

Farmakologisk behandling av depression hos barn och ungdomar – en uppdatering av kunskapsläget

– Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarnas enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Uppdatering av SBU-rapport

”Effekten av behandling med farmaka vid depression hos barn och ungdomar”

Anne-Liis von Knorring

Efter att SBU publicerade en genomgång av kontrollerade behandlingsstudier av antidepressiva farmaka till barn och ungdomar med depression har det tillkommit flera placebokontrollerade studier. Här nedan sammanfattas dessa.

Fluoxetin

Ungdomar 12–18 år med egentlig depression indelades i fyra grupper. Den första fick fluoxetin 10–40 mg (N=109), den andra fick placebo (N=112), den tredje fick kognitiv beteendeterapi (CBT, N=111) och den fjärde fick kombinationsbehandling av fluoxetin och CBT (N=107) (1). Studien pågick under tolv veckor och jämn könsfördelning förelåg. Nästan hälften (48 %) hade förutom depression en ytterligare och pågående psykiatrisk diagnos. Vanligast var ångeststörning (27 %) och utagerande beteende (23 %). Endast 10 % hade dystymi-diagnos, men den genomsnittliga durationen i depressiv fas var 40 veckor (3–572). De flesta (86 %) hade sin första depressiva episod under studien och nästan alla (98 %) skattades lida av medelsvår eller svår depression. Kombinationsbehandling med fluoxetin och CBT var signifikant bättre än enbart fluoxetin ($p=0,02$), CBT ($p=0,001$) eller placebo ($p=0,001$). I jämförelse mellan enbart fluoxetin och CBT var fluoxetin signifikant bättre ($p=0,01$). Det förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan CBT och placebo vad gällde svaret på behandling ($p=0,4$). Andelen responders var 71 % med kombinationsbehandling, 61 % med enbart fluoxetin, 43 % med CBT och 35 % med placebo.

Paroxetin

Ytterligare två studier av paroxetin som jämfört med placebo har genomförts vilka inte visade någon skillnad mellan grupperna. Läkemedelsmyndigheten

i USA (FDA) har meddelat att de bedömt att paroxetin inte är visat effektivare än placebo (2). De brittiska och amerikanska läkemedelsmyndigheterna avråder också från användning av paroxetin för behandling av depressioner hos barn och ungdomar på grund av en ökad förekomst av självmordstankar och självmordsförsök (2,3).

Sertralin

Sertralin, 50–200 mg per dygn (medeltal 131 mg) jämfördes med placebo hos 189 respektive 187 barn och ungdomar 6–17 år gamla (4). Detta är ursprungligen två separata studier, som slagits ihop till en. Studien startade med två veckors utvärdering. Alla hade medelsvår eller svår depression. Majoriteten (86 %) hade sin första episod. Hälften hade hereditet för depression. Endast 40 % hade en ytterligare psykiatrisk diagnos. De vanligaste var ångeststörning och trotsyndrom. Patienterna randomiserades till sertralin eller placebo och denna del av studien varade tio veckor. Andelen yngre barn 6–11 år var 47 %. De som behandlats med sertralin förbättrades signifikant mer än de som fick placebo. Redan efter en veckas behandling fanns en skillnad vad gäller global förbättring (CGI-I) och efter två veckor såg man också skillnad med skalor som mätte depressionens svårighet (CDRS-R och CGI-S). Bäst förbättring sågs vad gäller symtomen irritation, självförtroende, gråt, oengagerat tal och underaktivitet. Ungdomar förbättrades mer än de yngre barnen (6–11 år). Vid studiens slut mötte 69 % av dem som fått sertralin kriterierna för respons (40 % förbättring enl. CDRD-R) och 59 % av dem som fick placebo.

