

REPLIK OM ANTIDEPRESSIVA TILL BARN OCH UNGA:

Fortsatt restriktivitet är motiverad

■ Göran Isacson och Susanne Bejerot har i Läkartidningen hävdat att det utifrån erfarenheter från USA och Kanada finns ett samband mellan varningar för antidepressiva till barn och unga och ökat antal suicid [1]. Detta påstående använder de för att argumentera för SSRI-medicinering till deprimerade barn och unga. De skriver att det i USA år 2004, efter införande av varning för ökad suicidalitet vid SSRI-förskrivning, skedde en »... dramatisk ökning av antalet suicid i dessa åldersgrupper« och att självmordstalet »... förblivit på en hög nivå ...«.

Dock visar den amerikanska studien [2] att antalet självmord, avrundat till heltal, hos flickor under åren 2001 till och med 2005 var två per 100 000 individer varje år förutom 2002 då det var ett. För pojkarna var antalet självmord per 100 000 individer sju varje år.

Vad gäller den kanadensiska studien [3], från Manitoba, ett distrikt med en befolkning av Storstockholms storlek, hävdar Isacson och Bejerot att samma trend har rapporterats där. Denna slutsats drar inte de kanadensiska författarna, som sammanfattar: »... conclusions on whether this finding indicates a trend or an anomaly would be premature.«

Det är viktigt att notera skillnad mellan samvariation och kausalsamband. I denna diskussion handlar det om samvariation mellan ett fenomen med frekvens på några få per 100 individer (användning av SSRI-preparat) och ett fenomen med några få fall per 100 000 individer (antal fullbordade självmord). Varken den amerikanska eller den kanadensiska studien uttalar sig om kausalitet, vilket däremot Isacson och Bejerot antyder när de talar om samband.

För att utröna samband mellan medicinering och självmord krävs bland annat goda randomiserade kontrollerade studier på riskgrupper för fullbordat självmord. En sådan riskgrupp är patienter med självskador/självmordsförsök.

En Cochrane-genomgång av effekter vid SSRI-medicinering för denna patientgrupp visade ingen skillnad mot placebo [4]. En aktuell Cochrane-översikt av behandlingar av deprimerade barn och ungdomar formulerar: »Evidens för effektivitet av SSRI vid jämförelse med placebo vid behandling av depression hos barn och unga är långt ifrån övertygande«, och den kommenterar även bristen på studier med svårt deprimerade ungdomar: »Eftersom studier huvudsakligen har gjorts på ungdomar utan samsjuklighet och utan signifikant suicidalitet så är det oklart hur barn och unga med allvarliga svårigheter och med självmordsrisk skulle reagera« [5].

Den kliniska verkligheten speglas i en journalstudie av 82 barn som medicinerade med SSRI. Av dessa barn utvecklade 22 procent oönskade psykiska verkningar, varav hälften uppkom efter tre månaders medicinering [6].

En annan inblick i den kliniska vardagen ger en psykoterapistudie av unga efter självmordsförsök där 35 procent av ungdomarna som medicinerade med SSRI gjorde ett nytt självmordsförsök medan ingen av dem som var utan SSRI gjorde något nytt självmordsförsök [7].

En sammanfattning av vilken förväntad verkan vi kan få vid SSRI-medicinering av barn och unga med depression har getts i en metaanalys som visar att en patient av tio får en positiv verkan av SSRI [8].

Professor Garland vid British Columbia Children's Hospital sade redan 2004: »Den nedslående verkligheten är att antidepressiv medicinering har ingen eller minimal effektivitet vid depression i barndomen utöver en placeboeffekt« [9].

SSRI påverkar alla serotoninberoende fysiologiska system, och vi kan därför förvänta oss ett brett spektrum av verkningar. Av mer somatiskt profilerade verkningar kan vi notera minskad längdtillväxt, vilket förutom eventuell effekt av försämrad aptit kan vara relaterat till minskad mineralisering av skelettet [10-12], ökad blödningsrisk [13] samt risk för hyponatremi med ökad risk för hjärnödemed [14].

Verkningar med psykiatrisk profil inkluderar ökad risk för suicidala och homicidala impulser, negativa sexuella verkningar [15], utveckling av mani, överklighetskänslor av dissociativ karaktär, vanföreställningar, känslomässig avtrubbnings och likgiltighet, försämrad drömsömn, eftersom serotonin stör den kolinerga drömsömn [16, 17], skrämmande nattliga derealisationsupplevelser med oklarhet om vad som är dröm och vad som är verklighet samt försämrat närminne [18].

