

Kartläggning av melatoninanvändning hos barn och ungdomar

Rapport från Läkemedelsverket

Dnr: 1.1.2-2019-015448

Datum: 2019-02-20

Förord

Denna rapport ingår i Läkemedelsverkets regeringsuppdrag ”att öka kunskapen om barns läkemedel och verka för effektivare och säkrare läkemedelsanvändning till barn, såväl flickor som pojkar”.

Kunskapen om nytta och risk vid behandling av barn och ungdomar är fortfarande otillräcklig för många läkemedel. Systematisk uppföljning av läkemedels effekt och säkerhet i klinisk användning är särskilt viktig inom områden där vetenskaplig evidens ännu saknas eller befintliga kliniska studier är otillräckliga, till exempel vid användning till barn utanför den godkända indikationen (off-label¹).

Läkemedelsbehandling av barn och ungdomar med psykisk ohälsa, till exempel beteendestörningar, depression, sömnproblem eller ångest, är ett område där behovet av ökad kunskap och systematisk uppföljning av läkemedelsanvändning är stort. Under senare år har förskrivning av läkemedel för behandling av olika psykiatriska besvär eller psykisk sjukdom påtagligt ökat bland barn och ungdomar. Att kartlägga barns och ungdomars läkemedelsanvändning är ett sätt att öka kunskapen om vilka barn som behandlas och med vilket läkemedel. Detta kan i sin tur ge hälso- och sjukvården möjligheter att verka för en så ändamålsenlig läkemedelsanvändning som möjligt.

Denna rapport fokuserar på barns och ungdomars användning av melatonin men ger även en övergripande bild av användning av läkemedel för sömnproblem. I rapporten presenteras bland annat uppgifter om vilka barn som behandlas med melatonin, hur länge de behandlas och vem som behandlar. I slutsatsen tas några områden upp som kan behöva uppmärksammas eller utredas vidare.

Rapporten riktar sig främst till kliniskt verksamma inom barn- och ungdomspsykiatri, barnmedicin och andra berörda myndigheter eller organisationer för att ge ökad kunskap om barns användning av melatonin.

Arbetet och rapporten har projektletts av Läkemedelsverket och genomförts i samråd med Socialstyrelsen.

¹ Avsiktlig användning av läkemedel för medicinska ändamål som innebär ett avsteg från användning enligt den godkända produktinformationen

Sammanfattning

Tidigare publicerade rapporter visar på att psykisk ohälsa ökar bland barn och ungdomar, både diagnoser för olika neuropsykiatriska tillstånd, såsom depression, ångest och adhd, samt psykiska besvär som sömnproblem. Barn behöver sömn för att må bra och utvecklas. I första hand ska barns sömnproblem behandlas icke-farmakologiskt. De flesta läkemedel som kan användas vid sömnproblem är inte godkända för barn och kunskapen om risker vid behandling av barn, framför allt under en längre tid, är otillräcklig. Det finns behov av systematisk uppföljning av läkemedelsbehandling för sömnproblem av barn och ungdomar.

Syftet med rapporten är att kartlägga användningen av melatonin samt att ge en översiktlig beskrivning av andra läkemedel som kan användas för sömnproblem hos barn och ungdomar i Sverige. På så sätt bidrar myndigheterna till att lyfta områden som kan behöva uppmärksammas eller utredas vidare. I rapporten beskrivs karakteristika för barn och ungdomar som behandlas med melatonin, forskrivarens verksamhetstillhörighet, underliggande psykiatriska diagnoser och behandlingstidens längd. Resultatet presenteras uppdelat i kön och åldersgrupper.

- Under 2017 expedierades minst ett recept på melatonin för 15 447 flickor respektive 20 765 pojkar 0–17 år, vilket är mer än en 15-faldig ökning för flickor sedan 2006 och en 20-faldig ökning för pojkar.
- Flickor 13–17 år och pojkar 10–17 år stod för den största ökningen bland expedierade melatoninrecept mellan åren 2006-2017.
- Antalet nya användare av melatonin var högst bland flickor 13–17 år, men ökade för såväl flickor som pojkar i alla åldersgrupper mellan åren 2006-2017.
- Under 2015 observerades en sexfaldig skillnad i andel barn som hämtat ut recept på melatonin mellan olika län med högst andel i Stockholm, Uppland och Sörmland, och lägst i Norrbotten, Västerbotten och Jämtland.
- Majoriteten av recepten förskrevs av läkare verksamma inom barn- och ungdomspsykiatri, barnmedicin och barnneurologi/habilitering.
- Omkring 50 % av barn och ungdomar med expedierade melatoninrecept hade minst en psykiatrisk diagnos. Den vanligaste diagnosen var adhd följt av olika autismspektrumtillstånd, depression, ångestsyndrom och sömnlöshet.
- Omkring 80 % av alla barn och ungdomar som behandlas med melatonin hade samtidigt behandling med ett eller flera andra psykofarmaka.
- 42 % flickor, respektive 65 % pojkar samförskrevs läkemedel för adhd.
- Omkring 24 % av flickor och pojkar hade minst tre expedierade recept på melatonin 2011, två år efter insatt behandling.
- Omkring 16 % av flickor och pojkar 5–9 år hade minst tre expedierade recept på melatonin 2017, åtta år efter insatt behandling.

Den observerade ökningen av melatoninanvändning hos både flickor och pojkar i alla åldrar, ofta i samförskrivning med andra psykiatriska läkemedel, kan behöva uppmärksammas inom barn- och ungdomspsykiatri och barnmedicin. Detta för att verka för bättre möjligheter till att systematiskt följa upp läkemedelsbehandlingen hos barn och ungdomar och därmed öka kunskapen om nytta och risker vid användning av melatonin och andra psykofarmaka. Men också för att, utifrån ökad kunskap, sträva efter en så ändamålsenlig behandling som möjligt

där icke-farmakologisk behandling är ett förstahandsval, så att läkemedelsbehandling sätts in där den verkligen gör nytta. Den ökande trenden av melatoninförskrivning har även påvisats i våra grannländer Norge och Danmark. Denna kartläggning kan inte svara på frågan om en icke-farmakologisk behandling har föregått den farmakologiska behandlingen.

Med tanke på den ökade användningen av melatonin och även med längre behandlingstider till barn och ungdomar före, under och efter puberteten behövs mer kunskap om långtidseffekter av användning av melatonin.

Under 2018 godkändes ett läkemedel innehållande melatonin med indikation sömnproblem hos barn med autismspektrumstörning eller Smith-Magenis syndrom. En majoritet av barnen som behandlas med melatonin gör det dock för andra indikationer. Ett nytt läkemedel på marknaden skulle kunna bidra till att ytterligare förstärka den ökande användningen av melatonin.

Den samlande bedömningen är att det ur ett folkhälsoperspektiv är viktigt att fortsätta följa den ökande förskrivningen av olika läkemedel för behandling av både psykiska besvär som sömnproblem men också psykisk sjukdom hos barn och ungdomar. Förutom att följa förskrivningen är det intressant i en fortsättning att till exempel genomföra journalgranskning i samverkan med sjukvården. Det skulle kunna ge fördjupad kunskap om bland annat de barn som behandlas en längre tid och insatt behandling i relation till icke farmakologisk behandling.

Innehållsförteckning

Förord	2
Sammanfattning.....	3
1. Uppdraget.....	6
2. Avgränsning	6
3. Samråd	6
4. Barn med sömnproblem.....	6
5. Genomförande	8
5.1. Studerade läkemedel	9
5.2. Definition läkemedelsanvändning	10
5.3. Doseringsinformation.....	10
5.4. Bakomliggande sjukdom eller hälsotillstånd.....	10
6. Läkemedel till barn med sömnproblem.....	10
6.1. Andel barn som behandlas med melatonin per åldersgrupp	12
6.2. Andel barn som är nya användare av melatonin.....	13
6.3. Regionala skillnader i förskrivning av melatonin.....	15
6.4. Förskrivare	15
6.5. Typ av läkemedel och dosering.....	15
6.6. Bakomliggande sjukdomar och hälsoproblem	16
6.7. Barn med funktionsnedsättning och insatser enligt LSS	16
6.8. Samförskrivning med andra psykofarmaka	17
6.9. Antal år som barn behandlas med melatonin	18
6.10. Biverkningsrapportering.....	20
7. Slutsats.....	21
8. Referenser	22

1. Uppdraget

Läkemedelsverket har ett regeringsuppdrag som innebär att verka för en ”*ökad kunskap om barns läkemedel och verka för effektivare och säkrare läkemedelsanvändning till barn, såväl flickor som pojkar*”. Ett sätt att öka kunskapen är att identifiera och lyfta behov av, genomföra och/eller bidra till olika uppföljningar av barns läkemedelsanvändning inom angelägna områden. Ett angeläget område är användningen av sömnläkemedel till barn som har ökat under senare år.

2. Avgränsning

Läkemedel som används för narkolepsi eller andningsorsakade sömnproblem ingår inte i denna kartläggning.

3. Samråd

Projektet har genomförts i samråd med Socialstyrelsen.

4. Barn med sömnproblem

Många godkända läkemedel är framtagna utifrån kliniska studier på vuxna, vilket medför att kunskapen om effekt och säkerhet vid behandling av barn ibland är otillräcklig. Det finns behov av systematisk uppföljning av läkemedelsbehandling av barn och ungdomar med avseende på användning av läkemedel för sömnproblem.

