

Notkun metýlfenídats meðal barna á Íslandi 1989-2006

Ágrip

Helga Zoëga¹
aðferðfræðingur

Gísli Baldursson²
barna- og unglingsgeðlæknir

Matthías Halldórsson¹
aðstoðarlandlæknir

Inngangur: Markmið rannsóknarinnar var að greina algengi og þróun metýlfenídatnotkunar meðal barna á Íslandi frá árinu 1989 til 2006. Mynstur notkunar var greint eftir kyni, aldri og búsetu sjúklings, verkunartíma lyfs og sérgrein læknis sem ávísaði lyfinu.

Efniviður og aðferðir: Lýsandi áhorfsrannsókn sem byggir á gögnum úr lyfjagagnagrunni Landlæknisembættisins, tölfræðigrunni Tryggingastofnunar ríkisins (TR) og gögnum Landlæknisembættisins um lyf undir sérstöku eftirliti. Þýði rannsóknar voru íslensk börn á aldrinum 0-18 ára á rannsóknartímabili. Gögn um lyfjanotkun voru greind með tilliti til kyns, aldurs og búsetu sjúklings, verkunartíma lyfs (stuttverkandi, langverkandi áhrif) og sérgrein læknis. Algengi metýlfenídatnotkunar (%) var skilgreint sem fjöldi einstaklinga á hverja 1000 íbúa sem innlesti eina eða fleiri lyfjaávisun á metýlfenídat á hvert.

Niðurstöður: Algengi metýlfenídatnotkunar meðal barna (0-18 ára) á Íslandi hækkaði úr 0,2% árið 1989 í 25,1% árið 2006. Notkun var að jafnaði þrisvar sinnum algengari meðal drengja en stúlkna.

Algengið var árið 2006 hæst við 10 ára aldur (drengir 77,4%, stúlkur 24,3%). Meðalársalgengi metýlfenídatnotkunar 2004 til 2006 var hæst meðal drengja á Suðurnesjum (44,80%) og stúlkna á Norðurlandi vestra (17,06%) en lægst á Vestfjörðum (drengir 23,44%, stúlkur 8,06%). Notkun stuttverkandi metýlfenídats minnkaði frá árinu 2003 (18,7%) til ársins 2006 (6,8%) en notkun langverkandi metýlfenídats jókst úr 14,4% í 24,6%. Barnalæknar ávísuðu oftast lækna metýlfenídatlyfjum, 41% af heildarfjölda ávísa árið 2006.

Ályktanir: Notkun metýlfenídats meðal íslenskra barna jókst töluvert frá upphafi rannsóknartímabils fram til ársins 2004 þegar ákveðnu jafnvægi virðist hafa verið náð. Líkt og víða hefur notkun langverkandi lyfja aukist á kostnað stuttverkandi lyfjaforms. Samanborið við önnur Evrópulönd er notkun metýlfenídats á Íslandi mikil.

Inngangur

Ofvirkniröskun (ADHD) er heilkenni einkenna á sviði hreyfiofyrirbærni, hvatvísi og athyglisbrests sem

ENGLISH SUMMARY

Zoëga H, Baldursson G, Halldórsson M

Use of methylphenidate among children in Iceland 1989-2006

Lykilorð: metýlfenídat, algengi, ADHD, börn, Ísland.

Study objective: To determine the prevalence of methylphenidate use among children in Iceland and show utilization trends from 1989 to 2006. Patterns of use were analyzed by sex, age and region of habitation, short-acting vs. long-acting formulations and prescriber's specialty.

Materials and Methods: A descriptive observational study. Data was retrieved from the nationwide Register on Prescribed Drugs in Iceland and the Icelandic Directorate of Health surveillance system on prescribed methylphenidate. The study population encompassed the total pediatric population (0-18 year-olds) in Iceland during the study period. Total, sex-, age, and region-specific yearly prevalence rates were computed. Specific prevalence rates of short-acting and long-acting methylphenidate use were compared. Prescribed volume and number of prescriptions were analyzed in relation to specialty of prescriber. Prevalence (%) was defined as the number of children per 1,000 children in the population who received at least one methylphenidate prescription in the given year.

Results: The total prevalence of methylphenidate use

among children (0-18) in Iceland was 0.2% in 1989 and 25.1% in 2006. Overall use was three times more common among boys than girls. Prevalence was highest at age 10, 77.4% among boys and 24.3% among girls. A variance in use between regions was detected. Prevalence of short-acting methylphenidate use decreased from 2003 (18.7%) to 2006 (6.8%), while prevalence of long-acting medication increased from 14.4% to 24.6%. In 2006 pediatricians were the most common prescribers of methylphenidate to children in Iceland, accounting for 41% of prescriptions. **Conclusion:** Use of methylphenidate among children in Iceland increased considerably from 1989 to 2004, when a plateau seems to have been reached. In accordance with the trend in many Western countries, a rise in use of long-acting drugs was detected concurrently with a steep decrease in use of short-acting drugs. Compared to utilization rates in Europe, prevalence of methylphenidate use among children in Iceland is high.

Key words: methylphenidate, prevalence, ADHD, children, Iceland.

Correspondence: Helga Zoëga, helga@landlaeknir.is

¹Landlæknisembættinu
²Barna- og unglingsgeðdeild Landspítala

Helga Zoëga,
Landlæknisembættinu,
Austurströnd 5,
170 Seltjarnarnesi.

helga@landlaeknir.is
Sími: 5101900

eru í ósamræmi við aldur og þroska. Ýmsar faraldsfræðilegar rannsóknir á almennu þýði sýna 5-10% algengi ADHD hjá börnum og unglingum, en 4-5% meðal fullorðinna (1-4). Einnig hefur verið sýnt fram á að ADHD er tvöfalt til fjórfalt algengara meðal drengja en stúlkna (1, 2, 5).

Örvandi lyf voru fyrst notuð í læknisfræðilegum tilgangi árið 1937 (6). Það var þó ekki fyrr en á sjötta áratug síðustu aldar að fyrstu tvíblindu rannsóknirnar voru gerðar en þær staðfestu virkni lyfjanna (7). Síðan hafa verið gerðar vel á þriðja hundrað rannsóknir (7, 8). Á síðustu árum hefur notkun örvandi lyfja aukist á Íslandi líkt og víðast hvar á Vesturlöndum (9). Umræða um gagnsemi og mögulega skaðsemi lyfjanna hefur verið áberandi. Einnig hafa vaknað spurningar um ofnotkun þeirra.