Citalopram

Citalopram har prövats i en studie som pågick åtta veckor på barn 7–17 år med egentlig depression (5). De randomiserades efter en veckas enkel-blindbehandling till citalopram 20–40 mg (N=89, 45 barn och 44 ungdomar) eller till placebo (N=85, 38 barn och 47 ungdomar). Den genomsnittliga varaktigheten i depressionsepisoden var knappt 20 månader och för majoriteten (80 %) var det första episoden. Diagnoserna ADHD, PTSD, PDD, CD, ODD, mental retardation och alkohol/drogmissbruk uteslöt deltagande i studien. Psykoterapi eller beteendeterapi fick inte ha påbörjats tre månader före screeningen eller under studien. Vid studiens slut hade 36 % med citalopram och 24 % med placebo svarat ($p < 0,05$). Svar definierades som ≤ 28 enligt CDRS-R. Effektstorleken var 2,9.

En ytterligare studie har gjorts på ungdomar 13–18 år, där 124 randomiserades till citalopram och 120 till placebo (6). De som tagit första tabletten utgjordes av 121 med citalopram och 112 med placebo. Sjutiofyra procent utgjordes av flickor. Majoriteten hade svår depression (MADRS 30 ± 5 , GAF 55 ± 7). Effekten mättes med K-SADS-P, BDI och MADRS. Studien pågick under tolv veckor. Omkring 1/3 avbröt i båda grupperna. Man fann ingen signifikant skillnad mellan aktiv substans eller placebo. Andelen som svarade på behandling (nedstämdhet och anhedoni ≤ 2 enligt K-SADS-P) var 59 % i citalopramgruppen och 61 % i placebogruppen. Eftersom 2/3 även fick olika former av psykoterapi gjordes en post-hoc-analys av dem som inte fått någon sådan behandling och 52 % citaloprambehandlade jämfört med 22 % placebobehandlade svarade på behandling, dvs. MADRS-poäng minskade med > 50 % ($p < 0,05$).

Fluvoxamin

Studier med fluvoxamin vid depression har inte publicerats eller redovisats på kongresser.

Venlafaxin

Två studier, som inte publicerats, har tillkommit där venlafaxin jämförts med placebo hos 7–17 år gamla barn med egentlig depression. Enligt sammanfattning från FDA har ingen skillnad i effekt mellan de som fick aktiv substans och placebo påvisats i dessa studier (7).

Långtidsbehandling med antidepressiva

En placebokontrollerad studie rörande återfallsprevention med fluoxetin finns publicerad (7). Barn och ungdomar randomiserades efter att ha svarat på behandling med fluoxetin 20–60 mg i en placebokontrollerad behandlingsstudie (8). Studien rörande återfallsprevention varade 32 veckor av sammanlagt 51 veckor. Efter akutstudien blev de som inte svarade på fluoxetin 20–40 mg upptitrerade till 60 mg fluoxetin. De som svarade på behandling med 20 mg fick stå kvar på denna dos. För att bibehålla studien

i blind design fortsatte de som började med placebo att behandlas med placebo. Efter 19 veckor randomiserades de som gått i remission (CDRS-R ≤ 28) på fluoxetin till placebo eller fortsatt fluoxetin (9). Sammanlagt ingick 75 barn och ungdomar 8–17 år i denna del av studien (40 med fluoxetin och 35 med placebo). Medeltalet för tiden till återfall var 180 ± 17 dagar för dem som fick fortsatt fluoxetin och 71 ± 10 dagar för dem som fick placebo ($p < 0,05$). Återfall definierades som CDRS-R < 40 och förvärring av depressionssymtom under två veckor eller att det kliniskt bedömdes vara en försämring. Relaps förelåg hos 21 % i fluoxetingruppen och 47 % i placebogruppen. Vid studiens slut var förändringen från baseline inte signifikant skilda mellan fluoxetin och placebo vad gäller CDRS-R totalt, men CGI-I var bättre hos dem som fått fluoxetin än de som fått placebo ($1,9 \pm 1,2$ vs $3,2 \pm 1,8$, $p = 0,011$).