4.1. Ökad psykisk ohälsa

Sedan 1980-talet har svenska ungdomar i ökad frekvens rapporterat symtom som oro, nedstämdhet, sömnproblem och värk, mest tydligt hos flickor (1). I en nationell publicerad enkätstudie från Folkhälsomyndigheten till skolungdomar 11-15 år angav mer än hälften att de har svårt att somna (2). Vid självrapporterad oro, ångslan och ångest i tonåren finns samtidiga sömnproblem hos cirka hälften av både flickor och pojkar. Andelen barn och unga med minst ett vårdtillfälle inom slutenvård eller specialiserad öppenvård för någon psykiatrisk diagnos eller minst ett uttag av psykofarmaka har ökat i Sverige under åren 2006–2016 (1). Under 2006 hämtade 0,3 % av flickor 10–17 år ut recept på läkemedel för ADHD jämfört med 2,6 % under 2017 (3, 4). Motsvarande siffra för pojkar var för 2006 1,3 % jämfört med 5,6 % för 2017. Många barn med ADHD har även sömnproblem som behöver behandlas.

4.2. Sömnproblem

Barn behöver sömn för att må bra och utvecklas. Det genomsnittliga sömnbehovet varierar bland barn och ungdomar i olika åldrar (5). Sömnbrist kan inverka negativt på kroppslig hälsa och kognitiva funktioner, men också påverka sinnesstämningen och ge bristande impulskontroll. Sömnproblem kan bero på psykologiska, somatiska eller sociala faktorer (6). Det finns olika typer av sömnproblem som barn och ungdomar kan drabbas av, till exempel insomni, parasomni, sömnapné och restless legs syndrome. Insomni är vanligast och innefattar insomningssvårigheter, nattliga uppvaknanden, för tidigt uppvaknande eller dålig sömnkvalitet utan att annan bakomliggande primär sömnstörning kan identifieras (6). För att

diagnostisera sömnproblem som insomni krävs att sömnlösheten är långvarig och att den påverkar funktion och livskvalitet under dagtid.

4.3. Behandling av sömnproblem

I första hand ska barn och ungdomar med sömnproblem ges icke-farmakologisk behandling och när detta inte är tillräckligt kan kortvarig behandling med läkemedel övervägas (5). Den icke-farmakologiska behandlingen består i huvudsak av insatser för bättre sömnhygien. Detta omfattar till exempel att undvika elektronik i sovrum, tunga måltider, kraftig motion och koffein samt minska kognitiv och känslomässig stimulans före sänggående. Men även att införa rutiner för sänggåendet som är avkopplande, använda sängen bara för sömn och gå och lägga sig när man är trött. Läkemedel är ett andrahandsval där de flesta godkända läkemedel för behandling av sömnproblem saknar eller har otillräcklig dokumentation avseende effekt, säkerhet och dosering vid behandling av barn och ungdomar. Representanter för barn- och ungdomspsykiatri har lyft behovet av samlad kunskap om behandling av sömnproblem hos barn och ungdomar och uppföljning av användningen (7).

4.4. Melatonin

Melatonin är det sömnläkemedel som förskrivs mest till barn och ungdomar i Norden (5, 8-11). Melatonin (5-metoxi-N-acetyltryptamin) är ett kroppseget hormon, som produceras främst i tallkottkörteln från aminosyran tryptofan via serotonin men som också finns i mag-tarmkanalen, näthinnan och immunsystemet (12). Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd, men det har visats att hypothalamus är av betydelse för reglering av sömn och vakenhet. Insöndringen av melatonin hämmas av ljus och stimuleras av mörker. De högsta koncentrationerna av melatonin ses oftast mellan klockan två och fyra på morgonen för att därefter avta och ligga på låga nivåer under den ljusa delen av dygnet.

I Sverige fanns det före 2018 inga godkända läkemedel innehållande melatonin för barn och ungdomar. Användningen har skett genom off-label-förskrivning av godkänt läkemedel i depåberedning för vuxna eller genom förskrivning av direktverkande melatonin som extempore eller via licens. Det finns publicerade vetenskapliga studier på melatonins effekter vid sömnproblem hos i övrigt friska barn, hos barn med ADHD och hos barn med funktionsnedsättning och klinisk kunskap om användning av melatonin off-label till barn och ungdomar (13, 14). De flesta studierna är genomförda på direktverkande melatonin för insomni hos barn och ungdomar. Systematiska översikter saknas eller visar osäker effekt för flera behandlingsorsaker. I september 2018 godkändes ett nytt melatoninläkemedel, Slenyto, en depåberedning, för korttidsbehandling hos barn 2–17 år med sömnproblem och samtidig autismspektrumstörning eller Smith-Magenis syndrom. Detta läkemedel ingår inte i aktuell rapport. Före 2018 var alimemazin det enda godkända läkemedlet för behandling av sömnrubbingar hos barn och ungdomar. Även hydroxizin och prometazin har använts off-label för olika sömnrelaterade besvär. Med anledning av den kliniskt observerade akuta effekt- och säkerhetsprofilen för dessa läkemedel, till exempel risken för extrapyramidala biverkningar, rekommenderar kliniska experter att de endast ges till barn i undantagsfall. Utifrån detta ansåg experterna att kortvarig behandling med melatonin kan utgöra ett behandlingsalternativ för sömnproblem när icke-farmakologiska alternativ provats utan tillräcklig effekt, framför allt till barn och ungdomar med neuropsykiatriska diagnoser såsom ADHD eller autismspektrumtillstånd (5, 15).

Det finns ett fåtal studier som undersökt receptförskrivning av melatonin (8-11, 16) men som inte omfattar exempelvis behandlingstidens längd, bakomliggande sjukdom eller typ av förskrivare. Vid korttidsanvändning av melatonin hos barn finns få, icke allvarliga biverkningar såsom yrsel, huvudvärk, illamående och trötthet beskrivna i kliniska studier (17). Vetenskapliga studier saknas om melatonins eventuella långsiktiga effekt och biverkningar hos barn och vuxna. Vid sidan av de sömnreglerande funktionerna har melatonin även andra endokrina och immunreglerande funktioner (12).

Det är angeläget att följa utvecklingen av läkemedelsanvändning vid sömnproblem hos barn och ungdomar dels då flera läkemedel som används inte är godkända för användning för sömnproblem hos barn, dels då det skett en ökning av användning av sömnläkemedel bland barn och ungdomar. Detta är särskilt viktigt eftersom icke-farmakologisk behandling är det som i första hand rekommenderas vid sömnproblem hos barn och det är oklart när och om sådan behandling ges.

4.5. Syfte

Kartlägga användningen av melatonin samt att ge en översiktlig beskrivning av andra läkemedel som kan användas för sömnproblem hos barn och ungdomar i Sverige. På så sätt bidrar myndigheterna till att lyfta områden som kan behöva uppmärksammas eller utredas vidare. I rapporten beskrivs karakteristika för barn och ungdomar som behandlas med melatonin, förskrivarens verksamhetstillhörighet, underliggande psykiatriska diagnoser och behandlingstidens längd. Resultaten presenteras uppdelat i kön och åldersgrupper.

5. Genomförande

Vi inkluderade samtliga barn och ungdomar 0–17 år som hämtat ut melatonin på recept under tidsperioden 2006–2017 och som var folkbokförda i Sverige vid expedieringstillfället. Data presenteras uppdelat på kön, åldersgrupperna 0–4 år, 5–9 år, 10–12 år, 13–17 år samt per kalenderår.

Barn kan få behandling med melatonin antingen genom off-label-förskrivning av recept på godkänt läkemedel (depåberedning) för vuxna, förskrivning av melatonin som extemporeberedning (direktverkande) eller via läkemedel på licens. Alla dessa läkemedel ingår i framtagen data över uthämtade recept.

Data är hämtade från olika register. Uppgifter om läkemedelsförskrivningen (ålder, kön, län, förskrivarens verksamhetsområde, doseringsinformation) har hämtats från Socialstyrelsens Läkemedelsregister (18). Kvaliteten i Läkemedelsregistret är mycket god.

Uppgift om bakomliggande sjukdom eller besvär för barn som hämtat ut recept på melatonin har hämtats från Patientregistret (19). Registret innehåller uppgifter om alla rapporterade vårdtillfällen i slutenvård och läkarbesök i den specialiserade öppna sjukvården. Bortfallet är cirka 1 % för slutenvårdstillfällen. Bortfallet i den specialiserade öppenvården har minskat under de senaste åren och var år 2016 drygt 4 %. Bortfall förekommer även i form av privata vårdgivare som inte rapporterar sina vårdtillfällen eller besök. Uppgifter från primärvården liksom öppen psykiatrisk vård av andra yrkesgrupper än läkare finns inte i Patientregistret.

För att få en bild av användning före och efter publicering av kunskapsdokumentet december 2014 (5) för behandling av sömnproblem hos barn och ungdomar togs data fram för åren 2009 respektive 2015 på bakomliggande sjukdom och samförskrivning av andra psykofarmaka.

Barn och ungdomar med utvecklingsstörning, autismspektrumtillstånd, andra varaktiga fysiska eller psykiska funktionshinder som uppenbart inte beror på normalt åldrande, förutsatt att de är stora och orsakar betydande svårigheter i den dagliga livsföringen, har rätt till insatser enligt LSS (lagen om stöd och service till vissa funktionshindrade), SFS 1993:387 (20). För att få en uppfattning om hur stor andel av barn och ungdomar med funktionshinder som har expedierats recept på melatonin gjordes en samkörning med registret över insatser enligt LSS.

Läkemedelsverket har ett ansvar att bevaka biverkningar av läkemedel utifrån ett gemensamt EU-regelverk. En del i detta är att ta emot och värdera spontanrapporterade misstänkta läkemedelsbiverkningar från sjukvård och patienter. Dessa rapporter samlas i ett biverkningsregister. Registret har använts för att identifiera antalet rapporter och vad som bland dessa har rapporterats som misstänkta biverkningar.

Projektet har godkänts av den regionala etikprövningsnämnden i Uppsala (Dnr 2017/439).

5.1. Studerade läkemedel

För att få en uppfattning om antalet barn som behandlas med melatonin jämfört med andra sömnläkemedel togs information fram för de läkemedelsgrupper som kliniskt har använts för behandling av sömnproblem hos barn och ungdomar (tabell 1).

Tabell 1. Läkemedelsgrupper som används för behandling av sömnproblem hos barn och ungdomar.

