Strattera: En jämförelse av två dokument om manier, psykoser, hallucinationer

9 november 2013

Den 3 mars 2006, publicerade bedömare vid den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA en utförlig rapport om ”ADHD-mediciner”, däribland Strattera. Man fann övertygande bevis för att Strattera kunde skapa manier och psykoser med hallucinationer **[1]**.

Den 21 april 2006 godkände Läkemedelsverket Strattera i Sverige – utan att på något sätt berätta om att medlet kunde framkalla psykotiska tillstånd hos barn **[2]**.

Och två år senare hade Läkemedelsverket ännu inte berättat något om saken.

Svenska läkare fick inte av ledande psykiatriker eller av Läkemedelsverket veta något om att Strattera orsakade dessa skador.

I stället för att ta till sig av innehållet i FDA-bedömningen använde Läkemedelsverket och andra europeiska läkemedelsmyndigheter en rapport om saken, *utgiven av tillverkaren själv, Eli Lilly* **[3]**.

Det var med andra ord så att Läkemedelsverket bortsett från den skarpa amerikanska rapporten och i stället tänkte grunda sina bedömningar på en rapport signerad tillverkaren själv.

Resten av denna skrivelse utgör en jämförelse mellan den analys som de oberoende FDA-bedömarna gjorde och den analys som Eli Lilly förde fram – av i grunden samma data. Den som orkar tränga in i det speciella språket kommer att finna att Lillys rapport är ett enda stort försök att bortförklara de skador som de oberoende FDA-bedömarna så klart fastslår finns där. (Citaten ur de båda rapporterna har behållits på engelska.)

FDA-bedömarna skrev:

> "The most important finding of this review is that signs and symptoms of psychosis or mania, particularly hallucinations, can occur in some patients with no identifiable risk factors, at usual doses of any of the drugs currently used to treat ADHD." (p. 3)
>
> "For drugs currently approved for ADHD treatment, no risk factors were identified which could account for the majority of reports of psychosis-related events … Also of note, in the overwhelming majority of cases (roughly 90% overall), the patient had no prior history of a similar condition." (p. 4)
>
> Man kom fram till att bedömningen "presents compelling evidence for a likely causal association between each of these four drugs [Strattera/amphetamine drugs] and treatment emergent onset of signs and/or symptoms of psychosis or mania, notably hallucinations, in some patients." (p. 17)

Slutsatsen ledde kort därefter till förändringar i produktbeskrivningen av Strattera i USA. Under rubriken *Emergence of New Psychotic or Manic Symptoms,* (p. 7) kunde man läsa:

> "Treatment emergent psychotic or manic symptoms, e.g., hallucinations, delusional thinking, or mania in children and adolescents without a prior history of psychotic illness or mania can be *caused* by atomoxetine [Strattera] at usual doses. If such symptoms occur, consideration should be given to a possible causal role of atomoxetine, and discontinuation of treatment should be considered." [Kursivt här.]

Det här är vad *Eli Lilly* skrev i sin nya analys:

> "Assessment of the cases retrieved by the search of spontaneous [reports] was difficult because multiple comorbidities and confounders were found in the vast majority of cases, or the lack of pertinent details in other cases." (p. 1278)
>
> "Symptom overlap between ADHD and mania events and agitation events also make case evaluation difficult …Attention-deficit/hyperactivity disorder as a disease state presents patients with significant symptoms and co-morbidities that provide confounding factors and competing aetiology in the development of

psychiatric and nervous system adverse events. The patient population would appear to be more significant in the aetiology of these psychiatric adverse events than would atomoxetine treatment." (p. 1278)

Där FDA-bedömarna såg "no identifiable risk factors", "no risk factors were identified which could account for the majority of reports of psychosis-related events", "in the overwhelming majority of cases (roughly 90% overall), the patient had no prior history of a similar condition", såg Eli Lilly "multiple comorbidities and confounders were found in the vast majority of cases", och "significant symptoms and co-morbidities that provide confounding factors and competing aetiology".

Slutsatserna är diametralt motsatta.

Och så fortsatte det: FDA-bedömarna såg bevis för ett sannolikt orsakssamband; Lilly såg svårigheter, samsjuklighet och störande faktorer.

FDA-bedömarna beskrev de rapporterade hallucinationerna så här:

"A substantial proportion of psychosis-related cases were reported to occur in children age ten years or less, a population in which hallucinations are not common. The occurrence of such symptoms in young children may be particularly traumatic and undesirable, both to the child and the parents. The predominance in young children of hallucinations, both visual and tactile, involving insects, snakes and worms is striking, and deserves further evaluation." (p. 3)

Lilly om samma ämne:

"Also there is uncertainty as to whether some of the events represent true hallucinations or psychotic events due to vague descriptions and the possibility that the events reported might represent other phenomena." (p. 1278)

FDA-bedömarna fann att manier/psykoser ofta försvann när medlen sattes ut:

"In many patients, the events resolved after stopping the drug". (p. 3) [Att symtomen försvinner när medicinen sätts ut (positive dechallenge), är en viktig signal om orsakssamband.]