Självskadande beteende

På senare tid har en annan biverkan rapporterats för SSRI och nyare antidepressiva, vilket är en ökad förekomst av självmordstankar och självdestruktivt beteende under första veckorna av behandlingen hos ungdomar. Detta är särskilt uttalat för paroxetin och venlafaxin. Det rör sig dock endast om mindre än fem procent av de behandlade patienterna (10). Inga fullbordade suicid har rapporterats från de placebokontrollerade studierna. I en studie rörande antidepressiv behandling i primärvård fann man att risken för självskadande beteende upp till 18 år var något ökad (OR 1,6) hos dem som fått behandling med SSRI jämfört med dem som fått tricyklika (11). Inga fullbordade suicid fanns rapporterade.

Slutsatser

- Det finns stöd för att fluoxetin är effektivare än placebo för korttidsbehandling av depression (Evidensgrad A).
- Det finns visst stöd för att sertralin och citalopram har effekt mot depression hos ungdomar (Evidensgrad B).
- Paroxetin har inte visats ha bättre effekt än placebo i en publicerad och två opublicerade studier (Evidensgrad A).
- För fluvoxamin saknas helt publicerade studier.
- Studier av långtidseffekt visar visst stöd för att fluoxetin kan minska återfall (Evidensgrad B).
- Inga antidepressiva är godkända i Sverige för behandling av barn och ungdomar.
- I jämförelse mellan kognitiv beteendeterapi (CBT) och fluoxetin finns det visst stöd för att farmakabehandling har bättre effekt på depression än CBT (Evidensgrad B).
- Det finns visst stöd för att kombinationsbehandling CBT och fluoxetin är bättre än enbart fluoxetin (Evidensgrad B).

Tabell I. Randomiserade kontrollerade studier av SSRI och placebo vid depression.

Studie	Ålder år	Antal totalt aktiv/placbo	Diagnos	Substans	Tid veckor	Dos mg	Plasma konc.	Mått	Effekt	Anmärkning
Wagner 2003	6-17	376 (189/187)	MDD DSM-IV	sertralín placebo	10	50-200	nej	CDRS-R CGI-I	sertrr > plac	
March 2004	12-17	327 (216/112)	MDD DSM-IV	fluoxetin placebo	12	10-40	nej	CDRS-R CGI RADS SIQ-Jr	flux > plac	fluox+CBT N=107
Wagner 2004	12-17	178 (93/85)	MDD DSM-IV	citalopram placebo	8	20-40	nej	CDRS-R CGI	cit > plac	1 v. placebo run-in
v Knorrning 2005	13-18	244 (124/120)	MDD DSM-IV	citalopram placebo	12	10-40	ja	K-SADS-BDI MADRS	cit=plac	hög placebo respons
		subgrupp- ej psykoter 65 (29/36)							ej psykoter cit > plac	

Tabell II. Randomiserad kontrollerad studie av fluoxetin och Kognitiv Betende Terapi (CBT) vid depression

Studie	Ålder år	Antal (cbt+aktiv/aktiv/cbt)	Diagnos	Substans	Tid veckor	Dos mg	Plasma konc.	Mått	Effekt	Anmärkning
March 2004	12-17	(107/109/111)	MDD DSM-IV	fluox	12	10-40	nej	CDRS-R CGI RADS SIQ-Jr	fl+CBT > fl fl+CBT > CBT fluox > CBT	mindre suicidalitet med CBT

Tabell III. Randomiserad kontrollerad studie av återfallsprevention med fluoxetin och placebo vid depression

Studie	Ålder år	Antal (aktiv/plac)	Diagnos	Substans	Tid veckor	Dos mg	Plasma konc.	Mått	Effekt	Anmärkning
Emslic 2004	8-17	75 (40/35)	MDD DSM-IV	fluox	32	20-60	nej	CDRS-R CGI-I	fluox > plac	