Läkemedel	ATC
Melatonin	N05CH01
Hydroxizin	N05BB01
Alimemazin	R06AD01
Prometazin	R06AD02
Övriga sömnläkemedel	N05CD,N05CF, N05CM

För barn som hämtat ut melatonin på recept har även samförskrivning av andra psykofarmaka enligt tabell 2 studerats.

Tabell 2. Psykofarmaka utöver melatonin som förskrivits till barn på recept.

Läkemedel	ATC
Antidepressiva	N06A
Neuroleptika	N05A

Antiepileptika	N03A
Sömnläkemedel (exklusive melatonin)	N05C
Läkemedel vid ADHD	N06B

5.2. Definition läkemedelsanvändning

Förekomst (årsprevalens) av melatoninanvändning per kalenderår har beräknats som antal barn med minst ett uthämtat recept på melatonin under året per 1 000 barn i befolkningen. Nya användare (årsincidens) av melatonin per kalenderår har beräknats som antal barn som inte hämtat ut något recept på melatonin de två föregående kalenderåren men med minst ett uthämtat recept på melatonin under innevarande kalenderår per 1 000 barn i befolkningen.

Ett uthämtat recept under ett kalenderår klassades som kortare tids användning. Minst tre uthämtade recept under ett och samma kalenderår klassades som en längre tids användning.

Samförskrivning definieras som att ett barn under ett och samma kalenderår hämtat ut minst ett recept på melatonin och minst ett recept på något av de andra studerade psykofarmaka (tabell 2). Uttagen behöver inte vara vid samma tillfälle.

Fördelning av hemorts län respektive förskrivarens verksamhetsområde togs fram utifrån samtliga uthämtade recept för barn och ungdomar under 2009 respektive 2015.

5.3. Doseringsinformation

Doseringsinformation togs fram genom att man slumpade fram 800 recept och manuellt granskade doseringstexten. För varje åldersgrupp slumpades 100 recept fram på depåberedning och 100 recept på direktverkande beredning. Genomsnittlig dygnsdos togs fram.

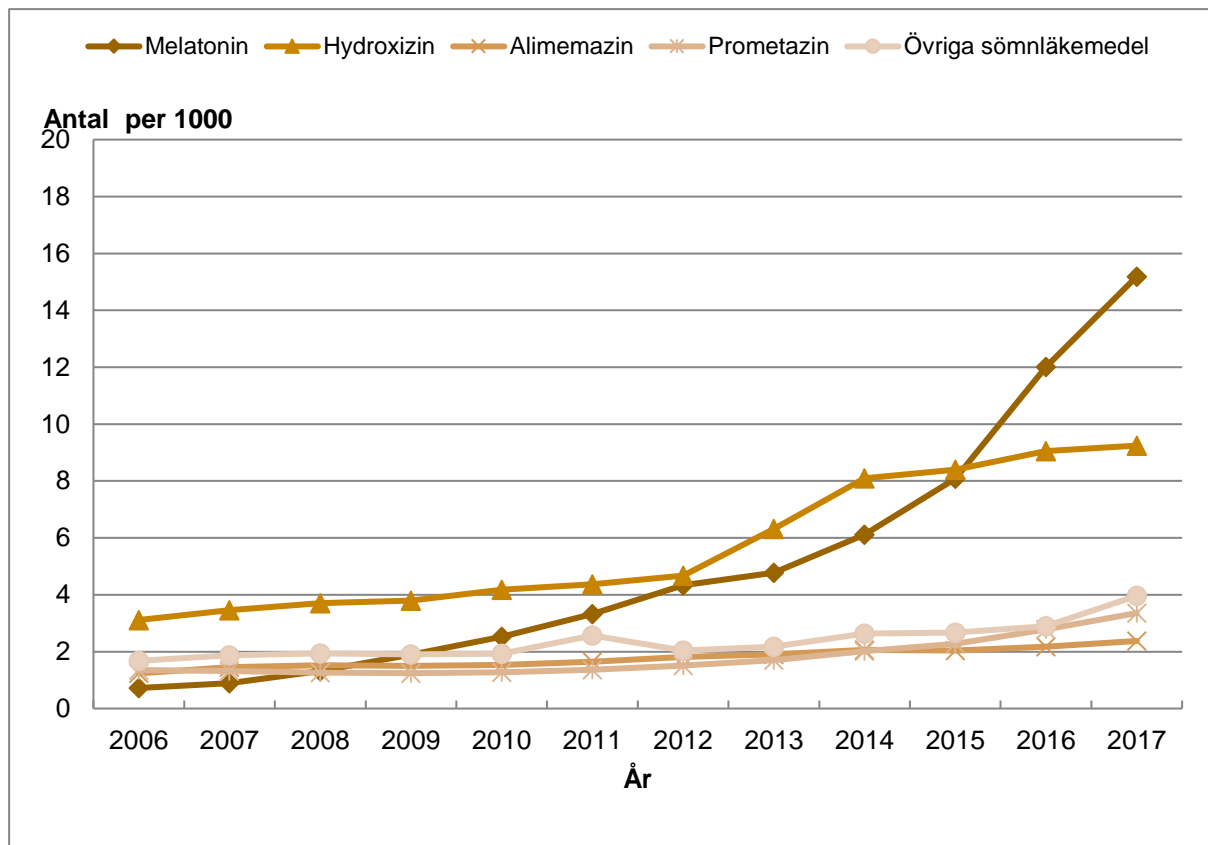
5.4. Bakomliggande sjukdom eller hälsotillstånd

Uppgift om tidigare sjukdomar och hälsotillstånd har hämtats från slutenvård och specialiserad öppenvård från Patientregistret. Diagnoserna är kodade enligt den svenska versionen av Världshälsoorganisationens (WHO) internationella system för klassifikationer av sjukdomar – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10 (21). Data har studerats på en treställig nivå, till exempel F90 som är diagnoskoden för ADHD. Diagnoser i Patientregistret har studerats för sex månader bakåt från expedieringsdatum för första recept på melatonin. Samma person kan erhålla flera diagnoser och därmed förekomma i mer än en diagnosgrupp.

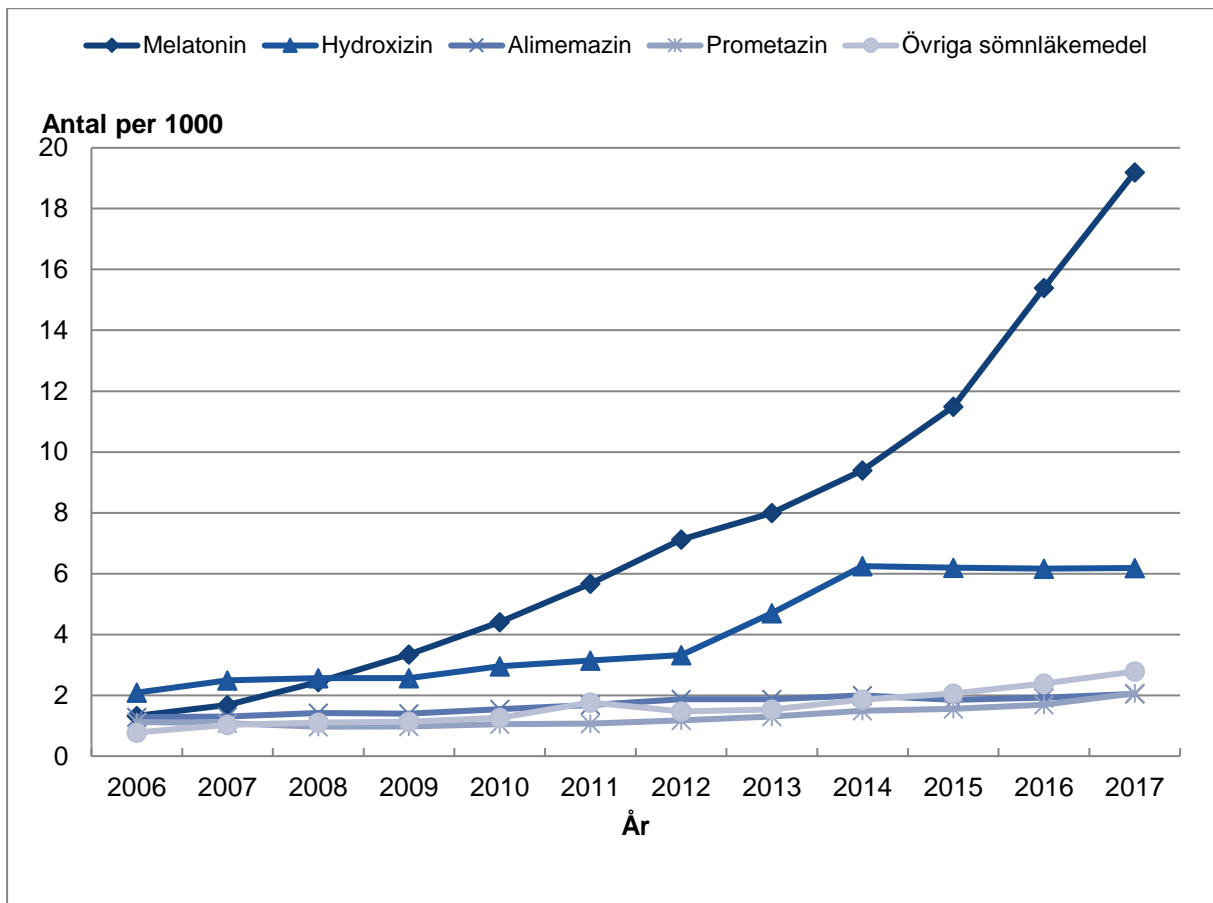
6. Läkemedel till barn med sömnproblem

Antal barn och ungdomar som expedierades minst ett recept på melatonin har ökat bland både flickor och pojkar 0–17 år under perioden 2006–2017 (figur 1a, 1b). Under 2006 hämtade 680 flickor (0,7/1 000) och 1 316 pojkar (1,3 pojkar per 1 000) ut melatonin jämfört med 15 447 flickor (15 per 1 000) respektive 20 765 pojkar (20 per 1 000) år 2017.

