



Holbergsgade 6
DK-1057 København K

T +45 7226 9000
F +45 7226 9001
M sum@sum.dk
W sum.dk

Folketingets Sundheds- og Ældreudvalg

Dato: 09-12-2016
Enhed: Lægemeddepolitik og Internationale Forhold
Sagsbeh.: DEPCRV
Sagsnr.: 1609625
Dok. nr.: 242090

Folketingets Sundheds- og Ældreudvalg har den 17. oktober 2016 stillet følgende spørgsmål nr. 63 (Alm. del) til sundheds- og ældreministeren, som hermed besvares.

Spørgsmål nr. 63:

”Vil ministeren indhente de nødvendige oplysninger fra bl.a. Cochrane-samarbejdet og på baggrund heraf redegøre for, hvilke nationale og internationale studier der er foretaget om udviklingen i brugen af og bivirkninger ved børn og unges brug af sove-midler indeholdende melatonin?”

Svar:

Jeg har til brug for besvarelsen indhentet en udtalelse fra Lægemeddestyrelsen, hvortil jeg kan henholde mig. Styrelsen oplyser følgende:

”Lægemeddestyrelsen har den 27. oktober 2016 offentliggjort en rapport med titlen ”Melatonin – Bivirkninger hos børn og unge – et litteraturstudie”, som indeholder en gennemgang af den videnskabelige litteratur med fokus på bivirkninger hos børn og unge under 25 år.

Af rapporten fremgår, at antallet af børn og unge, der får udskrevet lægemidler med melatonin, er stigende. I Danmark er antallet af melatoninbrugere under 25 år således steget fra 6.391 i 2011 til 12.381 i 2015¹. To nyere danske tværnsnitsstudier fra Børne- og Ungdomspsykiatriske universitetsklinikker i Århus og København viste samlet, at 18-29 % af de børne- og ungdomspsykiatriske patienter, som var i psykofarmakologisk behandling, var i behandling med melatonin for søvnforstyrrelser enten som monoterapi eller samtidig med andre psykofarmaka².

Der er også set en tendens til stigning i forbruget af melatonin til børn og unge i andre lande, fx England og Sverige³.

¹ For mere detaljerede oplysninger om forbruget af melatonin til børn, henvises til Lægemeddestyrelsens anden rapport fra oktober 2016: Melatonin – Brugere mellem 0-17 år af lægemidler med melatonin.

² Brauner JV et. Al. Off-Label Prescription of Psychopharmacological Drugs in Child and Adolescent Psychiatry, J. Clin Psychopharmacol 2016; 36: 500-507, og Nielsen ES et. al., Off-label prescribing of psychotropic drugs in Danish child and adolescent psychiatric outpatient clinic. Eur Child Adolesc Psychiatry 2016; 25: 25-31.

³ London New Drugs Group APC/DTC Briefing. Melatonin in paediatric sleep practice 2008. 2016 og Catrin Furster et Al. The use of melatonin in Swedish children and adolescents – a register-based study according to age, gender, and medication of ADHD J. Clin Pharmacol (2015) 71:877-881.

Sikkerheden ved anvendelse af melatonin til børn og unge

Lægemiddelstyrelsens rapport "Melatonin – Bivirkninger hos børn og unge – et litteraturstudie" omfatter en gennemgang af 30 artikler om resultaterne fra 23 dobbeltblindede, randomiserede og placebokontrollerede forsøg med deltagelse af børn og unge under 25 år. Forsøgspersonerne deltog således i lodtrækningsforsøg, hvor de har fået melatonin og/eller placebo. Ti forsøg var et såkaldt "cross-over forsøg", hvor hver deltager får en periode med melatoninbehandling og en periode med placebo-behandling. Formålet med litteraturgennemgangen var at undersøge sikkerheden ved anvendelse af melatonin til børn og unge.