Lilly om samma ämne:

"Although traditionally cases with positive dechallenge are thought to provide evidence for a causal association, positive dechallenge in the

case of events that maybe be episodic is of uncertain value. Agitation, hallucinations, psychosis, and mania can be episodic, and spontaneous remissions are possible in each of these events." (p. 1276)

FDA-bedömarna hade följande att säga om Strattera och "samsjuklighet" ("comorbidities"):

"A psychiatric history other than ADHD was reported in 44% of cases; however, many of the stated conditions appeared to be relatively minor." (p. 14)

Lilly om samma ämne:

"Attention-deficit/hyperactivity disorder as a disease state presents patients with significant symptoms and co-morbidities that provide confounding factors and competing aetiology in the development of psychiatric and nervous system adverse events. The patient population would appear to be more significant in the aetiology of these psychiatric adverse events than would atomoxetine treatment." (p. 1278)

Den FDA-rapport som citeras är alltså ***Psychiatric Adverse Events Associated with Drug Treatment of ADHD: Review of Postmarketing Safety Data,*** publicerad den 3 mars 2006. [1] Den analyserade inkomna uppgifter om manier, psykoser och hallucinationer i samband med utskrivning av Strattera (och andra ADHD-medel) upp till juni 2005. (Rapporten inkluderade också data om aggression och självmordsbenägenhet i samband med behandling med dessa medel.)

Lilly-rapporten som citeras är alltså ***Cumulative review of Spontaneous Case Reports of Mania, Psychotic Disorders, Hallucinations, and*** **Agitation,** som sändes ut av det brittiska läkemedelsverket MHRA till europeiska läkemedelsmyndigheter helt nyligen, i februari 2008. [6] I denna rapport analyserar Lilly inkomna uppgifter om manier, psykoser och hallucinationer i samband med utskrivning av Strattera. FDA-rapporten täckte data upp till juni 2005; Lillys analys täcker data upp till november 2007. I rapporten framgår att det till november 2007 **inkommit 513 fall av manier, psykoser eller hallucinationer i samband med Stratterabehandling**. (Rapporteringen av biverkningar anses generellt vara 1-10 procent av den faktiska mängden.)

Som man ser ovan använder Lilly följande strategi i sin analys av psykoser i samband med Stratterabehandling: **1.** Beskriv tillståndet (i det här fallet ADHD) som sammankopplat med *en stor mängd* andra psykiatriska tillstånd (”comorbidities”). På så sätt kan reaktioner (som mani och hallucinationer) ses som symtom på dessa andra ”störningar”, inte som skapade av psykofarmakan. **2.** Ta alla chanser att se störande faktorer (”confounding factors”) i fallberättelserna. Gör så mycket som möjligt av dessa, så att Strattera *aldrig* kan ses som den troliga orsaken till reaktionen. **3.** Beskriv de rapporterade fallen av manier, psykoser och hallucinationer som *inte egentligen* manier, psykoser och hallucinationer. Beskriv dem istället som ”vaga” och som troliga representanter för ”andra fenomen”. **4.** Gör allt för att tona ner de klara fallen av ”positive dechallenge” (där de psykotiska manifestationerna försvann när Strattera togs bort). Säg istället att hallucinationer, psykos eller mani är episodiska, att det troligen rörde sig om fall av ”spontan återhämtning” (“spontaneous remission”), och att reaktionen troligen inte alls hade något med Strattera att göra.

Den 21 oktober 2008 bestämdes det att den europeiska varningstexten om Strattera skulle ändras. Det tog sedan en månad innan denna gavs ut av den engelska läkemedelsmyndigheten MHRA, och ytterligare 2 månader innan följande varningstext utgavs i FASS den 19 januari 2009 – tre år efter det att den ovan beskrivna FDA-rapporten gav bevisen för dessa skador.:

”Psykotiska eller maniska symtom
Behandling med normala doser av atomoxetin [Strattera] kan orsaka akuta psykotiska eller maniska symtom, t.ex. hallucinationer, vanföreställningar, mani eller agitation hos barn och ungdomar, även hos dem som aldrig tidigare haft psykotisk sjukdom eller mani. Om sådana symtom uppträder kan man misstänka att de orsakas av atomoxetin, och utsättning av behandlingen bör övervägas. Risken att Strattera kan förvärra existerande psykotiska eller maniska symtom kan inte uteslutas.”

Janne Larsson
skribent
janne.olov.larsson@telia.com

Referenser:

[1] FDA, *Psychiatric Adverse Events Associated with Drug Treatment of ADHD: Review of Postmarketing Safety Data,* released March 3, 2006.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/06/briefing/2006-4210b_11_01_AdverseEvents.pdf
[2] Läkemedelsverket, *Strattera*,
http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/MonographyPage 4335.aspx
[3] Eli Lilly, *Cumulative review of Spontaneous Case Reports of Mania, Psychotic Disorders, Hallucinations, and Agitation,* Appendix 16 to Periodic Safety Report 9 for Strattera, 2008,
http://jannel.se/Lilly_psychosis_strattera.pdf