För hydroxizin har det även skett en ökning från år 2006, där 3,1 per 1 000 flickor respektive 2,1 per 1 000 pojkar hämtade ut minst ett recept jämfört med 9 per 1 000 flickor respektive 6 per 1 000 pojkar år 2017. Under samma tidsperiod (2006–2017) har cirka 1–2 barn per 1 000 årligen expedierats minst ett recept på alimemazin, prometazin och övriga sömnläkemedel (se tabell 1) hos flickor och pojkar (figur 1a,1b).



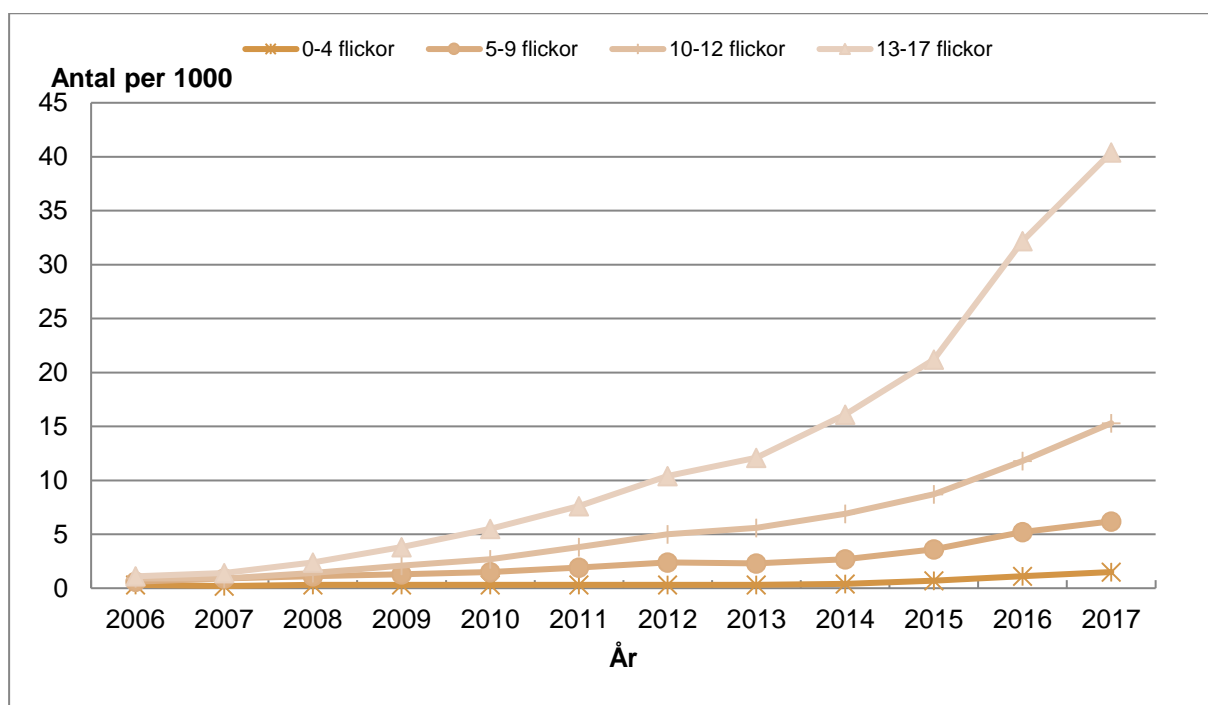
Figur 1a. Antal flickor 0–17 år per 1 000 som hämtat ut i studien ingående läkemedel.



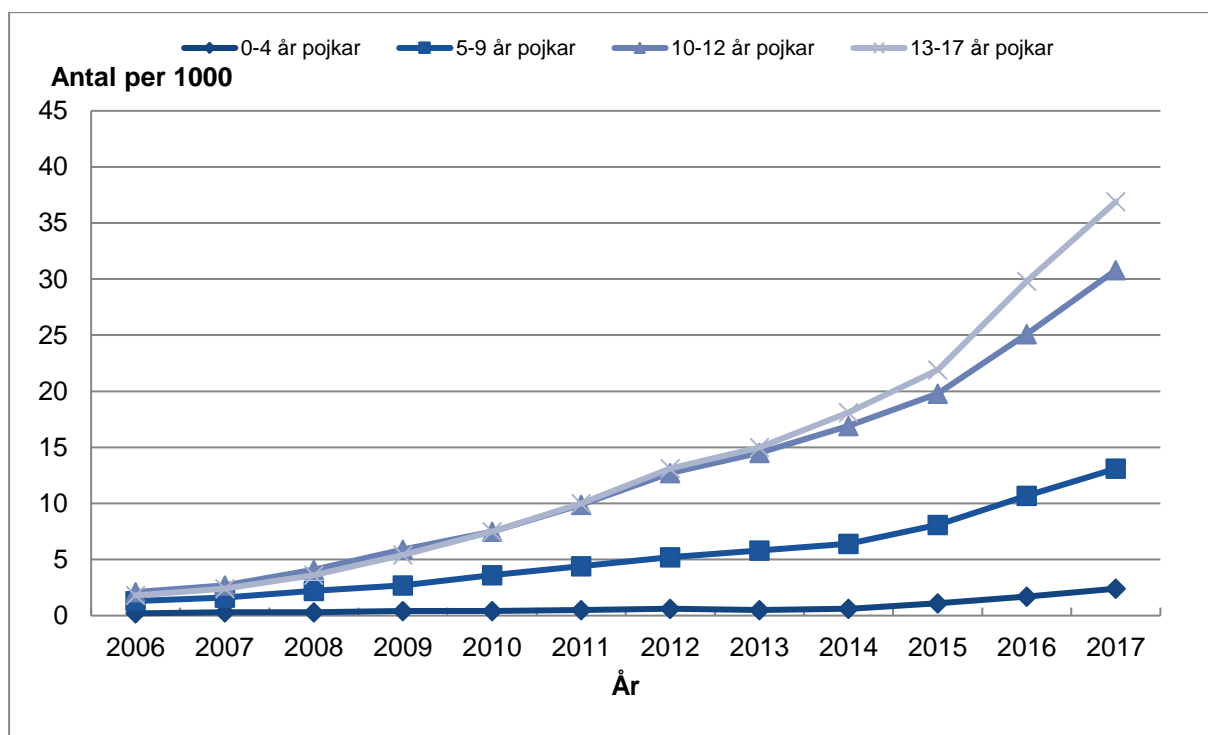
Figur 1b. Antal pojkar 0–17 år per 1 000 som hämtat ut i studien ingående läkemedel.

6.1. Andel barn som behandlas med melatonin per åldersgrupp

En ökning över tid av andelen barn som expedierats minst ett recept av melatonin observerades för flickor och pojkar i alla åldersgrupper (figur 2a, 2b). Störst ökning ses hos pojkar 10–17 år, där 2 per 1 000 barn hämtade ut recept på melatonin år 2006 jämfört med fler än 30 per 1 000 år 2017. För flickor är den mest tydliga ökningen bland flickor 13–17 år med 1 per 1 000 som hämtat ut minst ett recept på melatonin 2006 jämfört med 40 per 1 000 under 2017. Färre än 3 per 1 000 barn 0–4 år hade hämtat ut minst ett recept på melatonin under 2017.



Figur 2a. Antal flickor per 1 000 som hämtat ut melatonin, per åldersgrupp. 2006–2017.

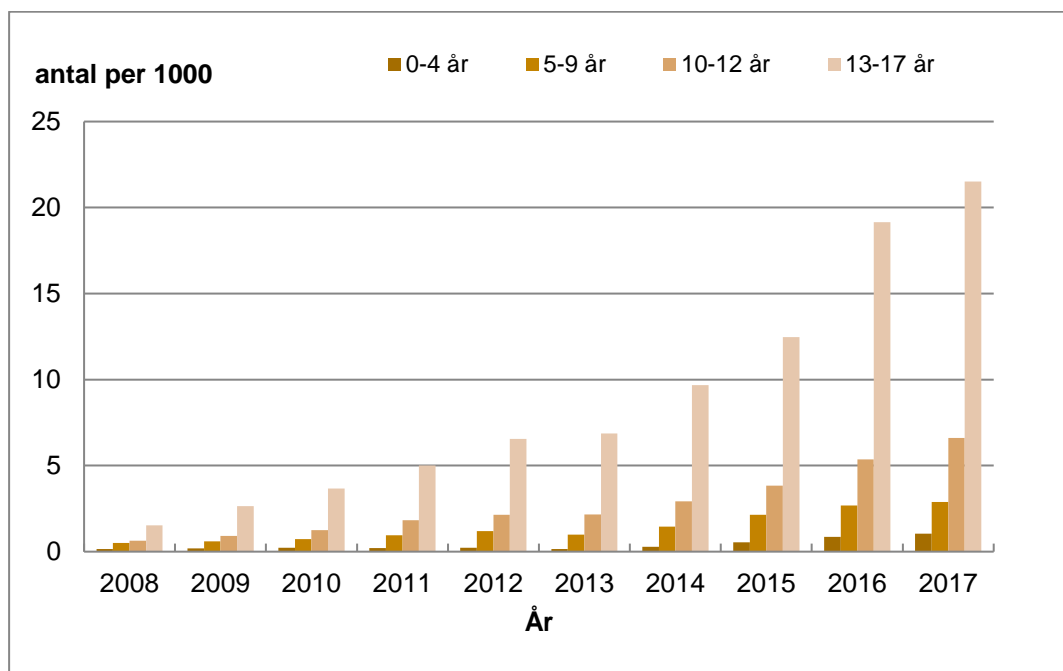


Figur 2b. Antal pojkar per 1 000 som hämtat ut melatonin, per åldersgrupp. 2006–2017.