Örvandi lyf eru adrenhermandi lyf sem líkjast katekolámímum. Þau draga úr kjarnaekkennum athyglisbrests, hreyfiofyrirvirki og hvatvísi. Á Íslandi eru fjögur sérlyf metýlfenídats á markaði, Rítalín® og Equazym®, sem eru stuttverkandi form, en langverkandi eru Rítalín Uno® og Concerta®. Einnig er önnur tegund örvandi lyfs á markaði amfetamín, Amfetamín®, en það er sjaldan notað við ADHD hérlendis. Atomoxetín, Strattera®, er nýtt lyf með sömu ábendingu og metýlfenídat en alls óskýlt örvandi lyfjum. Atomoxetín hemur endurupptöku noradrenalíns í taugaenda. Lyfið var markaðssett í Bandaríkjunum árið 2003 en á Íslandi í ágúst 2006. Þar sem amfetamín og atomoxetín eru ekki til skoðunar í þessari rannsókn verður ekki fjallað nánar um þau. Hið sama á við um önnur lyf sem notuð eru í sjaldgæfum tilvikum við ADHD, svo sem þríhringlaga þunglyndislyf og klónidín.

Útbreiðsla og notkun örvandi lyfja til meðferðar við ADHD hefur verið rannsökuð í töluverðum mæli en flestar rannsóknir koma frá Bandaríkjunum þar sem lyfið er mest notað. Notkun lyfjanna meðal bandarískra barna (0-18 ára) jókst fjórfalt frá árinu 1987 (6%) til ársins 1996 (24%) (10). Frá 1997 hægði á aukningunni og var algengið árið 2002 áætlað 29% (11). Í flestum löndum Norður-Evrópu hefur notkun örvandi lyfja einnig aukist síðustu ár. Sala metýlfenídats á Englandi þrefaldaðist frá 1998 til 2006 (12). Í Noregi varð á 10 ára tímabili rúm 11-földun á notkun lyfja við ADHD meðal barna, úr 0,3 skilgreindum dagskömmtum á hver 1000 börn á dag¹ árið 1996 í 3,7 árið 2006 (13). Þrefalt fleiri börn í Danmörku fengu metýlfenídat árið 2006 en árið 2002 (14). Notkun örvandi lyfja er minni í Suður-Evrópu. Metýlfenídat (Rítalín®) var nýlega skrásett á Ítalíu og vitað er að notkunin í Frakklandi

og á Spáni er mjög takmörkuð.

Þrátt fyrir gagnsemi er deilt um réttmæti notkunar örvandi lyfja. Hætta á misnotkun lyfjanna og vöntun á líffræðilegum og lífeðlisfræðilegum prófum til að greina ADHD kynda þar undir. Auk þess hefur skortur á rannsóknum sem varða langtímaáhrif lyfjanna vakið deilur.

Í ljósi umræðu og vísbendinga um fjölþjóðlega aukningu á notkun örvandi lyfja er rannsókn þessi gerð. Engin heildstæð úttekt hefur áður verið gerð á umfangi og þróun notkunar metýlfenídats á Íslandi. Má að einhverju leyti rekja það til skorts á gögnum en nýr lyfjagagnagrunnur Landlæknisembættisins og tölfraeðigrunnur Tryggingastofnunar ríkisins um lyfjanotkun hafa opnað tækifæri til rannsóknar sem þessarar. Einnig er nákvæm skráning um sérstök heimildarkort fyrir metýlfenídat (gulu kortin) lögð til grundvallar í þessari rannsókn.

Markmið rannsóknarinnar er að lýsa þróun metýlfenídatnotkunar á Íslandi frá árinu 1989 til og með ársins 2006. Dreifing metýlfenídatnotkunar er greind með tilliti til verkunartíma lyfs, kyns, aldurs og búsetu sjúklinga. Einnig er skipting lyfjaávisana á metýlfenídat milli sérgreina lækna könnuð. Rætt er um þróun notkunar með tilliti nýrra lyfjaforma á markaði og breyttra reglna um ávísanir lækna á örvandi lyf.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin er lýsandi áhorfsrannsókn (descriptive observational study) sem byggir á gögnum úr lyfjagagnagrunni Landlæknisembættisins, tölfraeðigrunni Tryggingastofnunar ríkisins (TR) og eftirlitsgögnum Landlæknisembættisins um lyf undir sérstöku eftirliti. Rannsóknartímabilið nær frá 1. janúar 1989 til og með 31. desember 2006. Þýði rannsóknar eru íslensk börn á aldrinum 0-18 ára á rannsóknartímabili.

Gögn

Eftirlitsgögn Landlæknisembættisins vegna metýlfenídatnotkunar fela í sér fjölda útgefna heimildarkorta til einstaklinga frá upphafi árs 1989 til loka árs 2000. Samkvæmt ákvæðum auglýsinga, nr. 230/1976, 293/1978 og 84/1986, um takmarkanir á ávísun lækna á amfetamín og nokkur fleiri lyf sóttu lækna um sérstök heimildarkort til landlæknis fyrir einstaklinga sem þurftu á metýlfenídatmeðferð að halda. Með hliðsjón af að um gagnreynda lyfjameðferð var að ræða, var kortaútgáfu fyrir metýlfenídati hætt árið 2001 samkvæmt reglugerð nr. 233/2001.

Bæði lyfjagagnagrunnur Landlæknisembættis-

¹ DDD/1000 íbúar/dag

isins og tölfræðigrunnur TR geyma upplýsingar af öllum rafrænum lyfseðlum afgreiddum utan stofnana á Íslandi. Rafræn skrá lyfseðilsgagna nær aftur til 1. janúar 2003. Árið 2006 voru 98,6% allra afgreiddra lyfseðla utan stofnana rafræn, 94,9% árið 2005, 93,7% árið 2004 og 94,7% árið 2003.

Samkvæmt 3. gr. laga nr. 89/2003 um breytingu á lyfjalögum og læknalögum er tölfræðigrunnur TR ópersónugreinanlegur en persónutelj-anlegur. Gögn hans má geyma til óskilgreinds tíma. Lögin kveða á um að lyfjagagnagrunnur Landlæknisembættisins skuli vera persónugreinanlegur og geyma dulkóðuð persónuauðkenni sjúklinga og lækna að hámarki til þriggja ára.

Tölfræðigrunnur TR og lyfjagagnagrunnur Landlæknisembættisins hafa sameiginlega gagnalind og eru uppfærðir að minnsta kosti einu sinni í mánuði. Skráð gögn í lyfjagagnagrunni Landlæknisembættisins miðast við afgreiðsludag lyfja en eru gögn tölfræðigrunnis miðast við uppfærsludag bókhalds TR. Þetta getur valdið smávægilegum mun á gögnum grunnanna tveggja.