Sammanfattningsvis kan sägas att fluoxetin kan ges med begränsad förväntan om effekt och med vaksamhet för negativa verkningar. För att på allvar kunna veta vilken nytta och risk fluoxetin har för barn och unga bör en stor prospektiv studie med användning av koncentrationsbestämning göras.

Göran Högberg
med dr, överläkare,
BUP, Huddinge
goran.hogberg@sll.se

REFERENSER

1. Isacson G, Bejerot S. Fortsatt samband mellan varningar för antidepressiva till barn och unga och ökat antal suicid. Läkartidningen. 2008; 105:3361.
2. Bridge JA, Greenhouse JB, Weldon AH, Campo JV, Kelleher KJ. Suicide trends among youths aged 10 to 19 years in the United States, 1996–2005. JAMA. 2008;300:1025–6.
3. Katz LY, Kozyrskyj AL, Prior HJ, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. CMAJ. 2008;178: 1005–11.
4. Hawton K, Townsend E, Arensman E, Gunnell D, Hazell P, House A, et al. Psychosocial and pharmacological treatments for deliberate self harm. Psychosocial versus pharmacological treatments for deliberate self harm [review]. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001764.
5. Hetrick SE, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD004851.
6. Wilens TE, Biederman J, Kwon A, Chase R, Greenberg BA, Mick E, et al. A systematic chart review of the nature of psychiatric adverse events in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2003;13:143–52.
7. Donaldson D, Spirito A, Esposito-Smythers C. Treatment for adolescents following a suicide attempt: results of a pilot trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005;44: 113–20.
8. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. JAMA. 2007; 297:1683–96.
9. Vasar V, Appelberg B, Rimón R, Selvaratnam J. The effect of fluoxetine on sleep: a longitudinal, double-blind polysomnographic study of healthy volunteers. Int Clin Psychopharmacol. 1994;9:203–6.
10. Parra A. A common role for psychotropic medications: memory impairment. Med Hypotheses. 2003; 60: 133–42.

LÄS MER Fullständig referenslista
<http://lartakiv.lakartidningen.se>

NÄSTA SIDA Slutreplik från
Göran Isacson och Susanne
Bejerot

SLUTREPLIK I:

Suicid hos unga – för allvarligt för tom retorik

■ Med anledning av FDAs varningar för »suicidalitet« hos barn och unga som förskrivits SSRI påpekade Brent i New England Journal of Medicine 2004 att depression var den främsta riskfaktorn för suicid hos barn och unga, och att: »Today, we are able to identify young people who are at high risk for suicide and to offer empirically validated treatments for depression. It is ironic that concern about risks posed by antidepressants has arisen now, when the adolescent suicide rate has been decreasing for the first time in more than half a century« (citerad i referens 1 nedan).

Vi hävdade i Läkartidningen 2005 att myndigheternas »bannlysning« av SSRI till deprimerade barn riskerade bli kontraproduktiv [2]. Vi har därefter, 2007 och 2008, publicerat fakta som tyder på att våra farhågor besannats [3-7]. Förskrivningen av antidepressiva till barn och unga i USA minskade som avsett, men den långvariga nedgången i suicid ersattes redan 2004 av den största uppgången dittills under ett enda år, och den kvarstod på en förhöjd nivå 2005. Vi överläter åt var och en att avgöra vilka slutsatser som rimligen kan dras av detta.

Vi överläter också till läsaren att med hjälp av länken [5] kontrollera Högbergs påstående att suicidtal varit konstanta sedan 2001 (om man nu accepterar att Högberg tar sig friheten att välja ut ett godtyckligt referensår ur tabeller som omfattar tidsperioden 1996–2005). Högberg vantolkar sina källor och desinformerar medvetet trots ämnets allvar [8]. Han skriver: »En annan inblick i den kliniska vardagen ger en psykoterapistudie av unga efter självmordsförsök där 35

procent av ungdomarna som medicinerade med SSRI gjorde ett nytt självmordsförsök medan ingen av dem som var utan SSRI gjorde något nytt självmordsförsök.«

Om man läser den artikel som Högberg refererar till finner man att studien jämförde två psykoterapiformer och inte hade något med SSRI att göra, förutom att de svårast sjuka i båda psykoterapigrupperna behandlades med SSRI, däribland samtliga sex som gjorde förnyat suicidförsök [9].

Författarna påpekar uttryckligen att »causality cannot be inferred here, that is, these particular adolescents may have been started on medication due to their more severe clinical presentation, i.e., they had much higher level of suicidal ideation at baseline« (SIQ-scores 67,3 respektive 32,0, $P < 0,05$). Att vantolka en studie på just det sätt som dess författare varnar för är oredligt!

