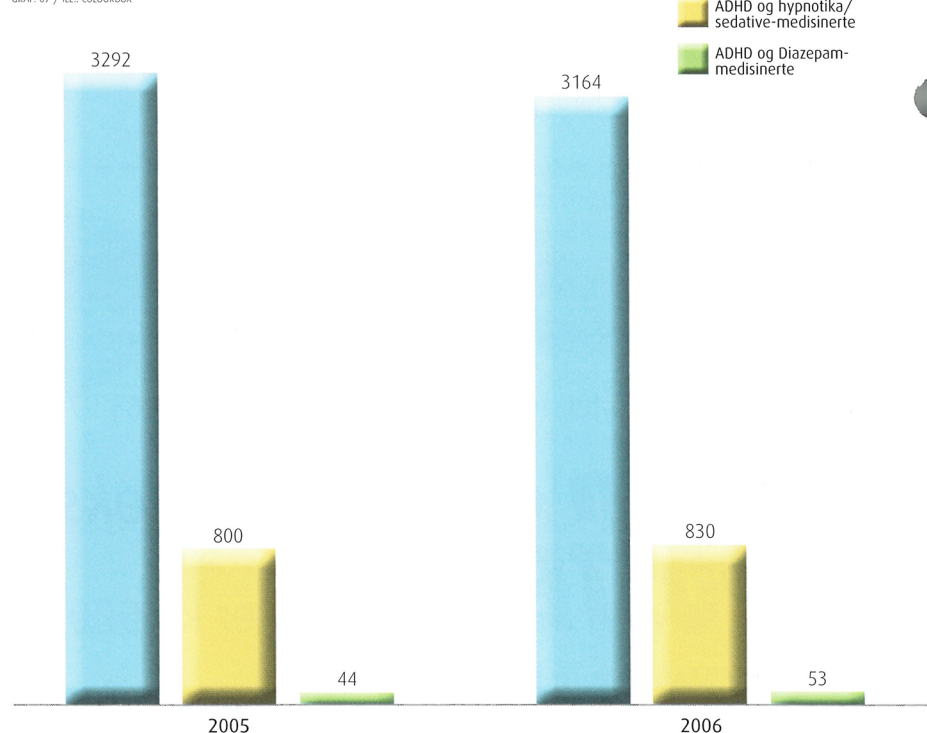
På Legemiddelverket la vi merke til at en stor del av alle søknader om godkjenningssritak gjaldt melatonin til barn, og vi ville se litt nærmere på bakgrunnen for dette. Vi ønsket å se om det var en sammenheng mellom økt bruk av ADHD-medisiner og økt bruk av melatonin og andre søvnregulerende legemidler.

Metoder

Data fra Reseptregisteret

Fra Reseptregisteret fikk vi utlevert en datafil med totalt 10081 antall pasienter fra 0 til og med 10 år som hadde fått ekspedert en eller flere resepter av følgende legemidler benevnt med ATC-kode i parentes: Benzodiazepinderivater (N05B A), hypnotika og sedativa (N05C), melatonin (N05C M17), sentralstimulerende legemidler (N06B A) og atomoksetin (N 06BA09). For alle utleverte resepter fikk vi også data på utleveringstidspunkt.

FIGUR 1. Antall barn som fikk medisiner mot ADHD og som fikk et søvnregulerende medikament eller diazepam.





På grunn av manglende langtidsdata er det grunn til å være tilbakeholden med å gi melatonin til barn, i hvert fall over lengre tid. ILLUSTRASJONSFOTO: C. PERONI/ SXG

Bivirkningsdata

Vi innhentet alle bivirkningsmeldinger på metylfenidat og atomoksetin fra 1.1.2003 til 21.9.2007. Totalt var det 43 bivirkningsmeldinger på barn mellom 6 og 13 år, kjønnsmessig fordelt på 39 gutter og fire jenter.

Resultater

I 2005 var det 3292 barn fra 0 til og med 10 år som fikk utlevert legemidler mot ADHD, i 2006 var tallet 3164. Det var altså en svak nedgang i antall ADHD medisinerte i denne aldersgruppen fra 2005 til 2006, men en svak økning (3,75 prosent) i antallet som også fikk søvnregulerende medikasjon.