Skilgreiningar og breytur

Metýlfenídat er skilgreint í samræmi við ATC flokkunarkerfi Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) sem lyfjaflokkur N06BA04. Skráð sérlyf þessa lyfjaflokks á íslenskum markaði eru eins og segir í inngangi: Concerta®, Equazym®, Rítalín® og Rítalín Uno®.

Algengi metýlfenídatnotkunar (%) er skilgreint sem fjöldi einstaklinga á hverja 1000 íbúa sem innleysti eina eða fleiri lyfjaávisun á metýlfenídat tiltekið ár. Algengið er jafnframt greint með tilliti til verkunartíma lyfja (stuttverkandi, langverkandi áhrif), kyns, aldurs og búsetu sjúklinga. Algengi metýlfenídatnotkunar árána 1989 til 2000 miðast við fjölda einstaklinga ár hvert sem fékk útgefið heimildarkort á metýlfenídat.

Í gögnum árána 1989 til 2000 er aldur sjúklings samkvæmt aldursári við útgáfu heimildarkorts. Aldur sjúklings 2003 til 2006 miðast við aldur í árum daginn sem metýlfenídat er leyst út í fyrsta sinn tiltekið ár. Búseta sjúklings er samkvæmt lögheimili sjúklings í þjóðskrá á útgáfudegi heimildarkorts, eða daginn sem lyf voru leyst út, og er skipt niður eftir landshlutum; Austurland, höfuðborgarsvæðið, Norðurland eystra, Norðurland vestra, Suðurland, Suðurnes, Vestfirðir og Vesturland.

Í rannsókninni er læknum sem ávísuðu metýlfenídati á börn árið 2006 skipt í eftirfarandi sérgreinahópa; almennir lækna, barnalækna, barna- og unglingageðlækna, geðlækna, heilsugæslu-/heimilislækna, kandidategar, læknanemar

og aðrir lækna. Skiptingin er í samræmi við skráða aðalsérgrein lækna í tölfræðigrunni TR.

Aðferðir

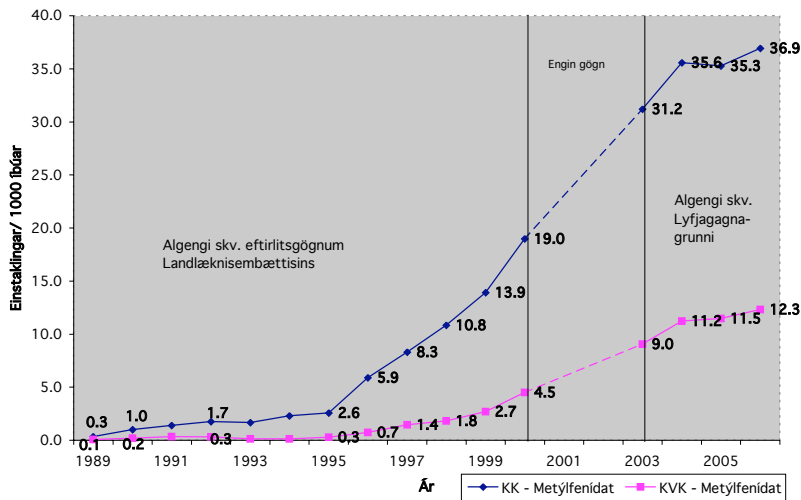
Metýlfenídatnotkun skipt eftir aldri og kyni frá árinu 1989 til ársins 2000 er reiknað út frá þeim fjölda sjúklinga sem fékk útgefið heimildarkort fyrir metýlfenídat ár hvert. Landlæknisembættið gaf út heimildarkort vegna metýlfenídatnotkunar sem giltu að hámarki til 12 mánaða fyrir börn. Athuga ber að þessi gögn eru ekki fullkomlega sambærileg gögnum úr tölfræðigrunni TR og lyfjagagnagrunni Landlæknisembættisins sem byggja á innleystum lyfjaávisunum fyrir metýlfenídat. Vert er að benda á að börn sem höfðu heimildarkort sem gildi fram á árið eftir útgáfu þess, án endurnýjunar, eru hugsanlega vantalin í algengistölum þess árs sem kortið rann út. Tilfelli þar sem metýlfenídat var ekki leyst út í kjölfar útgáfu heimildarkorts gætu leitt til ofmats á algengi notkunar árána 1989 til 2000. Gert er ráð fyrir að þessi tilfelli séu fá.

Engin gögn fengust um lyfjaávisanir á metýlfenídat árin 2001 og 2002. Niðurstöður um algengi þeirra ára vantar því í rannsóknina.

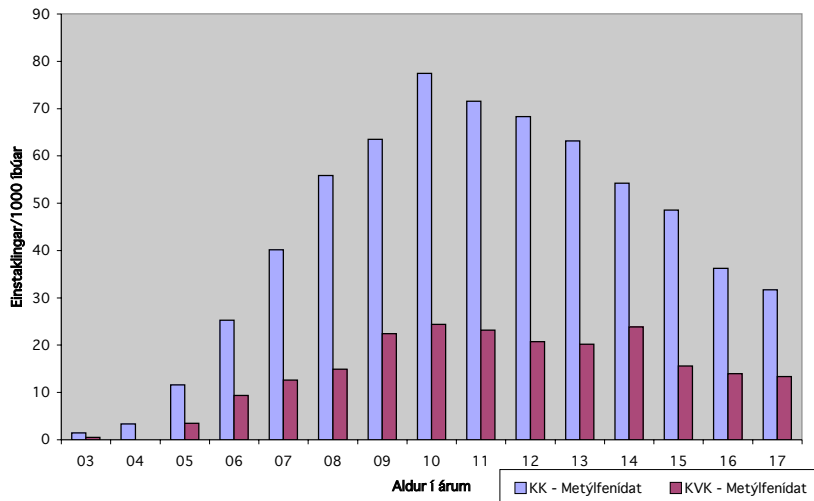
Aldurs- og kynskipt algengi metýlfenídatnotkunar árin 2003 til 2006 er reiknað út frá fjöldatölum í lyfjagagnagrunni Landlæknisembættisins. Kynjahlutfall algengis (stúlkur:drengir) og staðalfrávik er reiknað fyrir árin 2003 til 2006 og eftir aldursárum fyrir árið 2006. Einnig er notkun metýlfenídat greind eftir fjölda innleystra ávísana árið 2006. Fjöldi barna sem innleysti eina eða fleiri lyfjaávisun á metýlfenídat tiltekið ár er þá borinn saman við þann fjölda sem fékk þrjár eða fleiri lyfjaávisanir innleystar.

