

bara hoppas att de mindre bra lösningar som uppdrag snabbt korrigeras utan att prestige lägger hinder i vägen.

Järhult oroar sig också för betalningsförmågan, han påtalar kraftigt stigande egenavgifter och jämför med Danmark och England, som inte har besöksavgifter i primärvård. Vi ska nog vara glada att det är en egenavgift, annars skulle nog primärvården, med nuvarande resurser, haverera. Jag kan dock se värdet av att egenavgiften var lika för alla i Sverige oavsett landsting, för att leva upp till en del av devisen »Lika vård på lika villkor«.

Privatläkarföreningen, liksom Läkareförbundet, står helt bakom en solidariskt finansierad vård. I den mån privatfinansierad vård erbjuds får den under inga omständigheter tränga ut den offentligt finansierade. Den får, om patienterna i större utsträckning privatförsäkras sig, gärna minska på köerna till det offentligt finansierade.

Järhult behöver inte oroa sig. Dock tycks han oroa sig för det mesta, även för korta köer. Han är fast vid det gamla, att man skulle tvingas välja mellan tillgänglighet och kvalitet. Kvaliteten stiger emellertid inte automatiskt för att man skjuter arbete till morgondagen. Patienternas hälsa kan dock negativt påverkas, lidande och oro tenderar öka liksom sjukskrivningskostnaderna.

Jag kan inte se att Läkareförbundet svikit, som Järhult påstår, att för allmänhet och politiker spegla problemen i en komplex sjukvård. Förbundet har visat på möjligheter som bl a skulle minska tillgänglighetsproblematiken men också öka kontinuitet och kvalitet samt förbättra arbetsmiljön i den framtida närsvården.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ledamot av Läkareförbundets centralstyrelse.*

Behandling av depression hos barn och unga: SSRI kan/bör/ska användas efter individuell bedömning

Självordsdata på populationsnivå och försäljningsstatistik är en dålig grund för kausala uttalanden om läkemedels eventuella positiva eller negativa effekter, framhåller Hans Melander och Jane Ahlqvist Rastad, Läkemedelsverket, apropå behandlingen av barn och unga med antidepressiva.

Isacsson, Bejerot och Jarbin (IB & J) [1] vill med utgångspunkt i officiell statistik över självmord och SSRI-användning varna för en oroväckande trend bland barn och unga i USA. En ökning i antalet självmord i åldrarna 10–24 år med 8 procent under 2004 vill de förklara med en avplaning och minskning av SSRI-förskrivningen främst i de yngre åldrarna.

Den minskade förskrivningen anser de, med stöd av Gibbons och medarbetare [2], vara orsakad av de varningar som utfärdades av såväl amerikanska (FDA) som europeiska (EMA) läkemedelsmyndigheter under 2003–2004 om en ökad risk för självmord bland barn och unga under SSRI-behandling. IB&J anser dessa varningar kraftigt överdrivna och baserade på ideologiska och emotionella argument snarare än på en allsidig vetenskaplig värdering.

De anser vidare att svenska läkare är oroande återhåll-

samma, att gällande Fasstexter och behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket är omotiverat restriktiva, och de befarar därför samma utveckling i Sverige som i USA.

Självordsdata på populationsnivå och försäljningsstatistik utgör en dålig grund för kausala uttalanden om läkemedels eventuella positiva eller negativa effekter. I Sverige har SSRI-förskrivningen till ungdomar i åldrarna 15–24 år flerdubblats mellan 1994 och 2006, medan självmordsfre-

kvensen under samma period i åldrarna upp till 24 år inte uppvisat någon uttalad trend i vare sig positiv eller negativ riktning (Figur 1). Varken ökningen bland flickor eller minskningen bland pojkar i antalet självmord under 2005 och 2006 motsvaras av någon förändring i förskrivningen efter 2003–2004 års varningar från myndigheterna. Observera att vi därmed inte vill hävda att SSRI-behandling inte kan vara av värde för att förhindra självmord. Vårt syfte är endast att illustrera det vanskliga i att dra slutsatser från försäljningsstatistik och populationsdata.