Referenser

1. March JS, TADS team. Fluoxetine, Cognitive-Behavioral Therapy, and their Combination for Adolescents with Depression. Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Randomized Controlled Trial JAMA 2004;292(7):807–20.
2. FDA statement regarding the anti-depressant Paxil for pediatric population. In: Food and Drug Administration (FDA), USA;2003.
3. Duff G. Safety of Seroxat (paroxetine) in children and adolescents under 18 years - contraindications in the treatment of depressive illness. In: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), UK;2003.
4. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. Two randomized controlled trials. JAMA 2003;290(8):1033–93.
5. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Citalopram for the Treatment of Major Depression in Children and Adolescents. Am J Psychiatry 2004;161:1079–83.
6. von Knorring A-L, Olsson GI, Thomsen PH, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. J Clin Psychopharm 2005. Re-submitted.
7. Dubitsky GM. Review and evaluation of clinical data. Placebo-controlled antidepressant studies in pediatric patients. FDA, HFD 120,2004.
8. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41(10):1205–15.
9. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL, et al. Fluoxetine Treatment for Prevention of Relapse of Depression in Children and Adolescents: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:1397–405.
10. Mosholder AD. Suicidality in pediatric clinical trials of antidepressant drugs: Comparison between previous analyses and Colombia University classification. FDA, D040495,2004.
11. Martinez C, Rietbrock S, Wise L, et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. BMJ 2005;330:389.

Fluoxetin vid egentlig depression hos barn och ungdomar

Hans Melander

Klinisk effekt

Den kontrollerade kliniska effektdokumentationen består av tre korttidsstudier, varav en var företagsdriven (HCJE) och två prövarinitierade (X065, TADS), samt en fortsättningsstudie med syfte att studera relapsförebyggande effekt.

Korttidsstudier

Design

I samtliga studier jämfördes fluoxetin med placebo i en parallellgruppsstudie med åtta (HCJE och X065) eller tolv (TADS) veckors dubbelblind behandling. I två studier (HCJE och X065) föregicks den dubbelblinda behandlingen av en till två veckors singelblind placebobehandling efter vilken placeboresponders exkluderades. X065 var en singelcenterstudie medan de övriga genomfördes som multicenterstudier. I TADS randomiserades till ytterligare två grupper i vilka patienterna behandlades öppet med fluoxetin och kognitiv beteendeterapi respektive enbart kognitiv beteendeterapi.

Studiepopulation

Öppenvårdspatienter av båda könen som uppfyllde DSM-III-R/DSM-IV-kriterierna för egentlig depression och ansågs normalbegåvade samt i studierna HCJE och TADS hade en initial CDRS-R-poäng över 40 respektive 44, kunde inkluderas. I HCJE och X065 inkluderades både barn och ungdomar (8–17 år) medan endast ungdomar (12–17 år) studerades i TADS. Patienter med andra psykiska störningar (bipolär störning, psykotisk depression, ätstörningar, oberoende sömnstörning, borderline-personlighet) och annan allvarlig samtidig sjukdom exkluderades. Även patienter för vilka hög suicidal risk ansågs föreligga exkluderades.

Dosering

I studie HCJE och TADS tillämpades flexibel dosering med en startdos på 10 mg/dag som efter en vecka höjdes till 20 mg och i den senare studien om möjligt och nödvändigt kunde höjas ytterligare till 40 mg. I X065 studerades fast dosering 20 mg, som

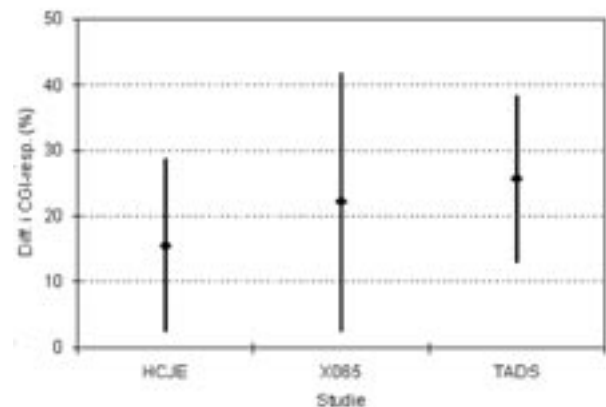
dock vid intolerans kunde halveras genom varannandagsmedicinering.