Meðalársalgengi metýlfenídatnotkunar skipt eftir landshlutum og kyni fyrir árin 2004 til 2006 er reiknað samkvæmt fjöldatölum lyfjagagnagrunns Landlæknisembættisins. Hlutfallsleg áhætta (relative risk) leiðrétt fyrir breytingu milli ára með Mantel-Haenszel aðferð, 95% öryggi, er notuð til að meta mun á notkun milli landsluta með höfuðborgarsvæðið sem samanburðarhóp. Ekki er unnt að leiðrétta fyrir mismunandi aldursdreifingu barna milli landshluta í rannsókninni. Upplýsingar úr tölfræðigrunni TR eru notaðar til að reikna algengi metýlfenídat eftir verkunartíma fyrir árin 2003 til 2006.

Excel töflureiknir er notaður til útreikninga og gerð grafa. Mannfjöldatölur notaðar til algengisútreikninga eftir kyni, aldri og landshluta eru fengnar hjá Hagstofu Íslands og miðast við miðársmannfjölda (1. júlí) ár hvert. Öll gögn voru dulkóðuð og ópersónugreinanleg áður en vinnsla



Mynd 1. Kynskipt algengi metýlfenídatnotkunar meðal barna (0-18) á Íslandi 1989-2006. Fjöldi notenda á hverja 1000 íbúa.



Mynd 2. Aldurs- og kynskipt algengi metýlfenídatnotkunar meðal barna (0-18) á Íslandi árið 2006. Fjöldi notenda á hverja 1000 íbúa.

þeirra hófst.

Vísindasiðanefnd veitti leyfi til rannsóknarinnar. Vinnsla persónuupplýsinga um lyfjanotkun var jafnframt tilkynnt Persónuvernd.

Niðurstöður

Algengi metýlfenídatnotkunar meðal barna (0-18 ára) á Íslandi hækkaði úr 0,2% árið 1989 í 25,1% árið 2006. Samsvarar þetta að árið 1989 hafi 15 börn á Íslandi notað metýlfenídat en 1974 börn árið 2006. Notkun miðast við þann fjölda barna utan sjúkrahúsa sem fékk leyst út metýlfenídat í eitt skipti eða oftar tiltekið ár.

Kynskipt algengi metýlfenídatnotkunar frá 1989 til 2006 er sýnt á mynd 1. Þar kemur fram að meðal drengja var algengið 0,3% árið 1989 en 36,9% árið 2006. Algengi metýlfenídatnotkunar stúlkna jókst úr 0,1% árið 1989 í 12,3% árið 2006.

Ljóst er að algengi metýlfenídatnotkunar var töluvert hærra hjá drengjum en stúlkum allt rannsóknartímabilið. Frá 2003 til 2006 var notkun metýlfenídatlyfja að jafnaði þrisvar sinnum algengari meðal drengja en stúlkna. Árið 2006 var kynjahlutfall algengis fremur jafnt fyrir hvert aldursár 5-18 ára barna, að meðaltali 2,99:1,00 með staðalfrávik 0,40. Mynd 2 sýnir kynjahlutfallið eftir aldri barns árið 2006.

Aldursdreift algengi metýlfenídatnotkunar má sjá á mynd 2. Árið 2006 var algengið hæst við 10 ára aldur meðal beggja kynja (drengir 77,4%, stúlkur 24,3%). Einnig kemur fram að til 10 ára aldrar hækkaði algengið eftir því sem börnin voru eldri. Við 11 ára aldur tók algengið hins vegar að lækka með hækkanandi aldri, þó hlutfallslega meira hjá drengjum en stúlkum. Árið 2006 fengu 31,7 af hverjum 1000 17 ára drengjum á Íslandi útleyst metýlfenídat en 13,3 af hverjum 1000 17 ára stúlkum.

Mynd 3 sýnir algengi metýlfenídatnotkunar eftir fjölda innleysta lyfjaávisana á metýlfenídat árið 2006. Algengið lækkar greinilega sé notkun miðuð við þrjár eða fleiri innleystar lyfjaávisanir á ári í stað einnar eða fleiri lyfjaávisana. Mynd 3 sýnir að hlutfallslegur munur á algengi eftir fjölda lyfjaávisana er háður bæði aldri og kyni. Árið 2006

Tafla 1. Meðalársalgengi metýlfenídatnotkunar 2004-2006 hjá börnum (0-18 ára) á Íslandi eftir búsetu og kyni. Fjöldi notenda á hver 1000 íbúabörn. Hlutfallsleg áhætta fyrir notkun milli landshluta þegar tekið er tillit til breytinga milli ára (með höfuðborgarsvæðið sem samanburðarhóp).

	Meðalársalgengi* 2004 – 2006					
	KK	RR	95% CI	KVK	RR	95% CI
Höfuðborgarsvæðið	38,37	1,00	(1,00-1,00)	12,14	1,00	(1,00-1,00)
Austurland	40,08	1,04	(0,91-1,20)	10,98	0,90	(0,68-1,19)
Norðurland eystra	29,60	0,77	(0,69-0,86)	10,55	0,87	(0,72-1,05)
Norðurland vestra	28,22	0,73	(0,60-0,90)	17,06	1,40	(1,08-1,82)
Suðurland	38,28	1,00	(0,90-1,11)	11,04	0,91	(0,74-1,12)
Suðurnes	44,80	1,17	(1,05-1,30)	14,62	1,20	(0,99-1,47)
Vestfirðir	23,44	0,61	(0,49-0,77)	8,06	0,66	(0,45-0,99)
Vesturland	36,42	0,94	(0,84-1,06)	13,55	1,12	(0,91-1,37)

* (Use per 1000 inhabitants), RR = hlutfallsleg áhætta, 95% CI = öryggisbil.

var algengið 57,2 % hjá 10 ára drengjum og 20,1% hjá 10 ára stúlkum þegar þrjár eða fleiri lyfjaávisanir eru notaðar sem viðmið fyrir metýlfenídatnotkun. Sama ár leystu 20,1 af hverjum 1000 17 ára drengjum og 6,4 af hverjum 1000 stúlkum út metýlfenídat þrisvar eða oftar.

