Nya data om ”ADHD-medicinen” Strattera: manier, psykoser, hallucinationer

Den 3 mars 2006, för mer än två år sedan, 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 har Läkemedelsverket ännu inte berättat något om saken.

Den 19 december 2007 försäkrade socialminister Göran Hägglund följande, som svar på en fråga i riksdagen om rapporteringen av skadeverkningar av läkemedel:

> "Om nya rön någonstans i världen visar att ett läkemedel som redan är i bruk kan ha hittills okända skadeverkningar, går ett larm ut som når ansvariga myndigheter över hela världen. Läkemedelsverket förmedlar snabbt informationen till förskrivare och till apotek i Sverige." **[3]**

Men så är det alltså inte. De data om Strattera, som framlagts av oberoende bedömare vid FDA, har efter två år ännu inte nått förskrivare Sverige. I USA utgavs varningar grundade på FDA-rapporten, redan i mitten av 2006. **[4]**

I Sverige kan föräldrar, vars barn ges Strattera, i stället få höra att deras berättelse om hallucinationer enbart handlar om barnets livliga fantasi. Och att det bara är att fortsätta med medicinen.

Även om Läkemedelsverket inte berättat har svensk media utförligt rapporterat om farorna med Strattera, redan två dagar innan medlet godkändes i Sverige. I artiklarna som då skrevs hänvisade man till FDA-bedömningen och berättade om de rapporterade fallen ”av psykotiska tillstånd, manier och hallucinationer”. **[5]**

Men svenska läkare fick inte av ledande psykiatriker eller av Läkemedelsverket veta något om detta. I Läkartidningen ondgjorde sig den medicinska chefredaktören över att artiklarna överhuvudtaget fick skrivas, och kallade uppgifterna i dem ”oseriösa hälsobudskap”.

Vi har ni kommit till april 2008 – fortfarande finns inga som helst varningar utgivna i Sverige om det som stod i FDA-rapporten för två år sedan.

I stället för att ta till sig innehållet i FDA-bedömningen begrundar nu Läkemedelsverket och andra europeiska läkemedelsmyndigheter en **rapport** om saken, ***utgiven av tillverkaren själv, Eli Lilly.*** **[6]**

Det är med andra ord så att Läkemedelsverket bortsett från den skarpa amerikanska rapporten och i stället tänker 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 nu gjort – 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) kan 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." **[4]** [Kursivt här.]

Det här är vad *Eli Lilly* skriver 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 fortsätter 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.

Så hur kommer det att bli? Ska Läkemedelsverket (och andra europeiska läkemedelsmyndigheter) följa i Eli Lillys ledband eller ska man till slut ta till sig de skarpa varningarna i den två år gamla amerikanska analysen?

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

Snöbollsgränd 22
129 45 Hägersten

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] Hägglund, *svar skriftlig fråga*, riksdagen den 19 december 2007,
http://www.riksdagen.se/webbnav/index.aspx?nid=71&dtyp=frs&rm=2007/08&dok_id=GV12508&nr=508
[4] FDA, godkänd text Strattera, http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021411s019lbl.pdf
Strattera, tidigare version, 29 augusti, 2006, http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021411s018lbl.pdf
[5] Aftonbladet, *Åt Strattera - tog sitt liv,* 19 april 2006,
http://www.aftonbladet.se/kropphalsa/nyheter/article370952.ab?service=print
Aftonbladet, *Läkarnas hemliga dubbelspel,* den 19 april 2006,
http://www.aftonbladet.se/kropphalsa/nyheter/article370930.ab
[6] 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