Effektmått

Gemensamma skattningsskalor i de tre studierna var Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) och Clinical Global Impression of Improvement (CGI-Improvement). I studierna HCJE och X065 användes CDRS-R-responders (minst 30 % reduktion av den initiala poängen) som primärt effektmått medan två primära effektmått specificerades i TADS, totalpoäng på CDRS-R och CGI-responders (Very much improved or Much improved). Bland de sekundära variablerna märks Children's Depression Inventory, Becks Depression Inventory, Montgomery Asberg Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale och Global Assessment of Functioning.

Resultat

Utfallet i korttidsstudierna uppvisade det gängse mönstret i studier för vuxna för en substans med antidepressiv effekt, en blandning av signifikanta och icke-signifikanta resultat med en tydlig positiv tendens överlag (Tabell I och Figur 1).

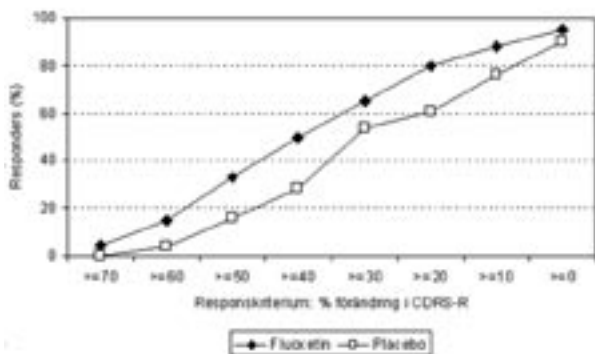


Figur 1. 95 % konfidensintervall för skillnad i andelen CGI-responders (%) i placebo-kontrollerade korttidsstudier

Tabell I. Förändring i CDRS-R och CDRS-R-responders i placebokontrollerade korttidsstudier

Studie/ Antal patienter	Variabel	Fluoxetin	Placebo	P-värde
HCJE N _{Flu} =109, N _{Pla} =101	Total CDRS-R CDRS-R-resp.	-22,1 65,1 %	-14,9 53,5 %	<0,001 0,093
X065 N _{Flu} =48, N _{Pla} =47	Total CDRS-R CDRS-R-resp.	-20,2 58,3 %	-10,5 31,9 %	0,013
TADS N _{Flu} =109, N _{Pla} =112	Total CDRS-R	-22,6	-19,4	0,100

Studie HCJE misslyckades med att uppnå signifikans för den primära effektvariabeln, minst 30 % reduktion av initial CDRS-R-poäng. Dock uppnåddes statistisk signifikans för alla övriga tänkbara responderdefinitioner (Figur 2). I TADS sågs en mindre effekt för den ena primära variabeln Total CDRS-R-poäng medan resultatet för den andra primära variabeln CGI-responders var väl i nivå med utfallet i övriga studier (Figur 1).



Figur 2. Andel (%) CDRS-R-responder för olika responskriterier. Statistiskt signifikanta skillnader ($p < 0,05$) för ≥ 60 , ≥ 50 , ≥ 40 , ≥ 20 och ≥ 10 % reduktion i CDRS-R.

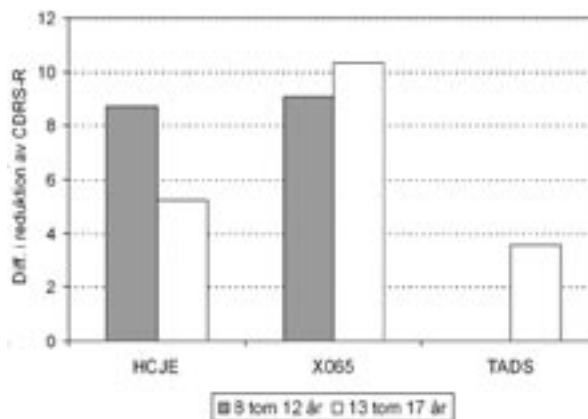
I separata analyser för barn och ungdomar, uppdalade efter ålder utan hänsyn till pubertal status, sågs inga statistiska belägg för att effekten skulle skilja sig mellan åldersgrupperna (Figur 3 och 4). Beträffande reduktion av den initiala CDRS-R-poängen sågs en tendens till mindre uttalad effekt för ungdomar. Med beaktande av den relativt goda effekten som observerades i TADS för CGI-responders finns dock sammantaget inget stöd för att tala om en sämre effekt hos ungdomar jämfört med barn. Kön fördelningen var jämn i alla studier (46–54 % flickor) och effektstorleken var jämförbar för de två könen.