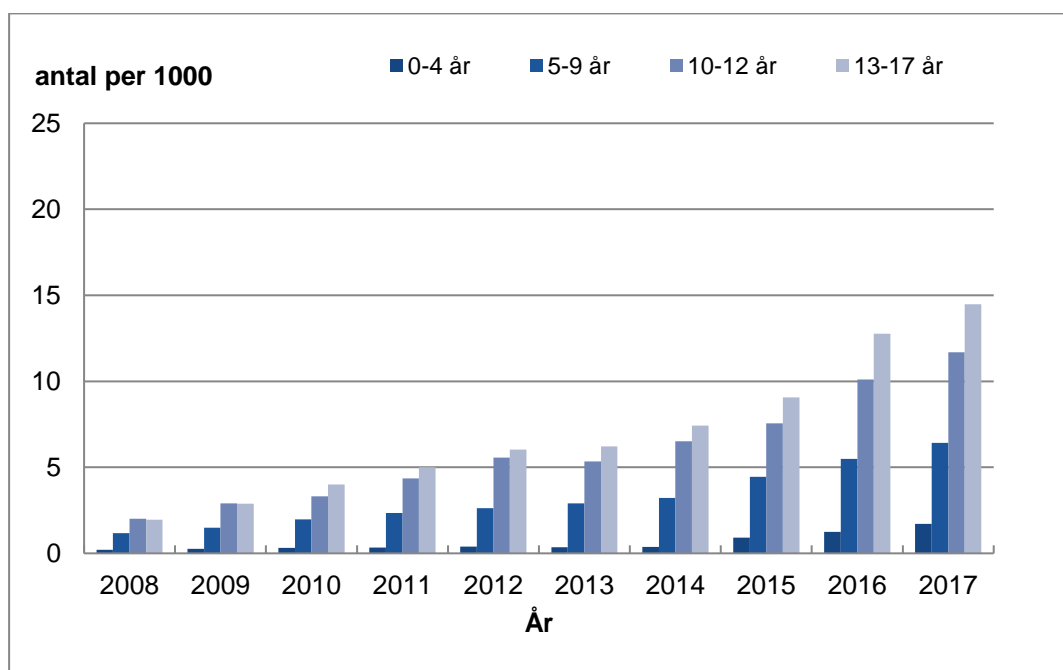
6.2. Andel barn som är nya användare av melatonin

Andel nya användare av melatonin har ökat i alla åldersgrupper under åren 2008–2017 (figur 3a, 3b). Störst är ökningen bland ungdomar 13–17 år, framför allt för flickor. Under 2017 var antalet nya användare 22 per 1 000 flickor 13–17 år respektive 15 per 1 000 pojkar 13–17 år

för melatonin. Motsvarande för åldersgruppen 10–12 år var 7 per 1 000 för flickor respektive 12 per 1 000 för pojkar, och för åldersgruppen 5–9 år 3 per 1 000 för flickor respektive 6 per 1 000 för pojkar.



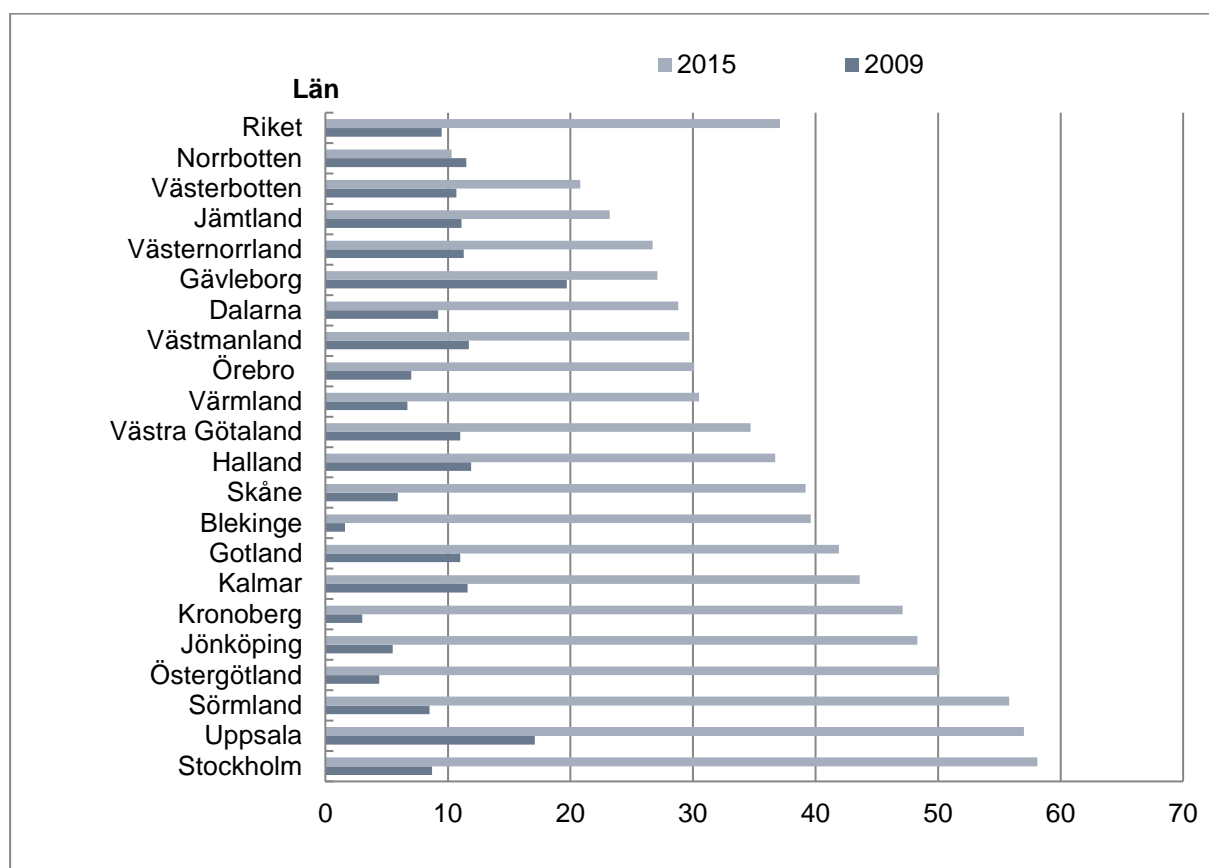
Figur 3a. Antal nya användare av melatonin per 1 000 bland flickor, per åldersgrupp. 2008–2017.



Figur 3b. Antal nya användare av melatonin per 1 000 bland pojkar, per åldersgrupp. 2008–2017.

6.3. Regionala skillnader i förskrivning av melatonin

Mellan åren 2009 och 2015 observerades en flerfaldig ökning av andelen barn som behandlades med melatonin inom nästan alla län i Sverige (figur 4). Andelen barn med minst ett uthämtat recept på melatonin varierade år 2009 från 2 per 1 000 till 20 per 1 000. Motsvarande siffra var för år 2015 från 10 per 1 000 till 58 per 1 000. Under 2015 hade Stockholm, Uppsala och Sörmland, följt av Östergötland och Jönköping, högst andel uthämtade recept på melatonin hos barn och ungdomar (figur 4). Norrbotten, Västerbotten, och Jämtland, följt av Västernorrland och Gävleborg, hade lägst andel 2015.



Figur 4. Antal barn per 1 000 som hämtat ut minst ett recept på melatonin år 2009 och 2015.

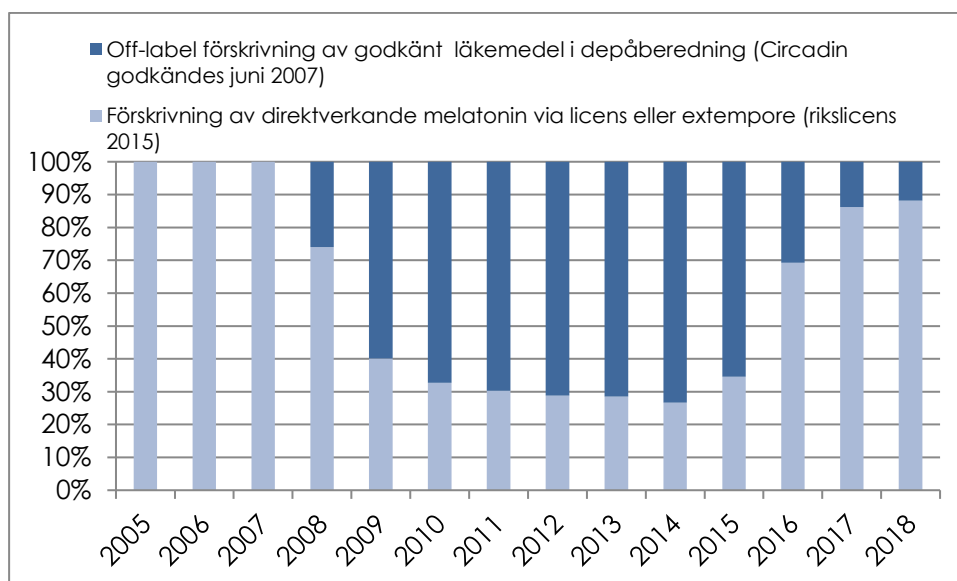
6.4. Förskrivare

Läkare som förskriver melatonin är verksamma huvudsakligen inom

- barn- och ungdomspsykiatri (45 % 2009 respektive 64 % 2015)
- barn- och ungdomsmedicinsk vård (26 % 2009 respektive 17 % 2015)
- barn- och ungdomsneurologisk vård och rehabilitering (15 % 2009 respektive 9 % 2015)

6.5. Typ av läkemedel och dosering

Mellan åren 2009 och 2015 förskrevs fler recept off-label av det godkända läkemedlet för vuxna (figur 5). Före 2009 respektive efter 2016 utgjordes den huvudsakliga förskrivningen av melatonin på licens.