Lægemiddelstyrelsen har til brug for rapporten foretaget en systematisk søgning med henblik på at inddrage data om bivirkninger fra alle tilgængelige dobbeltblindede, randomiserede og placebokontrollerede forsøg. Den systematiske litteratursøgning er foretaget i PubMed. Søgningen omfatter såvel nationale som udenlandske studier. Studierne er udført på børn med en række forskellige sygdomme (autisme, ADHD, epilepsi, atopisk dermatitis, forskellige psykiske lidelser, Respiratorisk Distress Syndrom, dyspepsi, enuresis, bipolar lidelse og søvnforstyrrelser). Det var oftest børn og unge med søvnforstyrrelser kombineret med anden sygdom. Metaanalyser af placebokontrollerede studier, der har undersøgt melatonins effekt ved søvnforstyrrelser, har vist, at melatonin reducerer tid til indsovning signifikant. Overordnet konkluderer metaanalyserne, at melatonin er et sikkert lægemiddel til korttidsbrug. Der er dog ikke et tilstrækkeligt antal længerevarende studier til, at man kan udelukke skadelige virkninger ved langtidsbrug.

Lægemiddelstyrelsen konkluderer i rapporten, at den eksisterende litteratur indikerer, at melatoninbehandling har milde og typisk forbigående bivirkninger ved brug hos børn og unge. Der er ingen studier, der systematisk har undersøgt, om bivirkningerne har sammenhæng med varigheden af behandlingen. Bivirkningerne er oftest beskrevet som hovedpine, svimmelhed, kvalme og søvnighed. Der er ingen publicerede rapporter om meget alvorlige eller livstruende bivirkninger. Det fremgår af rapporten, at antallet af studier af god kvalitet begrænser sig til en håndfuld, og der findes ingen placebokontrollerede forsøg, der varer længere end 12 uger. Med hensyn til kortlægning af bivirkninger ved brug af melatonin hos børn og unge, er der en meget varierende kvalitet i de metoder, der er anvendt i monitoreringen, og metoderne er ofte sparsomt beskrevet eller udeladt.

Cochrane Instituttet

Lægemiddelstyrelsen har til brug for besvarelsen af dette spørgsmål foretaget en søgning efter artikler, der er udgivet af Cochrane Instituttet, om studier med anvendelse af melatonin til børn og unge.

Cochrane Instituttet har udgivet 2 videnskabelige artikler om anvendelse af melatonin til børn. Den ene artikel⁴ er udgivet i august 2011 og vedrører anvendelse af melatonin som supplement til behandling af børn med epilepsi. Artiklen indeholder en gennemgang af 6 studier. I artiklen konkluderer forfatteren, at de 6 studier er metodisk dårlige, og at studierne ikke systematisk evaluerer frekvensen af epilepsianfald og bivirkninger. Det fremgår af artiklen, at det ud fra data i de seks artikler ikke er muligt at drage en konklusion om melatonins rolle i forhold til reduktion af frekvensen af anfald hos patienter med epilepsi.

⁴ Francesco Brigo: "Melatonin as add-on treatment for epilepsy", 11. august 2011, Cochrane Review, offentliggjort i Cochrane Library.

Den anden artikel⁵ er fra november 2011 og vedrører anvendelse af melatonin til børn med nedsat syn og søvnproblemer. Forfatterne identificerede først 9 studier og konkluderede efterfølgende, at der ikke findes kvalitetsdata, som er egnede til en vurdering af, om man kan støtte eller afvise brug af lægemidler med melatonin til børn med synshandicap og søvnproblemer.

Lægemiddelstyrelsen har kontaktet Det Nordiske Cochrane Institut for at høre, om instituttet har udgivet flere artikler om anvendelse af melatonin til børn og unge. Det Nordiske Cochrane Institut har oplyst, at der ikke er udgivet andre artikler om emnet af Cochrane Instituttet, og at instituttet ikke arbejder med dette område.”

Videre oplyser Lægemiddelstyrelsen, at Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har godkendt en ”Paediatric **Investigation Plan**” for det godkendte lægemiddel Circadin®, der indeholder melatonin. Planen indeholder studier, der skal undersøge lægemidlets sikkerhed og virkning med henblik på at få godkendt et lægemiddel til behandling af søvnløshed hos børn.

Styrelsen henviser endelig til besvarelsen af SUU alm. del spørgsmål 587 og til rapporten ”Melatonin – Bivirkninger hos børn og unge – et litteraturstudie.

Med venlig hilsen

Sophie Løhde / Camilla Rosengaard Villumsen

⁵ Sohil Khan et al.: ”Melatonin for non-respiratory sleep disorder in visually impaired children”, 9. november 2011, Cochrane Review, offentliggjort i Cochrane Library.