Endast enstaka blygsamma effekter av kognitiv beteendeterapi sågs i TADS-studien. På grund av metodologiska brister kan dessa effekter ej tillmätas något värde.

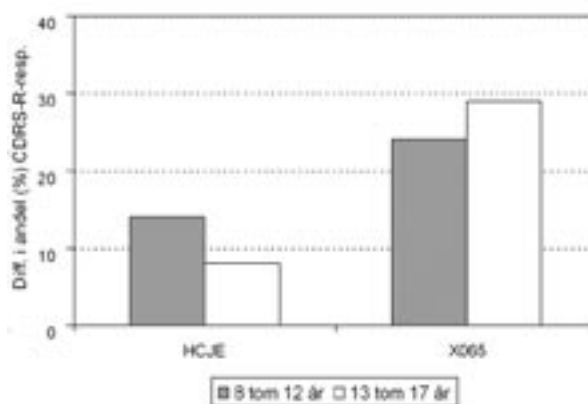
Underhållsbehandling

Kontrollerade data vid underhållsbehandling är begränsade och kommer från en fortsättningsstudie till HCJE. Efter den placebokontrollerade akuta behandlingsperioden följde en subkronisk period på tio veckor under vilken de som svarat på 20 mg fortsatte denna behandling, medan de som ej svarat randomiserades till 20 mg eller 40 mg. För den sista gruppen fanns möjlighet att höja dosen till 60 mg vid uteblivet svar efter fyra veckor. Efter den subkroniska fasen randomiserades responders till fortsatt behandling på aktuell dos eller placebo i maximalt 32 veckor.

Primär effektvariabel var tid till relaps. Relaps ansågs föreligga vid en CDRS-R-poäng över 40 och en period av minst två veckors försämring eller vid en försämring som enligt prövarens bedömning utgjorde skäl för att avbryta behandlingen.



Figur 3. Skillnad (fluoxetin minus placebo) i reduktion av Total CDRS-R-poäng för barn och ungdomar.



Figur 4. Skillnad (fluoxetin minus placebo) i andel (%) CDRS-R-responder för barn och ungdomar.

Totalt randomiserades 40 patienter till den relapsförebyggande perioden. Sex av 20 avbröt på grund av relaps i fluoxetingruppen jämfört med tolv av 20 i placebogruppen ($p=0,046$). I en alternativ analys i vilka endast de med en CDRS-R-poäng över 40 ansågs ha uppnått en relaps sågs likartade resultat avseende både effektstorlek och statistisk signifikans. En tredjedel av återfallen i placebogruppen inträffade inom en månad varför en del av den observerade effektfördelen för fluoxetin kan tänkas bero på utsättnings effekter.

Säkerhet

Säkerhetsdata från kontrollerade studier på barn och ungdomar med egentlig depression finns för drygt 250 patienter behandlade i upp till 51 veckor. De flesta har behandlats med 20 mg/dag.

I den sammanställning som gjorts av Lilly av studie HCJE och X065 sågs i stora drag samma biverkningsmönster som hos vuxna med undantag av maniska reaktioner, vilka förekommer mer frekvent (2,6 %) hos barn och ungdomar, och en sänkning av alkaliska fosfater. Hyperkinesi, agitation, maniska reaktioner, tremor och huvudvärk rapporterades signifikant mer frekvent för fluoxetin jämfört med placebo. Vidare

sågs för fluoxetin en signifikant lägre längdtillväxt (1,1 cm mindre än placebo) efter 19 veckors behandling.

I TADS-studien rapporterades psykiatriska biverkningar för signifikant fler patienter i fluoxetingruppen jämfört med placebogruppen (20 vs 9). För övriga biverkningar sågs inga signifikanta skillnader.