Figur 5. Fördelning mellan off-label-förskrivning av godkänd melatoninprodukt och förskrivning av melatonin på licens eller som extempore år 2006–2017.

Det framgår av förskrivarens doseringstext på expedierade recept för depåberedningen att patienten ska sönderdela hela eller delar av läkemedelsdosen för att en för barnet anpassad dos ska kunna ges. På vissa recept för depåberedningen är det angivet att en del av dosen ska ges hel och en del ska sönderdelas för att ge både en mer långverkande effekt och en direktverkande effekt. Det framgår även att flera barn ges en kombination av depåberedning och direktverkande melatonin.

Barn i åldersgrupperna 5–9, 10–12 och 13–17 år fick i genomsnitt 4 mg (0,5–15 mg) melatonin per dygn och barn 0–4 år fick 3 mg per dygn med en spridning från 0,5 mg till 15 mg under 2016. Ingen skillnad i mg dygnsdos observerades mellan flickor och pojkar i de olika åldersgrupperna.

6.6. Bakomliggande sjukdomar och hälsoproblem

Av alla barn och ungdomar som hämtat ut melatonin hade omkring hälften minst en diagnos för psykiska besvär och sjukdomar sex månader bakåt i tiden mellan år 2006 och 2016. De mest frekventa psykiatriska diagnoserna var ADHD, 27 % 2009 respektive 25 % 2015, följt av olika autismspektrumtillstånd, 11 % 2009 respektive 10 % 2015, depression, 5 % 2009 respektive 8 % 2015, och ångestsyndrom, 3 % 2009 respektive 8 % 2015. Diagnosen ADHD förekom i åldersgruppen 5–12 år tre gånger så ofta hos pojkar som hos flickor. För ungdomar 13–17 år förekom ADHD ungefär lika ofta hos flickor och pojkar. Däremot förekom i åldersgruppen 13–17 år diagnosen depression knappt tre gånger oftare hos flickor än hos pojkar.

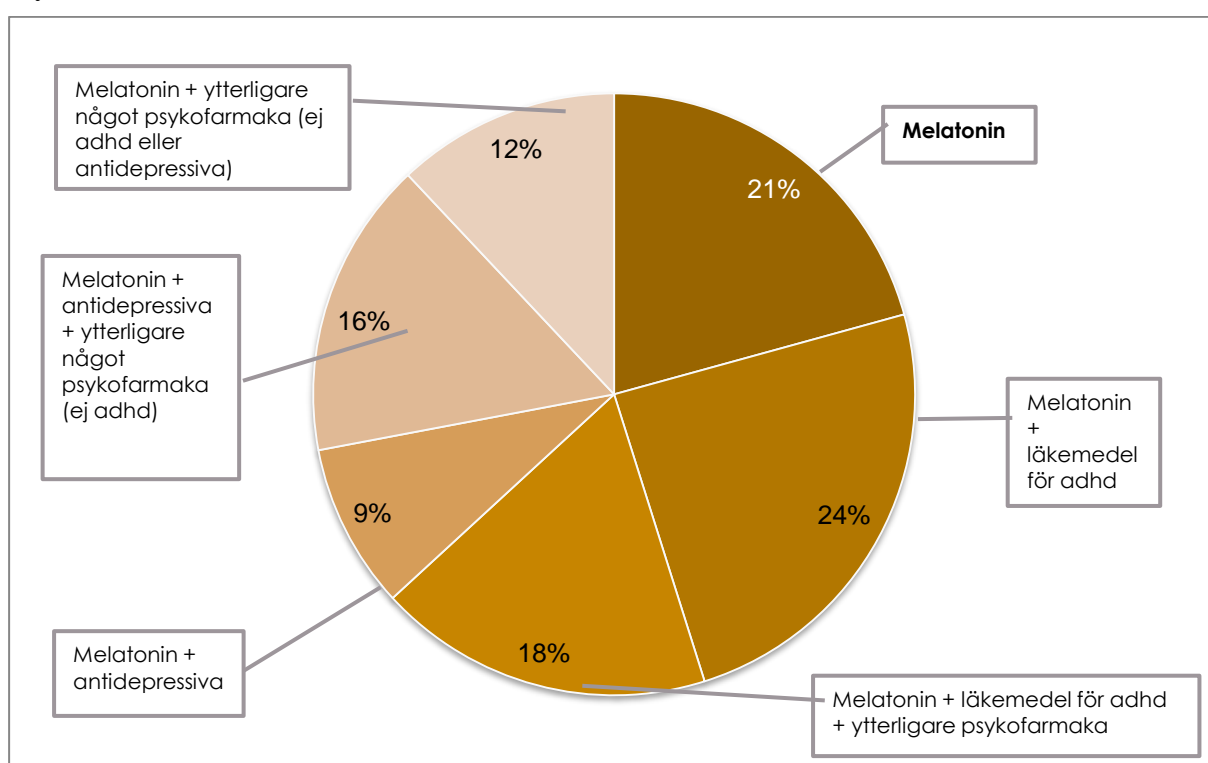
6.7. Barn med funktionsnedsättning och insatser enligt LSS

Ett av Socialstyrelsens sakområden är barn med funktionshinder. Av alla barn 0–17 år som hade hämtat ut recept för melatonin år 2015 hade 14 % insatser enligt LSS jämfört med 0,6 %

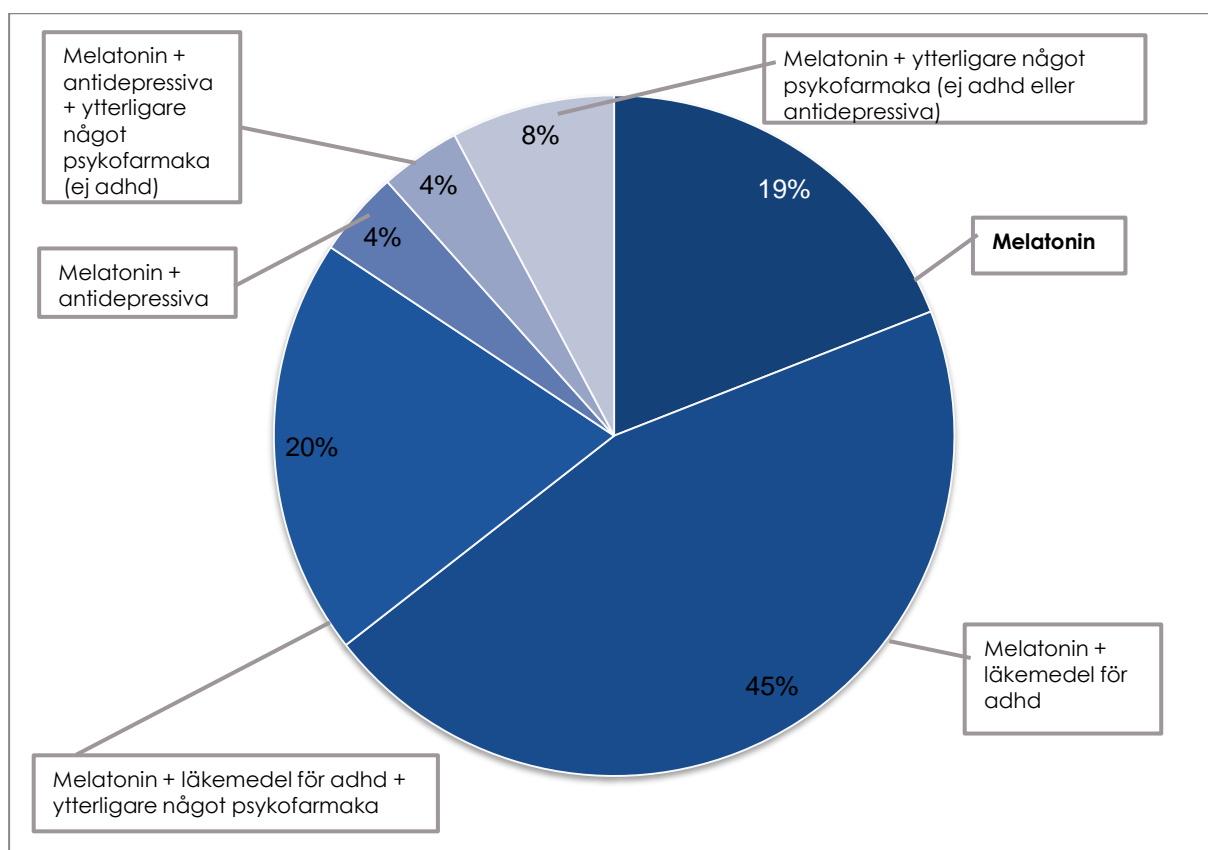
i befolkningen. En majoritet (96 %) omfattar personer med utvecklingsstörning eller autismspektrumtillstånd. Andelen är ungefär densamma för flickor och pojkar och över alla åldersgrupper, förutom för flickor i åldern 13–17 år, där en betydligt lägre andel (8 %) får insatser enligt LSS jämfört med pojkar i åldern 13–17 (16 %).

6.8. Melatonin och samförskrivning med andra psykofarmaka

Omkring 20 % av barn och ungdomar 5–17 år gamla expedierades enbart melatonin (figur 6, 7). 42 % av de flickor som hämtat ut melatonin hade samförskrivits läkemedel för behandling av ADHD (figur 6). Motsvarande siffra var 65 % för pojkarna (figur 7). Samförskrivning mellan melatonin och antidepressiva observerades hos 25 % av flickor respektive 8 % hos pojkar (figur 6,7). 34 % av flickor respektive 24 % av pojkar behandlades med melatonin och minst 2 ytterligare psykofarmaka (figur 6, 7). Samförskrivningsmönstret är ungefär detsamma 2009 som 2015. Data för samförskrivning hos barn 0–4 år presenteras inte då det omfattar ett mycket litet antal barn.