Metylfenidat ble utlevert til 95 prosent av barna (TABELL 1). Av dem som fikk utlevert metylfenidat eller atomoksetin var det henholdsvis 800 (24 prosent) og 830 (26 prosent) som fikk utlevert søvnregulerende legemidler i 2005 og 2006 (FIGUR 1). Det dreier seg nesten utelukkende om melatonin (N05C M17); bare fem barn i 2005 og 11 barn i 2006 fikk andre sovemidler (mest zopiklon og zolpidem). Henholdsvis 44 og 53 barn med ADHD fikk diazepam.

Vi skilte ut alle nye brukere av ADHD-medisiner i 2006, definert ved at de ikke hadde fått utlevert tilsvarende legemidler i 2005 – til sammen 1166 barn. Av disse hadde 215 fått ADHD-midler og melatonin. Av de 215 hadde 30 (14 prosent) fått utlevert melatonin først, mens 185 (86 prosent) hadde fått midler mot ADHD først.

Antallet utleveringer av diazepam var 50 i 2005 og 60 i 2006.

Det var bare to registrerte bivirkningsmeldinger om søvnvansker knyttet til ADHD-midler meldt inn til Legemiddelverket i samme periode.

Diskusjon

Våre data viste at en omtrent en fjerdedel av barn som fikk behandling for ADHD i 2005 og 2006 også fikk behandling med melatonin. Bruken av andre sovemidler er svært beskjeden. Et lite antall barn fikk også diazepam, vi antar at det i stor grad dreier seg om barn med epilepsi eller feberkramper.

Data fra Reseptregisteret viser at melatonin er utbredt som søvnmedikasjon ikke bare

til ADHD-medisinerte barn, men også til andre barn med søvnforstyrrelser. Fra 2004 til 2007 steg antallet barn og unge som fikk melatonin med 125 prosent; fra 2332 til 5191 (2). Data fra Reseptregisteret viser at antallet personer i alderen 0–9 år som fikk utlevert melatonin minst en gang fra apotek i 2010 var 1505, mens det i aldersgruppen 10–19 år var 6733. Disse tallene sier ikke noe om bruken er knyttet til ADHD-behandling, men det er rimelig å stille spørsmål ved om stadig økende bruk av melatonin henger sammen med økt bruk av medisiner mot ADHD.

Da vi så nærmere på hvilke medikamenter barna fikk utlevert først, fant vi at 86 prosent av dem som begynte med metylfenidat og atomoksetin i 2006, fikk utlevert disse medisinene før de hentet ut et søvnregulerende medikament. Det kan tyde på at søvnproblemene oppstod eller ble forsterket etter at barnet fikk behandling for ADHD. Andre undersøkelser støtter denne hypotesen (5).

Melatonin er mye brukt som søvnregulerende middel i Nord-Amerika. En undersøkelse fra Canada konkluderer med at melatonin er effektiv behandling av søvnløshet hos

barn medisinert med sentralstimulerende legemidler (6). Barna i forsøksgruppen var mellom 6 og 14 år, men ble ikke fulgt opp over lengre tid enn 90 dager. Studien sier derfor lite om langstidsvirkningene av melatoninbruk hos barn.

Søvnvansker hos barn med ADHD

Søvnvansker er av mange ansett som et symptom ved ADHD-diagnosen. I DSM-III er søvnproblemer oppført som en del av diagnosekriteriene. I DSM-IV er det ikke det. I ICD10 brukes betegnelsen hyperkinetisk forstyrrelse (F90) om ADHD, og søvnvansker er ikke omtalt som et symptom. Det er derfor noe uklart om søvnvansker faktisk er et symptom ved diagnosen. Mange ADHD-barn har likevel problemer med søvn og innsovning. En amerikansk studie viste at barn som fikk ADHD-medisiner hadde en høyere forekomst av alvorlige søvnproblemer enn barn som ikke fikk medisiner (5).