Á mynd 4 má sjá algengi metýlfenídatnotkunar meðal barna á Íslandi árið 2006 greint eftir búsetu. Það ár var algengið hæst á Suðurnesjum meðal bæði drengja (48,9%) og stúlkna (17,8%) en lægst á Vestfjörðum meðal drengja (24,4%) og stúlkna (9,1%). Á höfuðborgarsvæðinu var algengið meðal drengja 37,6% en 12,3% meðal stúlkna. Í töflu I kemur fram hvar marktækur munur var á meðalársalgengi eftir landshlutum fyrir tímabilið 2004 til 2006. Meðal drengja á Suðurnesjum og stúlkna á Norðurlandi vestra var notkunin hins vegar marktækt meiri en á höfuðborgarsvæðinu á sama tímabili.

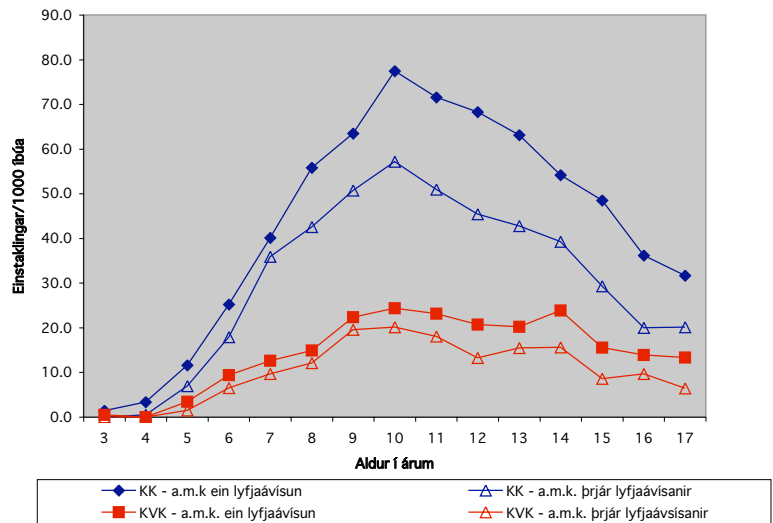
Í töflu II er sérlyfjum á íslenskum markaði sem innihalda metýlfenídat skipt upp eftir verkunartíma lyfjanna. Á árunum 1965 til 2002 var Rítalín® eitt á markaði í flokki lyfja sem innihéldu metýlfenídat. Síðan 2002 hafa langverkandi form metýlfenídat verið á íslenskum markaði. Á mynd 5 sést hvernig þróun algengis stuttverkandi og langverkandi lyfja var frá 2003 til 2006.

Á fjórum árum lækkaði algengi stuttverkandi lyfja meðal barna á Íslandi úr 18,7% í 6,8%. Samsvarar þetta því að 1466 börn hafi árið 2003 fengið útleyst stuttverkandi metýlfenídat einu sinni eða oftar, en 542 börn árið 2006. Lækkunin er aðallega vegna minni notkunar Rítalíns®, 1466 börn árið 2003, en 532 árið 2006. Frá 2003 til 2006 hækkaði algengi langverkandi metýlfenídatlyfja úr 14,4% í 24,6%.

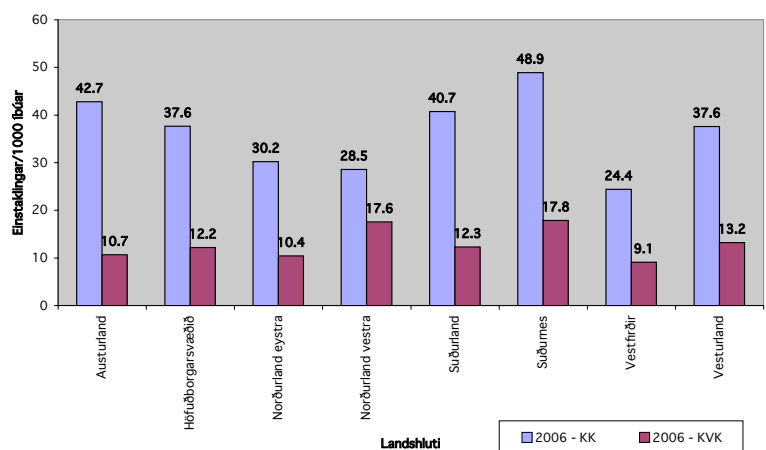
Árið 2006 var algengast að barnalæknar ávísuðu metýlfenídati á börn. Á töflu III má sjá skiptingu metýlfenídatnotkunar barna árið 2006 eftir sérgreinum lækna sem ávísuðu lyfjunum, bæði með tilliti til magns (DDD) og fjölda einstaklinga.

Umræða

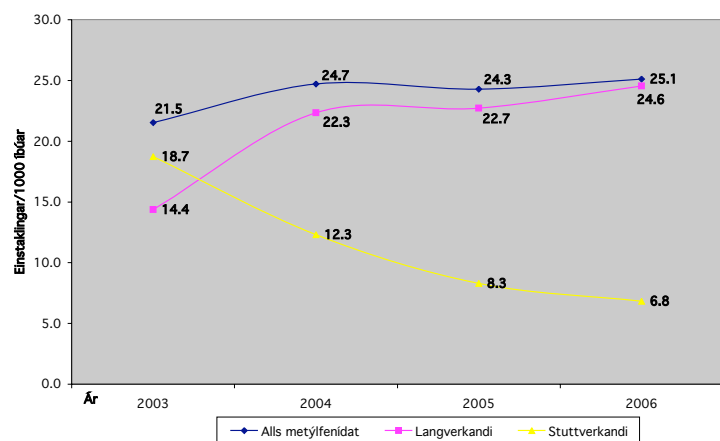
Niðurstöðurnar sýna fram á að notkun metýlfenídat meðal barna á Íslandi hefur aukist mikið á síðustu árum. Þó virðist sem ákveðnu jafnvægi hafi verið náð um árið 2004 og notkunin haldist nokkuð stöðug í kjölfarið. Margar orsakir liggja eflaust að baki aukningunni, meðal annars meiri þekking á eðli og þróun ADHD ásamt betra aðgengi að greiningu og lyfjunum sjálfum. Árið 2001 lagðist af sértækt opinbert eftirlit með ávísun metýlfenídat. Gagnreynd og árangursrík meðferð varð til þess að útgáfu sérstakra heimildarkorta fyrir metýlfenídat var hætt. Eftir breytinguna



Mynd 3. Kynskipt algengi metýlfenídatnotkunar eftir fjölda innleystra lyfjaávisana meðal barna (0-18 ára) á Íslandi árið 2006. Ferningslínur merkja eina eða fleiri lyfjaávisun, þríhyrndar línur merkja þrjár eða fleiri lyfjaávisanir á ári. Fjöldi notenda á hverja 1000 íbúa.