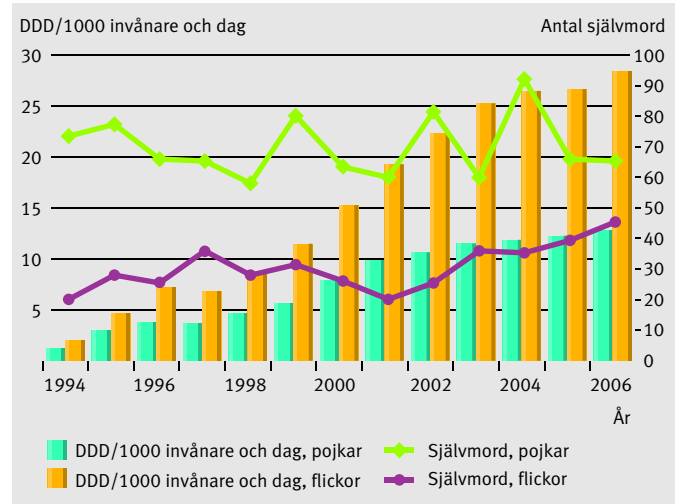
De utredningar som föranledde såväl EMA och FDA att varna för en osäker nytta-riskbalans vid SSRI-behandling av barn och ungdomar på grund av en potentiellt förhöjd risk för självmord baserades på flera genomgångar av samtliga, publicerade och opublicerade, placebokontrollerade SSRI-studier vid de-



HANS MELANDER
Senior expert



JANE AHLQVIST RASTAD
Senior expert; båda Läkemedelsverket jane.ahlqvist-rastad@mpa.se



Figur 1. Förskrivning av SSRI (definierade dygnsdoser/1 000 invånare och dag) i åldrarna 15–24 år och antal självmord i åldrarna upp till 24 år. Självmordsdata för 2005 och 2006 preliminära. Källor: Apoteket AB och Socialstyrelsen.

pression och övriga indikationer som studerats för barn och unga. Endast för fluoxetin kunde en relativt samstämmig positiv effekt ses i flera studier. För övriga substanser talade enstaka depressionsstudier för effekt, medan andra studier inte visade någon effekt. För en substans saknades studier avseende depression hos barn och unga.

Beträffande riskerna sågs en konsistent 1–2 procentenheter högre risk för självmordsrelaterat beteende. Denna överrisk var inte statistiskt säkerställd för de enskilda substanserna, men i en sammanslagen analys för hela SSRI-gruppen sågs en signifikant förhöjd risk.

Mot denna genomgång av alla befintliga studier ställer IB & J en studie (TADS, Treatment for Adolescents with Depression Study) [3] och plockar ur denna ut de resultat som passar deras argumentation. TADS jämförde i fyra armar fluoxetin plus kognitiv beteendeterapi (KBT), fluoxetin enbart, KBT enbart och placebo. Förvisso ingick TADS tillsammans med flera studier i den dokumentation som låg till grund för att Fontex (fluoxetin) förra året godkändes för depressionsbehandling av barn och ungdomar, men metodologiska brister begränsar studiens värde i flera avseenden. Studien var bara delvis blindad, kombinationsbehandlingen skedde helt öppet, och i den grupp som fick KBT enbart skedde ingen samtidig placebobehandling.

Vidare gavs i de grupper som inte fick KBT inget stöd/omhändertagande som tidsmässigt motsvarar de 15 KBT-sessionerna på 50–60 minuter som gavs till terapigrupperna.

Det går därför inte att av göra huruvida den höga svarsfrekvens som sågs i fluoxetin plus KBT-gruppen relativt öv-

riga grupper berodde på en verklig kombinationseffekt och inte kan tillskrivas förväntningseffekter hos patienter eller behandlare som är medvetna om att aktiv behandling ges eller det omhändertagande som terapisesionerna innebär förutom den specifika KBT-effekten.