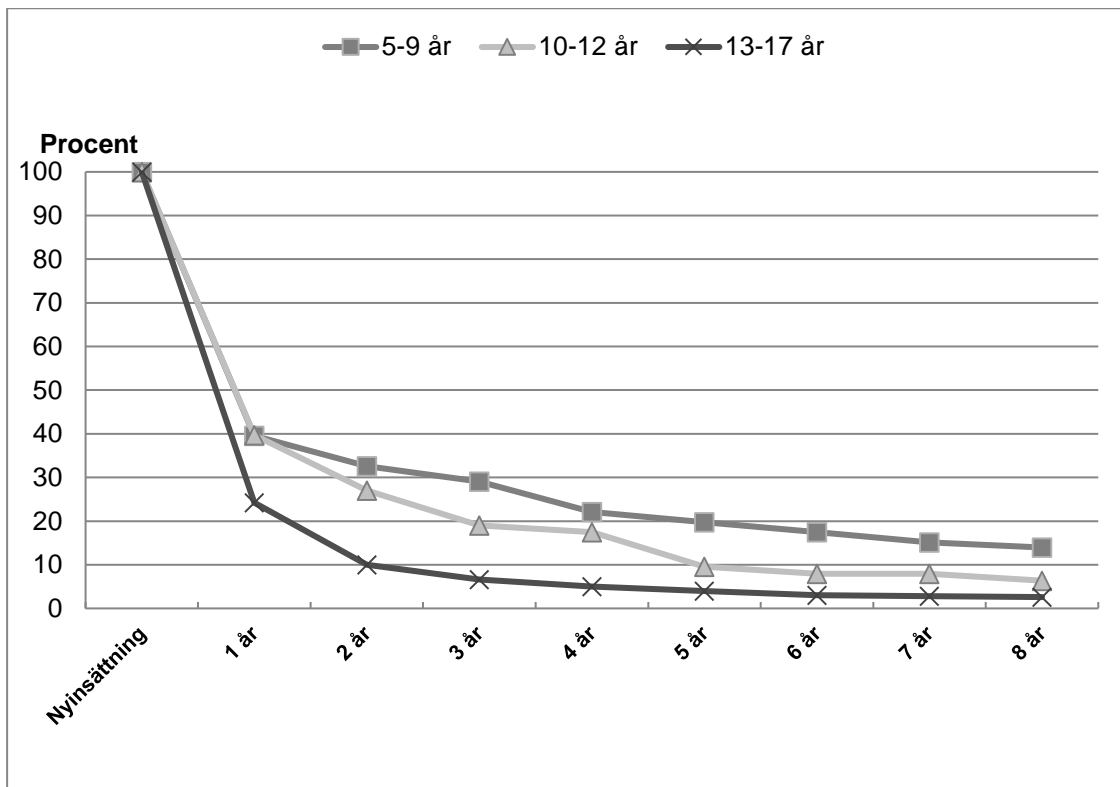
Figur 6. Fördelning över samtidig förskrivning av melatonin och andra psykofarmaka år 2015 bland flickor 0–17 år.



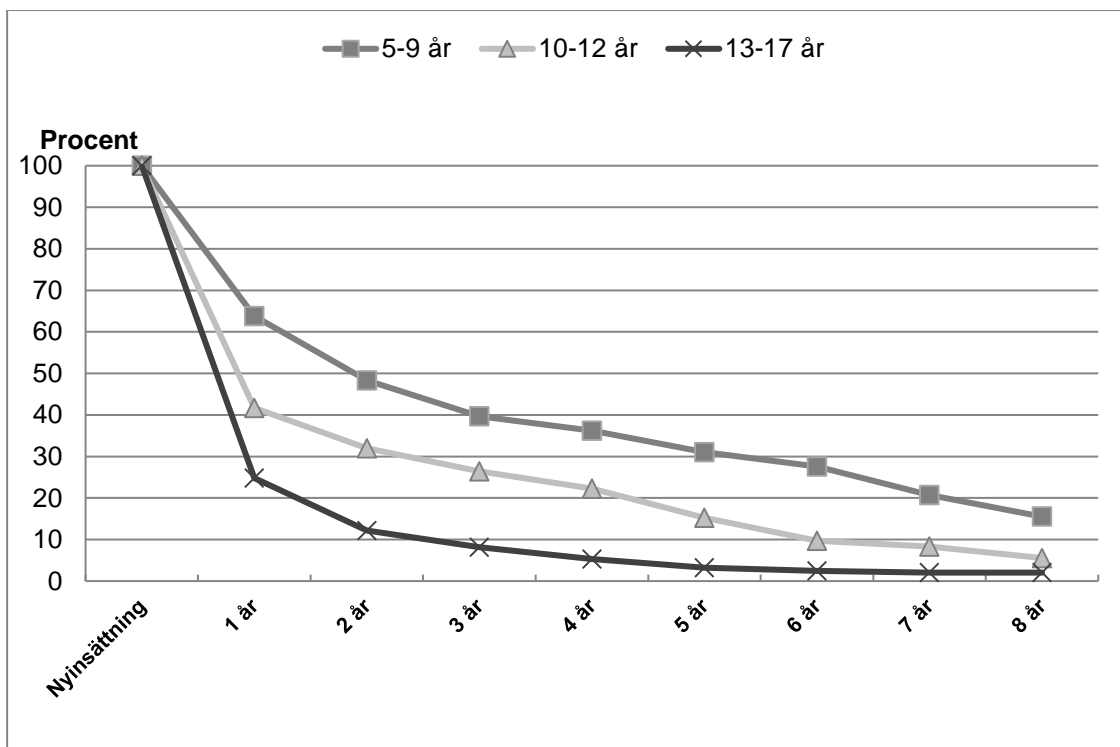
Figur 7. Fördelning över samtidig förskrivning av melatonin och andra psykofarmaka år 2015 bland pojkar 0–17 år.

6.9. Antal år som barn behandlas med melatonin

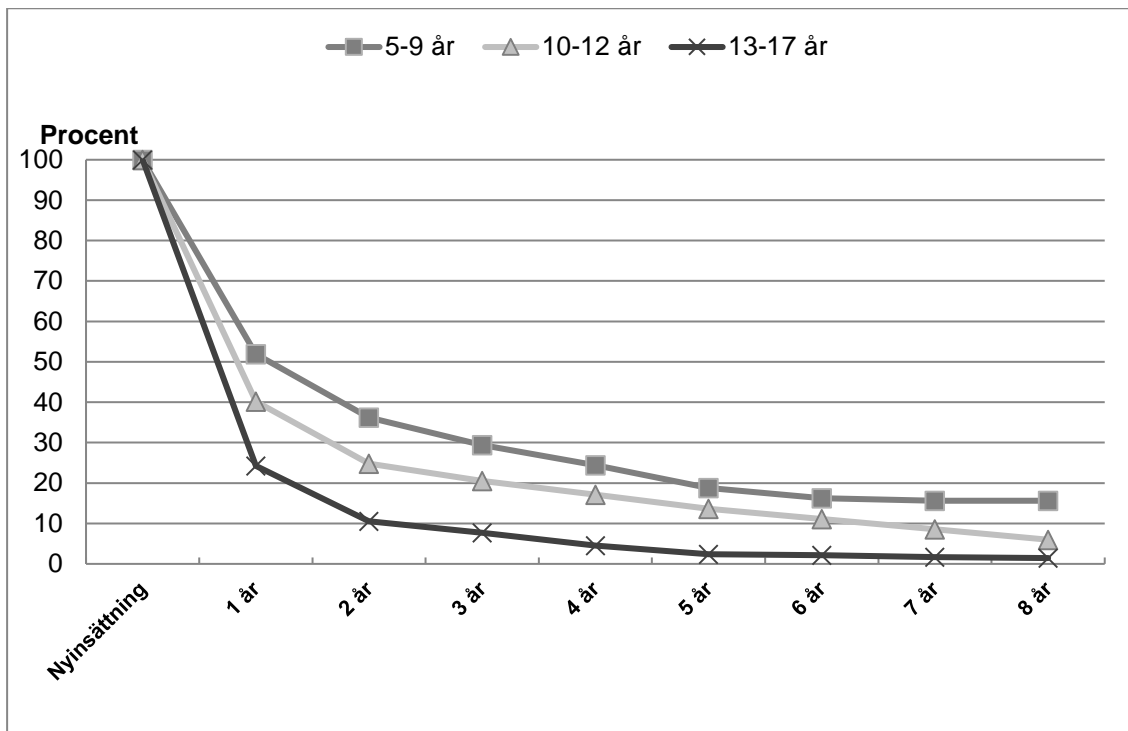
23 % av alla flickor 5-17 år respektive 24 % av alla pojkar 5-17 år fortsatte att hämta ut minst tre recept på melatonin två år efter insättning (figur 8a, 9a). Motsvarande siffra hos barn som hämtat ut minst tre recept på melatonin två år efter insättning med samtidig behandling med läkemedel för ADHD var 31 % för flickor respektive 26 % för pojkar 5-17 år (8b, 9b). Fem år efter nyinsättning av melatonin fortsatte omkring 3 % av ungdomar (13–17 år), flickor som pojkar, att hämta ut recept på melatonin (8a, 8b, 9a, 9b). Motsvarande siffra för flickor och pojkar 10–12 år var mellan 10 och 14 %. Barn i åldern 5–9 år var de som behandlades allra längst på omkring 20 % (figur 8a, 8b, 9a, 9b). Åtta år efter insättning av melatonin var det fortfarande omkring 8 % av alla flickor och pojkar som hämtade ut recept på melatonin (figur 8a, 8b, 9a, 9b). Motsvarande siffra bland enbart barn 5-9 år var i genomsnitt 16 % för pojkar och flickor.



