

Färre barn behandlas med SSRI, fler begår självmord

Oroväckande trend bland barn och unga i USA



GÖRAN ISACSSON, docent, överläkare, affektiva mottagningen, Psykiatri Sydväst, Stockholms läns landsting goran.isacsson@sll.se



SUSANNE BEJEROT, med dr, överläkare, Norra Stockholms psykiatri



HÅKAN JARBIN, med dr, överläkare, BUP-kliniken Halland

Självmord bland barn och unga (10–24 år) ökade dramatiskt (8 procent) under 2004, enligt officiell amerikansk statistik som nyligen offentliggjorts. Denna utveckling är särskilt anmärkningsvärd mot bakgrund av att antalet självmord i åldersgruppen hade minskat med 28 procent under perioden 1990–2003. Utvecklingen i USA, med betydligt större population, kan avslöja trender som i Sverige skulle ta årtal att upptäcka.

Amerikanska massmedier uppger att hälsovårdsmyndigheterna inte kan förklara ökningen av självmord. Vi befarar dock att orsaken är att deprimerade barn och unga i minskad utsträckning behandlas med antidepressiva läkemedel. Detta till följd av de starka varningar som utfärdades av såväl amerikanska som europeiska läkemedelsmyndigheter under 2003–2004 om att dessa preparat skulle kunna öka självmordsrisken hos barn och unga [1, 2].

Eftersom den aktiva substansen, med några undantag, inte kunnat visas vara mer effektiv än placebo i kliniska prövningar, gjordes bedömningen att SSRI och andra moderna antidepressiva åstadkom mer risk än nytta för barn och unga med depression.

Farmaka till barn kräver försiktighet

Barn är inte småväxta vuxna, utan just barn, och skiljer sig i flera här relevanta avseenden från vuxna. Man måste därför

iakta stor försiktighet när man förskriver farmaka till unga. Man kan inte utesluta risken av oönskade bieffekter på utvecklingsprocesser i kropp och hjärna; risken torde vara alltmer värd att beakta ju yngre patienten är.

Depressionsdiagnosen är behäftad med stora diagnostiska problem i dessa åldrar. Olika symptombilder kan vara inflyttade i varandra. Det föreligger också en risk för att SSRI-behandling leder till överslag i mani. Denna risk är betydligt större hos skolbarn än hos vuxna, eftersom tidigt debuterande depression inger misstanke om bipolär sjukdom. Också omgivningsfaktorer spelar stor roll, och miljöns påverkan synes större ju yngre barnet är. Det innebär att psykosociala åtgärder drastiskt kan förbättra en depressiv bild.

Mot denna bakgrund är det kanske inte helt förvånande att larmrapporter om ökad förekomst av självmordstankar, självskadande beteenden, fientlighet, stämningslabilitet och självmordshandlingar hos barn och unga som behandlats med SSRI mot depression ledde till stor uppståndelse och snabbt vidtagna säkerhetsåtgärder.

För snabb reaktion

Enligt vår uppfattning var dock säkerhetsåtgärderna baserade för lite på en allsidig vetenskaplig värdering och för mycket på den uppståndelse som åstadkoms av emotionellt laddade fallrapporter, ideologiskt präglade »konsumentorganisationer«, uttalat antipsykiatriska organisationer, sektorer, motståndare till vinstdriven läkemedelsindustri etc. Sannolikt fanns också ytterligare krafter inblandade, eftersom rättsprocesser mot läkeme-



Foto: Kevin Curtis/SPL/IBL

Depression är den främsta orsaken till självmord. Den oroväckande ökningen av självmord bland barn och unga i USA har skett samtidigt med att behandling med antidepressiva medel minskat i denna patientgrupp.

delsindustrin kunde tänkas inbringa inkomster till både jurister och enskilda.

I en kritisk debattartikel i Läkartidningen 2005 skrev vi att hypotetiska risker för biverkningar av antidepressiva måste vägas mot väl etablerade risker förknippade med utebliven behandling. Beaktat att depression är främsta orsaken till självmord, även bland barn och unga, medför sannolikt utebliven behandling den större risken för självmord [3].

Den aktuella utvecklingen tyder på att vi sannolikt hade rätt.

Fluoxetin + KBT bäst, enligt studie

Det förefaller som om myndigheterna i fråga har tolkat misslyckandena att påvisa signifikant antidepressiv effekt i kliniska prövningar som att det inte skulle

SAMMANFATTAT

Senaste statistik visar en dramatisk ökning av självmord bland unga i USA. **Detta är vad** många förutsett och varnat för i samband med »bannlysningen« av SSRI till unga, vilken paradoxalt nog grundades på hypotetiska risker för »suicidalitet«.

En nyligen publicerad prospektiv epidemiologisk studie stöder sambandet.

kunna finnas en sådan effekt och att risker med utebliven behandling därför inte behöver beaktas. En sådan slutsats kan man emellertid inte dra av dessa negativa studier.

Den vetenskapliga metoden för att kunna fastställa risker och nytta av ett läkemedel är en väl designad prospektiv klinisk prövning. TADS (Treatment for Adolescents with Depression Study) [4] var en offentligt finansierad klinisk prövning av fluoxetin och kognitiv beteendeterapi (KBT), där cirka 400 unga depressionspatienter randomiserades till fyra »armar« och under 12 veckor behandlades antingen med en kombination av fluoxetin och KBT, med enbart fluoxetin eller enbart KBT eller med placebo.