Göran Isacsson

docent, överläkare, affektiva mottagningen, Psykiatri Sydväst, Stockholms läns landsting
goran.isacsson@ssl.se

Susanne Bejerot

med dr, överläkare, Norra Stockholms psykiatri

REFERENSER

1. Brent DA. Antidepressants and pediatric depression – the risk of doing nothing. *N Engl J Med*. 2004; 351:1598–601.
2. Isacsson G, Bejerot S. Har Läkemedelsverket lämnat den evidensbaserade medicinen? Bannlysningen av SSRI till barn och ungdomar vilar på lösan grund. *Läkartidningen*. 2005;102:408–9.
3. Bejerot S, Isacsson G. Fortsatt samband mellan varningar för antidepressiva till barn och unga och ökat antal suicid. *Läkartidningen*. 2008; 105:3361.
4. Isacsson G, Bejerot S, Jarbin H. Färre barn behandlas med SSRI, fler begår självmord. Oroväckande trend bland barn och unga i USA. *Läkartidningen*. 2007;104:3180–1.
5. Bridge JA, Greenhouse JB, Weldon

AH, Campo JV, Kelleher KJ. Suicide trends among youths aged 10 to 19 years in the United States, 1996–2005. *JAMA*. 2008;300:1025–6. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/300/9/1025>

6. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1356–63.
7. Katz LY, Kozyskyj AL, Prior HJ, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Effect

of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. *CMAJ*. 2008;178: 1005–11.

8. Jarbin H, Bejerot S, Isacsson G. Sans och balans – SSRI bör ges! *Läkartidningen*. 2008;105:54–5.
9. Donaldson D, Spirito A, Esposito-Smythers C. Treatment for adolescents following a suicide attempt: results of a pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44: 113–20.

SLUTREPLIK II:

Ser inte »dramatisk ökning«

■ I studien av Bridge och medarbetare [1] framgår enligt artikelns första diagram att siffrorna för fullbordat självmord per år i åldersgruppen 10–19 år mellan 1996 och 2005 är 11, 11, 10 och sedan 9 hela vägen framåt. Förutom 2002 då det var 8. Jag kan inte finna en av Isacsson och Bejerot påtalande »dramatisk ökning« efter 2003 som »förblivit på en hög nivå« [2].

I en studie från England av Wheeler och medarbetare [3] följdes såväl antalet fullbordade självmord som antalet inläggningar på grund av självmordsförsök i åldersgruppen 12–19 år, under åren 1999 till 2005. Förskrivningen av SSRI fördubblades fram till 2003 och halverades därefter till ursprungsnivån. Varken under ökningen eller minskningen av SSRI-förskrivningen noterades någon samvariation med självmord eller självmordsförsök.

Vad gäller studien av Donaldson och medarbetare [4] kommenterade jag »En annan inblick i den kliniska vardagen ...«. Med detta menade jag att denna studie inkluderade suicidala patienter, till skillnad från de studier som gjorts på fluoxetin till deprimerade ungdomar. Trots att alla deltagarna fick psykoterapi återföll 35 procent av dem som behandlades med SSRI i ett nytt

självmordsförsök. Detta kan tolkas som att SSRI hos dessa barn som gick i psykoterapi inte hade någon effekt på självmordsförsök; det kan även tolkas som att hos dessa barn fanns en negativ påverkan av SSRI som ökade antalet självmordsförsök, eller det kan tolkas som att de utan SSRI skulle ha gjort fler självmordsförsök. Jag kan inte uttala mig om något av alternativen för denna fallserie, men 35 procents återfall i självmordsförsök ger inte tilltro till SSRI som självmordsförebyggande substans hos suicidala ungdomar.

Göran Högberg

med dr, överläkare, BUP, Huddinge
goran.hogberg@ssl.se

REFERENSER

1. Bridge JA, Greenhouse JB, Weldon AH, Campo JV, Kelleher KJ. Suicide trends among youths aged 10 to 19 years in the United States, 1996–2005. *JAMA*. 2008;300:1025–6.
2. Isacsson G, Bejerot S. Fortsatt samband mellan varningar för antidepressiva till barn och unga och ökat antal suicid. *Läkartidningen*. 2008; 105:3361.
3. Wheeler BW, Gunnell D, Metcalfe C, Stephens P, Martin RM. The population incidence of suicide and non-fatal self-harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: ecological study. *BMJ*. 2008;336:542–5.
4. Donaldson D, Spirito A, Esposito-Smythers C. Treatment for adolescents following a suicide attempt: results of a pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44: 113–20.