Tilleggsmedikasjon av barn med ADHD

Det eksisterer foreløpig lite forskning på bruk av psykotrope medikamenter i den norske barnebefolkning. Tall fra internasjonale undersøkelser kan tyde på at terskelen for å gi et adferdsregulerende, sederende eller andre psykotrope medikamenter i tillegg, senkes når barnet allerede får et sentralstimulerende eller sentraltvirkende medikament (7, 8). En undersøkelse blant amerikanske barneleger (9) om holdninger og praksis knyttet til behandling av søvnproblemer hos barn, viste at sannsynligheten for å skrive ut et søvnmedikament til et barn som ble behandlet for ADHD var to til fire ganger så stor som hos andre ikke-medisinerte barn.

Rapportering av bivirkninger

Det var bare kommet inn to meldinger om søvnvansker hos barn som fikk ADHD-medisiner. Dette tyder på en stor underrapportering. Vanligvis regner man med at bare 1–10 prosent av alle bivirkninger blir meldt. Fra 1. mars 2010 kunne pasienter selv melde



bivirkninger via internett. Bivirkningsmeldinger i perioden 2003–07 ga i praksis ingen informasjon om forekomsten av søvnforstyrrelser ved bruk av ADHD-medisiner.

Norske retningslinjer

Helsedirektoratets retningslinjer for behandling av ADHD fra 2005 (4) nevner søvnløshet som en av de hyppigste bivirkningene ved sentralstimulerende midler. Vår undersøkelse kan tyde på at forskrivning av melatonin nærmest er blitt en standard praksis, men som retningslinjene overhode ikke har tatt opp i seg.

Kan melatonin være skadelig for barn?

Melatonin har en rekke effekter ved siden av den søvnregulerende virkningen, blant annet kan hypofysehormoner påvirkes. Forsinket pubertet kan tenkes å være en bivirkning av langvarig bruk. På grunn av manglende langtidsdata er det grunn til å være tilbakeholden med å gi melatonin til barn, i hvert fall over lengre tid. Våre data tillater ikke noen vurdering av hvor lenge behandlingen med melatonin varte hos den enkelte pasient.

Konklusjon

Vår studie viser at mange barn i Norge som får behandling for ADHD også får melatonin som søvnregulerende behandling. Det vitenskapelige og retningslinjemessige grunnlaget for denne behandlingen er svakt. Melatonin er ikke godkjent til barn, og det er et spørsmål om det er god medisinsk praksis å behandle barn med søvnregulerende midler. Vi mener retningslinjene for ADHD-behandling bør endres slik at søvnproblemer berøres mer detaljert og at leger får konkrete råd om hvordan slike problemer skal håndteres.

REFERANSER

1. Legemiddelforbruket i Norge 2001–2005, Oslo: Folkehelseinstituttet, 2006.
2. Reseptregisteret. www.reseptregisteret.no (28.9.2011)
3. Preparatsøk. www.legemiddelverket.no/preparat-omtaler/ (28.9.2011).
4. Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD. www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archiv/00019/IS-1244NY1_19017a.pdf (28.9.2011).
5. Stein MA. Unravelling sleep problems in treated and untreated children with ADHD. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 3: 157–68.
6. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 512–9.
7. Bhatara VS, Feil M, Hoagwood K, Vitiello B, Zima B. Datapoints: trends in combined pharmacotherapy with stimulants for children 2002; *Psychiatr Serv* 2002; 53: 244.
8. Faber A, de Jong-van den berg, LT, van den Berg PB, Tobi H. Psychotropic co-medication among stimulant-treated children in the Netherlands. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 1: 38–43.
9. Owens JA, Rosen CL, Mindell JA: Medication use in the treatment of pediatric insomnia: results of a survey of community-based pediatricians. *Pediatrics* 2003; 111, e628–e35.

TABELL 1. Barn født 1995–2006 som fikk legemidler mot ADHD i 2005 eller 2006.

MEDIKAMENT	ANTALL	PROSENTANDEL AV ADHD-MEDISINERTE*
Amfetamin (N06BA01)	27	1 prosent
Dekstroamfetamin (N06BA02)	84	2 prosent
Metylfenidat (N06BA04)	4532	95 prosent
Atomoksetin (N06BA09)	971	20 prosent

*Samlet prosentandel overstiger 100 prosent fordi noen barn har fått flere legemidler