Den stora och mycket välgjorda studien gav ett tydligt resultat: Störst antidepressiv effekt hade kombinationen fluoxetin och KBT, där 71 procent svarade på behandlingen; enbart fluoxetinbehandling gav endast 61 procent. Skillnaden inbördes var inte statistiskt signifikant, men båda grupperna skilde sig signifikant både från den grupp som fick enbart KBT (43 procent svarade på behandlingen) och från placebogruppen (35 procent). KBT ensamt skilde sig inte signifikant från placebo.

Självmodstankar minskade i alla fyra grupperna, men enbart kombinationen skilde sig signifikant från placebo. Förekomsten av i förhand definierade biverkningar i form av självskauderelaterade händelser eller, snävare, suicidrelaterade händelser skilde sig inte signifikant mellan de fyra grupperna.

Då man jämförde de första två grupperna med de senare två, alltså fluoxetin med icke-fluoxetin, fanns emellertid en signifikant tvåfaldig ökning för självskauderelaterade händelser i fluoxetingruppen och en nästan lika stor, men inte signifikant, överrisk för suicidrelaterade händelser.

Det får anses visat att fluoxetin har god antidepressiv effekt men också att det förefaller finnas en risk för de nämnda biverkningarna. Omkring 2 procent av patienterna riskerar farmakainducerade suicidrelaterade händelser; KBT föreföll minska denna risk med fluoxetin, om än inte signifikant.

Fasstext inte motiverad

Självmodstankar är ett inte ovanligt fenomen hos ungdomar överlag, men sambandet med självmord är svagt (även sambandet mellan självskauderade beteenden och självmord är svagt). Vi tycker därför att riskerna med SSRI kraftigt överdrivits och inte motiverar idag aktuell Fasstext (Fakta). Självmod har inte

FAKTA Fasstext om fluoxetin

... skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom.

förekommit i någon klinisk prövning av SSRI.

Varningar för risk med utebliven terapi

Även i USA har forskare naturligtvis varnat för riskerna med utebliven behandling. En publicerad studie finns; Gibbons och medarbetare studerade självmord och användning av antidepressiva läkemedel i USA och Nederländerna i åldrarna 0–19 år mellan åren 2003 och 2005 [5].

Studiens syfte var att studera eventuella effekter av de starka varningar för självmordsrisk som diskuterats ovan. Myndigheternas varningar visades ha haft avsedd effekt på förskrivningen, men inte på självmordsförekomsten.

Redan 2004 kunde man i USA notera en tydlig avplaning och därefter minskning av förskrivningen av SSRI i alla åldersgrupper utom hos de äldsta. Minskningen var mest uttalad i de yngsta åldersgrupperna. År 2005 hade användningen av SSRI minskat med 20 procent bland barn under 15 år såväl i Nederländerna som i USA. Samtidigt ökade antalet självmord bland unga mellan 2003 och 2004, i Nederländerna med 49 procent och i USA med 14 procent. I åldrarna över 60 år, där användningen av SSRI fortfarande ökade, fortsatte däremot minskningen av antalet självmord.

En rättstoxikologisk studie av samtliga självmord i Sverige 1992–1999 kunde inte påvisa SSRI i något av de 52 fallen under 15 år, däremot påvisades andra antidepressiva i 6 fall. I åldersgruppen 15–19 år fanns 326 självmord, varav 6 fall var positiva för SSRI och 7 för andra antidepressiva. Det faktum att antidepressiva inte kunde påvisas hos 95 procent av dessa svenska barn och unga som hade begått självmord torde snarare understryka risken förknippad med utebliven behandling.

Svenska läkare oroande restriktiva

Svenska läkare är idag oroande återhåll-

samma med SSRI-behandling av barn och unga med depression. Läkemedelsverkets riktlinjer från mars 2006 anger att barn med medelsvåra och svåra depressioner kan behandlas med SSRI tillsammans med nödvändiga psykosociala åtgärder.

Denna skrivning måste dock skärpas så att det framgår att SSRI bör användas i dessa situationer. Eventuella risker förknippade med behandling måste vägas mot risker förknippade med utebliven behandling. De senare år, förutom risk för självmord, framför allt risk för allvarlig inverkan på barnets psykosociala och fysiska utveckling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Göran Isacson har deltagit i ett advisory board-möte för AstraZeneca rörande deras neuroleptikum quetiapin. Håkan Jarbin har haft forskningssamarbete med Janssen-Cilag. Susanne Bejerot: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. European Medicines Agency. Press release. CHMP meeting on paroxetine and other SSRIs. 9 dec 2004. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/19257004en.pdf>
2. US Food and Drug Administration. FDA issues public health advisory on cautions for use of antidepressants in adults and children [FDA talk paper]. 22 mars 2004. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01283.html>
3. Isacson G, Bejerot S. Har Läkemedelsverket lämnat den evidensbaserade medicinen? Bannlysningen av SSRI till barn och ungdomar vilar på lösan grund. *Läkartidningen*. 2005;102(6):408-9.
4. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. 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.
5. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkan 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(9):1356-63.

Nytt på vår webbplats

Läsarkommentar – på www.lakartidningen.se kan du ge dina kommentarer i direkt anslutning till våra artiklar.

Läkartidningen

Utmanande saklig