Mynd 4. Landshlutaskipt algengi metýlfenídatnotkunar meðal barna (0-18 ára) á Íslandi árið 2006. Fjöldi notenda á hverja 1000 íbúa.



Mynd 5. Algengi metýlfenídatnotkunar meðal barna (0-18 ára) á Íslandi 2003-2006, skipt eftir verkunartíma lyfs. Fjöldi notenda á hverja 1000 íbúa.

héldust lyfin enn sem áður eftirritunarskyld í samræmi við reglugerð nr. 233/2001 um ávana- og fíkniefni og önnur eftirlitsskyld efni. TR tekur ekki

Tafla II. Lyf sem innihalda metýlfenídat og voru á íslenskum markaði árið 2006.

Metýlfenídat (NO6BA04)		
	Lyfjaheiti	Markaðsleyfi á Íslandi
Stuttverkandi lyf (skemur en fimm klst.)	Equazym® Ritalín®	26.1. 2004 30.12.1965
Langverkandi lyf (fimm klst. eða lengur)	Concerta®. Ritalín Uno®	26.9. 2002 16.10. 2002

Tafla III. Læknar sem ávísuðu metýlfenídati á börn (0-18 ára) á Íslandi árið 2006. Fjöldi útleystra dagskammta (DDD) og fjöldi ávísana eftir sérgreinum lækna.

	Fjöldi dagskammta (% DDD)	Fjöldi ávísana (%)
Barnalæknar	252.461 (43%)	3764 (41%)
Heilsugæslu-/heimilislæknar	132.610 (22%)	2269 (25%)
Barna- og unglingsgeðlæknar	99.230 (17%)	1524 (16%)
Almennir læknar	36.004 (6%)	564 (6%)
Læknanemar	22.152 (4%)	336 (4%)
Kandídatar	20.967 (4%)	286 (3%)
Geðlæknar	10.096 (2%)	358 (4%)
Aðrir læknar	20.312 (3%)	149 (2%)
Samtals	593.832 (100%)	9250 (100%)

þátt í greiðslu metýlfenídats nema að fyrir liggja ADHD greining frá barna- og unglingsgeðlækni, barnalækni með sérþekkingu á þroskaröskun barna og unglings, eða barnataugalækni (15).

Koma nýrra langverkandi forma metýlfenídats á markað um og eftir árið 2002 hefur án efa einnig haft áhrif á þróun notkunar. Niðurstöður rannsóknarinnar sýna að á síðastliðnum árum hefur notkun langverkandi lyfjaforms fyrir börn á Íslandi aukist verulega á kostnað notkunar Ritalíns® sem er stuttverkandi lyfjaform (mynd 5). Frá 2003 til 2006 jókst notkun langverkandi metýlfenídatlyfja úr 14,4% í 24,6%. Þessi þróun er í samræmi við það sem hefur verið að gerast í öðrum löndum (9, 12, 13, 16). Langverkandi lyf hafa ýmsa kosti umfram eldra lyfjaformið. Þau þarf ekki að taka inn nema einu sinni á dag og því er lyfjagjöf á skólatíma óþörf. Einnig er mun erfiðara að misnota þau þar sem um forðalyf er að ræða og fíklar sækja síður í þau. Nýrri lyfin eru hins vegar mun dýrari en eldra stuttverkandi lyfjaformið.

Í evrópsku meðferðarleiðbeiningunum um meðferð ADHD er ráðlagt að hefja lyfjameðferð með stuttverkandi metýlfenídati (17). Þess er þó getið að enda þótt barn svari slíkri meðferð geti verið ástæða að skipta yfir í langverkandi lyf. Metýlfenídat er þá ráðlagt sem fyrsti kostur en atomoxetín, sem einnig er langverkandi lyfjaform, svari barn ekki metýlfenídatmeðferð eða hljóti af henni aukaverkanir. Atomoxetín kemur einnig til greina sem fyrsta val hjá einstaklingum með virkan fíknisjúkdóm, kvíða- eða kippiröskun. Að teknu tilliti til einkenna og aukaverkana er það

ætið klínískt mat læknis hvaða lyf ber að reyna fyrst.

Í rannsókninni kemur fram að notkun örvandi lyfja meðal íslenskra barna eykst eftir að skólaganga hefst og er mest milli níu og 12 ára aldurs (mynd 2). Lyfin eru sjaldnar notuð meðal leikskólubarna og við unglingsaldur dregur úr notkun. Þessi aldursdreifing er í samræmi við niðurstöður annarra landa (16). Í rannsókn á meðferðarúrræðum við ADHD barna hér á landi hefur komið fram að algengast er að lyfjameðferð hefjist við byrjun skólagöngu (18).

Rannsóknin leiðir í ljós að notkun metýlfenídats er mun algengari meðal drengja en stúlkna á Íslandi (mynd 1 og 2). Líkt og aldursdreifingin er kynjahlutfallið er í samræmi við notkunarmynstur lyfjanna í öðrum löndum (5, 16). Birtingarmynd einkenna ADHD hjá drengjum og stúlkum er oft ólík (5, 19, 20), en ekki er vitað hvort það skýri kynjamun varðandi meðferð. Í almennu þýði hefur verið sýnt fram á að drengir séu tvisvar til fjórum sinnum líklegri en stúlkur til að greinast með ADHD (1, 2, 5, 21, 22). Kemur það heim og saman við niðurstöður á kynjahlutföllum í þessari rannsókn.

Athyglisvert er að notkun metýlfenídats meðal barna er mismunandi eftir landssvæðum á Íslandi. Notkun á árunum 2004 til 2006 hjá drengjum var mest Suðurnesjum en minnst á Vestfjörðum. Hjá stúlkum var hún mest á Norðurlandi vestra en minnst á Vestfjörðum á sama tímabili. Erfitt er að segja fyrir um orsakir þessa en líklegt er að aðgengi að greiningu og meðferð hafi þar áhrif. Rétt er þó að taka fram að ekki var leiðrétt fyrir aldursdreifingu barna eftir landssvæðum í útreikningum. Rannsóknir hafa endurtekið sýnt mismundi notkun milli landshluta til dæmis í Bandaríkjunum (23). Athygli vekur mikil notkun meðal barna á Suðurnesjum en þar hefur á undanförunum árum verið lögð sérstök áhersla á forvarnir og meðferð ADHD.