Av särskilt intresse är självmordsrelaterade händelser. Data avseende detta är dock osystematiskt redovisade i dokumentationen. Enligt Lillys sammanställning rapporterades bland allvarliga oönskade händelser fyra självmordsrelaterade händelser (en självmordstankar, två självmordsförsök, en avsiktlig överdos) på fluoxetin och en (avsiktlig självskada) på placebo i alla barnprovningar (exkl. TADS) (1,75 % vs 0,53 %). Textsträngsökningar för att identifiera ytterligare fall resulterade i en total incidens för självmordsrelaterade händelser på 3,6 % respektive 3,8 %. Incidenssiffrorna för självmordsförsök uppgavs till 2,4 % respektive 1,9 %. Vid begränsning till enbart barnstudier avseende egentlig depression identifierades fyra (1,61 %) självmordsförsök för fluoxetin och två (0,95 %) för placebo.

I säkerhetsvärderingen av TADS-studien fokuserades särskilt på skaderelaterade händelser (självskada, förvärrade självmordstankar, självmordsförsök, skada av andra inklusive aggressiva eller våldsamma tankar mot andra eller egendom) med självmordsrelaterade händelser (självmordsförsök eller förvärrade självmordstankar) som en undergrupp. Skaderelaterade händelser rapporterades för 13 fluoxetinpatienter och sex placebopatienter medan antalet självmordsrelate-

rade händelser var nio respektive fyra.

De data över självmordsrelaterade händelser som rapporterats för fluoxetin i placebo-kontrollerade studier kan inte på något avgörande sätt anses skilja sig från vad som rapporterats för andra SSRI, inklusive paroxetin.

Slutsats

En modest genomsnittlig effekt av fluoxetin vid egentlig depression hos barn och ungdomar har dokumenterats i tre korttidsstudier. Det kan ifrågasättas om den mest uttalade effekten sågs i X065 är representativ för vad man kan förvänta sig i klinisk praxis. Dels är studien en mindre singelcenterstudie, dels är det den enda prövarinitierade fluoxetinstudie på barn och ungdomar med egentlig depression som publicerats före år 2004 (rimligen borde fler försök ha gjorts sedan godkännandet i slutet på 1980-talet). HCJE och TADS utgör troligen en bättre grund för att extrapolera till klinisk praxis.

Det finns inga belägg för att effektstorleken skulle skilja sig mellan barn och ungdomar.

Huvudsakligen har 20 mg/dag studerats och något starkt stöd för att de som ej svarar på 20 mg skulle ha nytta av 40 mg finns ej.

Dokumentationen för långtidseffekt är knapp. Ett visst stöd finns för att fortsatt behandling efter 19 veckor har en relapsförebyggande effekt.

Mycket talar för att fluoxetinbehandling av barn och ungdomar kan medföra ökad risk för skaderelaterade händelser och självmordsrelaterade händelser. Vid varje beslut att behandla måste således de förväntade vinsterna vägas mot dessa potentiella risker.

Självmordsrelaterat beteende vid antidepressiv farmakologisk behandling av barn och ungdomar

Hans Melander

Efter rapporter om att den selektiva serotoninåterupptagshämmaren (SSRI) paroxetin tenderar att ge ett ökat antal självmordsrelaterade händelser (självmordsförsök, självmordstankar och självskadebeteende) jämfört med placebo i studier av deprimerade barn och ungdomar har flera utredningar gjorts där samtliga SSRI och besläktade substanser (mirtazapin och venlafaxin) värderats ur denna aspekt. Utredningarna som har gjorts av de amerikanska och engelska läkemedelsmyndigheterna samt för EU:s räkning av den holländska myndigheten omfattar dels placebokontrollerade studier, dels epidemiologiska studier baserade på den engelska primärvårdsdatabasen för forskning (General Practice Research Database, GPRD).

Placebokontrollerade studier

Av totalt 22 placebokontrollerade studier inkluderades patienter med egentlig depression i femton studier. Övriga studerade barnindikationer var ångest,

tvångssyndrom och social fobi. Behandlingsdurationen varierade mellan sex och tolv veckor vid egentlig depression och mellan åtta och sexton veckor för övriga indikationer.