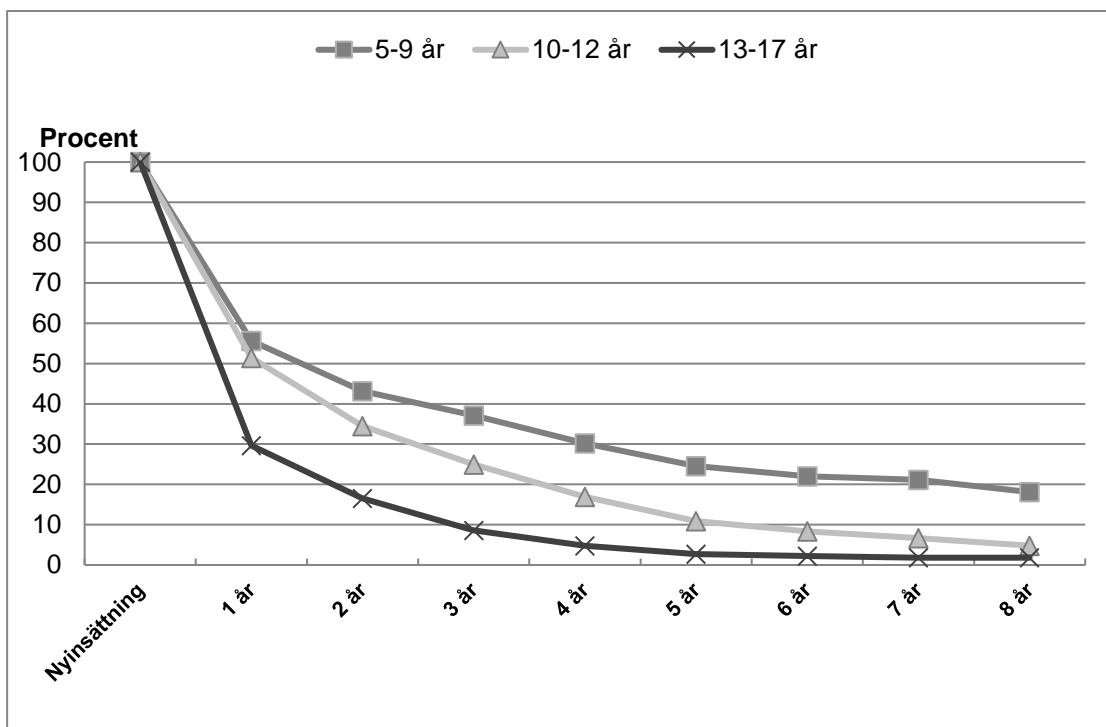
Figur 8a. Andel flickor nyinsatta på melatonin år 2009 som fortsätter att hämta ut minst tre recept per kalenderår.



Figur 8b. Andel flickor med behandling för ADHD och nyinsatta på melatonin år 2009 som kontinuerligt fortsätter att hämta ut minst tre recept per kalenderår.



Figur 9a. Andel pojkar nyinsatta på melatonin år 2009 som fortsätter att hämta ut minst tre recept per kalenderår.



Figur 9b. Andel pojkar med behandling för ADHD och nyinsatta på melatonin år 2009 som fortsätter att hämta ut minst tre recept per kalenderår.

6.10. Biverkningsrapportering

Den första biverkningsrapporten för melatonin inkom augusti 1997 till Läkemedelsverket. Totalt har det inkommit 147 biverkningsrapporter till och med december 2018 där melatonin

rapporterats som misstänkt läkemedel, varav 51 rörde barn och ungdomar 0–17 år. Mest frekvent rapporterat är olika misstänkta neurologiska (till exempel huvudvärk och yrsel) eller psykiatriska (till exempel ångest och mardrömmar) besvär följt av gastrointestinala besvär (till exempel illamående och buksmärta). För neurologiska och psykiatriska besvär kan det vara svårt att värdera vad som är barnets sjukdomstillstånd och vad som är eventuella biverkningar.

7. Slutsats

Kartläggningen visar på en fortsatt ökning av användning av melatonin hos både flickor och pojkar 0-17 år. Drygt 2 % av alla barn och ungdomar 5–17 år hade hämtat ut minst ett recept på melatonin under 2017. Omkring 80 % av alla barn och ungdomar med melatonin behandlas samtidigt med andra psykofarmaka. 42 % av flickor och 65 % av pojkar som behandlas med melatonin har samtidig behandling för ADHD. Huruvida den ökande användningen av melatonin är tecken på tidigare farmakologisk underbehandling av sömnproblem hos barn, en farmakologisk överbehandling idag eller på att sömnproblem hos barn ökat över tid, går inte att bedöma utifrån underlaget till denna rapport. Den observerade ökningen av befintliga och nya användare bland barn som använder melatonin kan behöva uppmärksammas av förskrivarna i strävan efter en så ändamålsenlig behandling som möjligt eftersom icke farmakologisk behandling är förstahandsbehandling enligt befintligt kunskapsdokumenton från Läkemedelsverket. Data visar att användningen av andra läkemedel som ibland används för behandling av sömnrelaterade problem också ökat på senare år, till exempel hydroxyzin.

Under 2015 observerades en sexfaldig skillnad i andel barn som hämtat ut recept på melatonin mellan olika län med högst andel i Stockholm, Uppland och Sörmland, och lägst i Norrbotten, Västerbotten och Jämtland. Motsvarande regionala skillnader observeras hos barn som förskrivs ADHD. Eftersom många barn behandlas med både läkemedel för ADHD och sömnproblem skulle dessa skillnader kunna illustrera skillnader i förskrivning av ADHD snarare än melatonin (22).

Många barn och ungdomar behandlas med melatonin under flera år. Längst behandlingstid hade flickor och pojkar i åldersgruppen 5–9 år där behandling sker under större delen av pubertetsperioden. Utifrån detta behövs mer kunskap om säkerhet vid långtidsbehandling av barn och ungdomar, till exempel om melatonin kan påverka pubertetsutvecklingen. Under 2018 godkändes ett läkemedel innehållande melatonin för korttidsbehandling med indikation sömnproblem hos barn med autismspektrumstörning eller Smith-Magenis syndrom. En majoritet av barnen som behandlas med melatonin gör det dock för andra indikationer. Ett nytt läkemedel på marknaden skulle kunna bidra till att ytterligare förstärka den ökande användningen av melatonin.

Denna kartläggning kan inte svara på frågan om en icke-farmakologisk behandling har föregått den farmakologiska behandlingen. Förutom att följa förskrivningen är det intressant i en fortsättning att till exempel genomföra journalgranskning i samverkan med sjukvården. Det skulle kunna ge fördjupad kunskap om bland annat de barn som behandlas en längre tid och insatt behandling i relation till icke farmakologisk behandling. Rapporten visar på att för en majoritet av barnen används melatonin ofta tillsammans med andra psykofarmaka och att denna användning dessutom kan pågå i en längre period trots att effekt och säkerhet av melatoninanvändning på lång sikt inte är tillräckligt dokumenterad. Den ökande trenden har

även påvisats i våra grannländer Norge och Danmark. Den samlade bedömning är därför att det är viktigt ur ett folkhälsoperspektiv att fortsätta följa förskrivningen av olika läkemedel för behandling av både psykiska besvär som sömnproblem men också psykisk sjukdom hos barn och ungdomar.

8. Referenser

1. Socialstyrelsen. Utvecklingen av psykisk ohälsa bland barn och unga vuxna. 2016.
2. Folkhälsomyndigheten. Skolbarns hälsovanor i Sverige 2017/18. 2019.
3. Fortsatt ökad användning av adhd-läkemedel 2017. Socialstyrelsen; 2017.
4. Förskrivning av adhd-läkemedel 2016- Utvecklingen av incidens och prevalens. Socialstyrelsen; 2017.
5. Sömnstörningar hos barn. Information från läkemedelsverket. 2015;26(2):12-26.
6. Smedje H. Klassifikation av sömnstörningar hos barn-
Bakgrundsdokument. Läkemedelsverket; 2015.
7. Bättre läkemedelsanvändning till barn- Sammanfattning av expertmöte om läkemedel inom barn och ungdomspsykiatri i syfte att identifiera kunskapsluckor. Information från läkemedelsverket. 2012;23(5):12--7.
8. Furster C, Hallerback MU. The use of melatonin in Swedish children and adolescents--a register-based study according to age, gender, and medication of ADHD. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(7):877-81.
9. Nielsen ES, Rasmussen L, Hellfritsch M, Thomsen PH, Norgaard M, Laursen T. Trends in Off-Label Prescribing of Sedatives, Hypnotics and Antidepressants among Children and Adolescents - A Danish, Nationwide Register-Based Study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017;120(4):360-7.
10. Melatonin-Brugere mellem 0-17 år af lægemidler med melatonin. Laegemiddelstyrelsen; 2016.
11. Hartz I, Handal M, Tverdal A, Skurtveit S. Paediatric Off-Label Use of Melatonin--A Register Linkage Study between the Norwegian Prescription Database and Patient Register. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117(4):267-73.
12. Witt-Enderby PA, Bennett J, Jarzynka MJ, Firestine S, Melan MA. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. Life Sci. 2003;72(20):2183-98.
13. Larsson JO. Är melatonin en effektiv behandling vid sömnstörningar hos barn? Information från läkemedelsverket. 2015;26(2).
14. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017;56(11):948-57 e4.
15. Vejledning om medikamentel behandling af born og unge med psykiske lidelser.: Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse; 2016.
16. Brugere mellem 0-17 år af lægemidler med melatonin. Danish Medicines Agency; 2016.
17. Andersen LP, Gogenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. Clin Drug Investig. 2016;36(3):169-75.
18. Läkemedelsregistret: Socialstyrelsen. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/lakemedelsregistret>.
19. Patientregistret: Socialstyrelsen. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/patientregistret>.

20. Registret över insatser enligt lagen om stöd och service till vissa funktionshindrade Socialstyrelsen. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/register/socialtjanstregister/insatserlss>.
21. International Classification of Disease (ICD): World Health Organization (WHO). Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
22. Socialstyrelsen. Förskrivning av adhd-läkemedel 2015, Trender och prognos av utvecklingen. Stockholm2016.