Ef algengi metýlfenídatnotkunar meðal barna á Íslandi er borið saman við algengi meðal annarra þjóða virðumst við einkum finna hliðstæðu hjá Bandaríkjamönnum. Notkunin er meiri en hjá öðrum Norðurlandþjóðum. Í Bandaríkjunum hefur dregið verulega úr aukningu lyfjanotkunar en flest bendir til að hún aukist nú hratt í löndum Norður-Evrópu (9, 12, 13, 14). Ekki er vitað um ástæður þess að ávísanamyntur lækna hér á landi svipi heldur til Bandaríkjanna en Evrópu. Ein möguleg skýring er að íslenskir læknar séu fljótir að taka við nýjungum í faginu. Notkun örvandi lyfja við ADHD á sér mun lengri sögu í Bandaríkjunum en í Evrópu þar sem aðgengi og eftirlit með lyfjunum hefur víða verið með öðrum hætti.

Í ljósi mikillar notkunar metýlfenídats á Íslandi samborið við mörg lönd Norður-Evrópu má velta því upp hvort um ofnotkun sé að ræða. Ef eingöngu er miðað við tíðni ADHD er ljóst að ekki er um slíkt að ræða. Þess má geta að í skýrslu sem Dr. Anders Milton og félagar skiluðu íslenskum heilbrigðisyfirvöldum haustið 2006 töldu þeir sig ekki geta dregið ályktun að um ofnotkun lyfja fyrir börn með ADHD væri að ræða á Íslandi (24). Algengi ADHD hefur verið áætlað um 5-10% meðal barna í almennu þýði (1-4). Mikilvægt er að undirstrika að lyfjameðferð er ekki nauðsynleg öllum börnum með ADHD. Niðurstöður þessarar rannsóknar sýna að heildaralgengi metýlfenídatnotkunar meðal íslenskra barna var á bilinu 2,2-2,5% á árunum 2003 til 2006.

Í evrópsku leiðbeiningunum er áhersla lögð á samþætta meðferðaráætlun sem tekur til alls umhverfis barnsins (17). Jafnframt er fræðsla fyrir foreldra og kennara talin mjög mikilvæg. Athyglisverðar niðurstöður komu fram í stórri rannsókn í Bandaríkjunum, svokallaðari MTA rannsókn, þar sem markmiðið var að bera saman áhrif ólíkra meðferðarúrræða (25). Í ljós kom að markviss lyfjameðferð hafði mun meiri áhrif hvað kjarnaeinkenni ADHD varðar samborið við aðra meðferð. Með tilliti til annarra einkenna barnanna, svo sem tilfinninga- og hegðunarerfiðleika, félagsfærni, tengsla við foreldra og frammistöðu í skóla, var árangur samþættrar meðferðar marktækt árangursríkari. Þetta styður hlutverk atferlismeðferðar hjá börnum sem hafa fylgiraskanir ADHD (26). Rannsóknarniðurstöður hafa einnig sýnt að árangur meðferðar helst lengur hjá börnum sem hljóta samþætta meðferð (27).

Í rannsókninni kemur fram að hluti barna sem fékk ávísað metýlfenídat árið 2006 leysti einungis út eina lyfjaávísun (mynd 3). Því er ljóst að meðferðin hentar ekki öllum börnum. Þetta er í samræmi við fyrri niðurstöður sem sýna að metýlfenídat hefur ekki tilætluð áhrif hjá allt að 30% barna með ADHD (28, 29, 30).

Þrátt fyrir að rannsóknir hafi endurtekið sýnt fram á áhrifamátt örvandi lyfja er þjóðfélags-umræða um ávanahættu áberandi. Skyldileiki við fíkniefnin amfetamín og kókaín, hefur eflaust mikil áhrif, ásamt vanþekkingu á eðli og líf-fræðilegum orsakabáttum ADHD. Hins vegar eru lyfjaáhrif metýlfenídats og þessara fíkniefna ólík (31). Fáar langtímarannsóknir hafa verið gerðar á tengslum örvandi lyfjameðferðar og fíkniefnavanda síðar á ævinni (8). Niðurstöður benda þó til að börn og unglingar með ADHD sem hafa verið meðhöndluð með örvandi lyfjum eigi síður hættu á að ánetjast fíkniefnum á lífsleiðinni en ómeðhöndluð börn. Wilens og félagar komust

að því með samantekt sex langtímarannsókna (meta-analysis) að börn sem fengu örvandi lyfjameðferð við ADHD væru tvisvar sinnum ólíklegri til að lenda síðar í fíkniefnavanda en þau börn sem enga lyfjameðferð fengju (32).

Mælt er með að eingöngu barnageðlæknar eða barnalæknar með sérþekkingu á þroska-röskunum barna hefji lyfjameðferð en síðar sé höfð samvinna með heilsugæslu- eða heimilislæknum. Þótt rannsóknin sýni ekki afgerandi fram á hvar lyfjameðferð barna hefjist hverju sinni benda niðurstöður til að þessum tilmælum sé fylgt. Árið 2006 var algengast að barnalæknar ávísuðu metýlfenídati til barna en síðan heimilislæknar og barna- og unglingageðlæknar.

Takmarkanir rannsóknarinnar eru nokkrar. Í fyrsta lagi eru gögnin fyrir árin árið 2001 og eftir árið 2002 ekki að fullu sambærileg. Ber að hafa þetta í huga þegar þróun algengis frá 1989 til 2006 er skoðað. Í öðru lagi liggja engin gögn fyrir varðandi notkun árin 2001 og 2002. Í þriðja lagi skal bent á að fyrir 1. janúar 2006 voru ekki allir skömmtunarylfseðlar fyrir metýlfenídat taldir í lyfjagrunnunum tveimur. Vegna þessa er líklegt að börn, sem fengu metýlfenídat með skömmtun árin 2003, 2004 og 2005, séu að einhverju leyti vantalin. Vænta má að sú hækkun sem varð á algengi milli árana 2005 og 2006 stafi að hluta til af þessari vantalingu. Áður hefur verið bent á að rannsóknin tekur einungis til lyfjanotkunar barna utan sjúkrastofnana. Fá börn á Íslandi fá lyfjameðferð við ADHD innan sjúkrastofnana og því ættu niðurstöðurnar að lýsa vel heildarnotkun metýlfenídats meðal íslenskra barna. Í fimmta lagi skal minnt á að rannsóknin veitir engar upplýsingar um hvort útleyst lyf hafi í raun verið tekin inn. Reynt var að komast nær langtímanotkun lyfjanna með því að skoða hversu algengt væri að lyf hefðu verið leyst út oftast en einu sinni á ári. Loks má vera ljóst að rannsókn sem þessi verður aldrei betri en skráning ganganna sem liggja til grundvallar. Höfundar hafa enga ástæðu til að ætla að illa hafi verið staðið að skráningu gagna um heimildarkort eða lyfseðla á metýlfenídat á árunum 1989 til 2006. Einn helsti styrkur rannsóknarinnar felst í notkun þýðisgagna sem ná yfir lyfjanotkun heillar þjóðar.