Inga självmord inträffade i de placebokontrollerade studierna. För övriga självmordsrelaterade händelser försvåras jämförelserna mellan de olika substanserna av att självmordsförsök, självmordstankar och självskadebeteende rapporterades på olika sätt i olika studier och för olika substanser. Detta har hanterats på skilda sätt i de tre utredningarna varför resultaten skiljer sig något. Det övergripande mönstret, här representerat av resultatet av den engelska utredningen för den sammansatta händelsen självmordsrelaterat beteende (Tabell I), är dock detsamma.

Även om skillnaderna är små och ej statistiskt signifikanta för de enskilda substanserna, med undantag av venlafaxin, ses en genomgående överrisk för självmordsrelaterade händelser på minst 1–2 %-enheter. Denna överrisk är statistiskt säkerställd i en samman-

slagen analys. För fluvoxamin saknas placebokontrollerade data för barn och ungdomar på depressionsindikationen och för mirtazapin finns endast en studie med en självmordsrelaterad händelse vardera i test- och placebo-grupp.

I de placebokontrollerade studierna på övriga indikationer var antalet självmordsrelaterade händelser litet och någon överrisk kunde ej ses.

Epidemiologiska studier

I tre olika fall-kontrollstudier baserade på den engelska primärvårdsdatabasen (GPRD) med fokus på olika substanser och olika kontrollbehandlingar samt olika men överlappande tidsperioder mellan 1988 och 2003 befanns SSRI-preparaten vara associerade med en överrisk för självmordsrelaterat beteende (Tabell II). Inga självmord rapporterades i studierna.

Resultaten måste tolkas med viss försiktighet på

grund av selektiv förskrivning. Patienter med tidigare självmordsbeteende eller tidigare kontakt med psykiatri förskrevs oftare SSRI-preparat än tricykliska antidepressiva. Det fanns även belägg för att paroxetin valdes oftare än andra SSRI för dessa riskpatienter.

Slutsats

Inga självmord bland barn och ungdomar förekom i de placebokontrollerade studierna. Inte heller rapporterades några självmord i de epidemiologiska studierna. Från såväl placebostudierna som de epidemiologiska studierna finns dock klara indikationer på att behandling av depression hos barn och ungdomar med SSRI och besläktade substanser är associerade med en viss förhöjd risk för självmordsrelaterat beteende. Denna överrisk får potentiellt anses gälla alla SSRI och besläktade substanser så länge data saknas som visar att så ej är fallet.

Tabell I. Antal självmordsrelaterade händelser (självmordsförsök, självmordstankar och självskaðebeteende) i placebokontrollerade studier vid depression hos barn och ungdomar.

Substans	Aktiv behandling		Placebo	
	Antal patienter	Antal händelser (%)	Antal patienter	Antal händelser (%)
Citalopram	210	19 (9,0)	197	15 (7,6)
Fluoxetin	465	31 (6,7)	321	14 (4,4)
Paroxetin	378	14 (3,7)	285	7 (2,5)
Sertralin	189	5 (2,7)	184	2 (1,1)
Venlafaxin	182	13 (7,1)	179	3 (1,7)

Tabell II. Resultat från tre fall-kontrollstudier för patienter under 19 år. Odds Ratio för självmordsrelaterade händelser.

SSRI-preparat	Kontroll	Odds Ratio	95 % konfidensintervall
Fluoxetin	Dothiepin	1,3	0,6–3,0
Paroxetin	Dothiepin	1,7	0,7–4,1
Fluoxetin	Amitriptylin	1,4	1,0–1,9
Paroxetin	Amitriptylin	1,6	1,1–2,2
SSRI	TCA*	1,6	1,0–2,5
SSRI	Icke-SSRI**	1,8	1,0–3,2
SSRI	Icke-SSRI***	2,0	1,1–3,6
Paroxetin	Andra SSRI	1,4	0,9–2,2

*) Tricykliska antidepressiva, **) Inklusive venlafaxin, ***) Exklusive venlafaxin