Ályktun

Notkun metýlfenídats meðal íslenskra barna jókst töluvert frá upphafi rannsóknartímabils 1989 fram til ársins 2004 þegar ákveðnu jafnvægi virðist hafa verið náð í notkun. Líkt og víða hefur notkun langverkandi lyfja aukist á

kostnað stuttverkandi lyfjaforms. Samanborið við Evrópulönd er notkun metýlfenídats á Íslandi mikil. Aldursdreifing og kynhlutfall lyfjanotkunar er svipað og víðast annars staðar og kemur einnig heim og saman við dreifingu ADHD hjá börnum. Miðað við tíðnitölur ADHD er ekki hægt að álykta að um ofnotkun lyfjanna sé að ræða hér á landi. Hins vegar er nauðsynlegt að vandlega sé staðið að greiningu ADHD hjá börnum og að önnur meðferðar- og stuðningsúræði séu reynd fyrir og samhliða lyfjagjöf. Mikilvægt er að stuðla að skynsamlegri lyfjanotkun og að þeir hljóti viðeigandi meðferð sem á þurfa að halda.

Höfundar leggja til frekari að gerður verði frekari samanburður á geðlyfjanotkun og meðferðarúræðum barna milli landa í framtíðinni. Einnig er þarft að kanna algengi og dreifingu lyfjanotkunar við ADHD hjá fullorðnum á Íslandi. Loks hlýtur það að teljast verðugt verkefni að kostnaðargreina meðferðarúræði ADHD, til dæmis hvort aukin notkun dýrari lyfjaforma sé þjóðhagslega hagkvæm.

Pakkir

Pakkir fá Hrefna Þorbjarnardóttir, ritari og Kristinn Jónsson, kerfisfræðingur.

Heimildir

- Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 837-44.
- Cuffe SP, Moore CG, McKeown RE. Prevalence and correlates of ADHD symptoms in the national health interview survey. *J Atten Disord* 2005; 9: 392-401.
- Woodruff TJ, Axelrad DA, Kyle AD, Nweke O, Miller GG, Hurley BJ. *Pediatrics*. Trends in environmentally related childhood illnesses 2004; 113:1133-40.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003; 2: 104-13.
- Barkley RA. Primary Symptoms, Diagnostic Criteria, Prevalence, and Gender Differences. In: Barkley RA, ed. *Attention Deficit/Hyperactivity disorder. A handbook for diagnosis and treatment*. Third edition. New York: Guilford 2005: 76-121.
- Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937; 94: 577-85.
- Barkley RA. History. In: Barkley RA, ed. *Attention Deficit/Hyperactivity disorder. A handbook for diagnosis and treatment*. Third edition. New York: Guilford 2005: 3-52.
- Connor DF. Stimulants. In: Barkley RA, ed. *Attention Deficit/Hyperactivity disorder. A handbook for diagnosis and treatment*. Third edition. New York: Guilford 2005: 608-47.
- Scheffler RM, Hinshaw SP, Modrek S, Levine P. The global market for ADHD medications. *Health Aff (Millwood)* 2007; 26: 450-57.
- Olfson M, Marcus SC, Weissman MM, Jensen P. National Trends in the Use of Psychotropic Medications by Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 514-21.
- Zuvekas SH, Vitiello B, Norquist GS. Recent Trends in Stimulant Medication Use Among U.S. Children. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 579-85.
- National Institute for Health and Clinical Excellence, National Health Service. NICE implementation uptake report: attention deficit hyperactivity disorder, 16.04.2007: www.nice.org.uk
- The Norwegian Institute of Public Health. Over 11 000 barn og unge behandles med ADHD-medisiner. Reseptbasert legemiddelregister, Grossistbasert legemiddelstatistikk. 13.02.2006, 01.03.2007: www.fhi.no
- The Danish Medicines Agency. Lægemiddelstatistikregisteret: www.medstat.dk
- Lyfjaféild TR - lyfjaskirteini vinnureglur. Metýlfenidat. 1. júní 2007 www.tr.is
- Castle L, Aubert RE, Verbrugge RR, Khalid M, Epstein RS. Trends in medication treatment for ADHD. *J Atten Disord* 2007; 10: 335-42.
- Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders: A systematic review and European treatment guidelines. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 476-95.
- Baldursson G, Magnusson P, Guðmundsson ÓÓ. Greiningar og meðferðarúræði 102 barna og unglunga sem komu til barna- og unglíngageðdeildar Landspítalans vegna óvirknieinkenna frá 1. júní 1998 til 31. maí 1999. *Læknablaðið* 2000; 86: 337-42.
- Faraone SV, Biederman J, Weber W, Russell RL. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:185-93.
- Jónsdóttir S. ADHD and its relationship to comorbidity and gender. Doktorsritgerð varin við læknadeild Ríkisuniversiteit Groningen, Hollandi 27. september 2006.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence Of Gender On Attention Deficit Hyperactivity Disorder In Children Referred To A Psychiatric Clinic. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 36-42.
- American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000; 105: 1158-70.
- Cox ER, Motheral BR, Henderson RR, Mager D. Geographic variation in the prevalence of stimulant medication use among children 5 to 14 years old: results from a commercially insured US sample. *Pediatrics* 2003; 111: 237-43.
- Milton A, Eberhard D. Child and adolescent psychiatry in Iceland: Report from a brief study tour. September 2006.
- MTA Cooperative group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal treatment study of children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1097-9.
- Conners CK, Epstein JN, March JS, Angold, A, Wells K C, Klaric J, et al. Multimodal treatment of ADHD in the MTA: An alternative outcome analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 159-67.
- MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004; 113: 754-61.
- Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990; 86: 184-92.
- Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H. Stimulant medications. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 503-12.
- Santosh PJ, Taylor E. Stimulant drugs. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9: 127-43.
- Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley JS. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 456-63.
- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene, S. Does stimulant therapy of attention deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003; 111:179-85.