Det är dessutom diskutabelt om resultatet i den metodologiskt användningsfria dubbel-

»Således finner vi inga skäl för att i en mindre restriktiv riktning ändra rekommendationen ...«

blindade jämförelsen – 26 procentenheter fler som svarar på fluoxetin än på placebo – ensamt kan anses representera en förväntad fluoxetineffekt. I en lika stor och väl genomförd dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie var skillnaden i andel patienter som svarade på behandlingen 15 procentenheter [4]. Det förtjänar även att påpekas att förutom andel patienter som svarar på behandling hade TADS ytterligare en primär effektvariabel, »Children's Depression Rating Scale-Revised«. För detta primära utfallsmått sågs ingen statistiskt säkerställd effekt i den dubbelblindade placebojämförelsen.

Slutligen, för den som förespråkar KBT vid depression hos barn och ungdomar måste TADS ses som en besvikelse. Den ej statistiskt säkerställda marginella tilläggs effekten (10 procentenheter) till fluoxetin kan, som anförts ovan, inte odiskutabelt tillskrivas den specifika KBT-terapin, och i jämförelsen mellan KBT och placebo sågs ingen skillnad.

Den ej statistiskt säkerställda marginella tilläggs effekten (10 procentenheter) till fluoxetin kan, som anförts ovan, inte odiskutabelt tillskrivas den specifika KBT-terapin, och i jämförelsen mellan KBT och placebo sågs ingen skillnad.

Tvärtemot vad IB & J vill hävda har läkemedelsmyndigheterna verkat för en evidensbaserad användning av läkemedel vid depressionsbehandling av barn och ungdomar. Godkännandet av Fontex föregicks av en uppmaning från de europeiska läkeme-

ANNONS

delsmyndigheterna till ett något motvilligt företag att sända in den samlade barn- och ungdomsdokumentationen för värdering.

Redan före godkännandet tog Läkemedelsverket det exceptionella steget att ge ut behandlingsrekommendationer trots att inget läkemedel var godkänt för behandling av barn och ungdomar. En Fass-text för Fontex som inkluderar den godkända barn- och ungdomsindikationen finns nu tillgänglig i nätupplagan av Fass för såväl tablettberedningen som den orala lösningen. För den senare, vilken ska användas för initiering av behandling, finns den nya texten med redan i den tryckta upplagan för 2007.

I Läkemedelsverkets be-

handlingsrekommendation, som utarbetades i samarbete med experter inom området, har hänsyn tagits till all dokumentation som senare kom att utgöra grund för godkännandet av Fontex. Även riskerna med utebliven behandling, inklusive risk för allvarlig inverkan på barnets psykosociala och fysiska utveckling, har beaktats.

Beträffande det sistnämnda är det viktigt att påpeka att även behandling, utöver risk för suicidala tankar och handlingar, kan innebära risk för påverkan av barnets utveckling. I prekliniska studier på unga råttor sågs negativa effekter på fertilitet, sexuell mognad och skelettmuskulatur. I kliniska studier har signifikant lägre längdtillväxt re-

lativt placebo konstaterats för fluoxetin. För övriga SSRI finns fallrapporter som talar för att behandling kan hämma längdtillväxt, skelettoppbyggnad och sexuell mognad.

Således finner vi inga skäl för att i en mindre restriktiv riktning ändra rekommendationen om att barn med medelsvåra och svåra depressioner kan behandlas med SSRI (främst fluoxetin) tillsammans med nödvändiga psykosociala åtgärder. Ansvaret för att byta ut »kan« mot »bör« eller »skall« i det enskilda fallet åvilar professionen efter en individuell nytta-riskbedömning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Isacson 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.
2. 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.
3. 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 control trial. JAMA. 2004;292:807-20.
4. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, 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;41:1205-15.

REPLIK:

Hur förhindra självmord bland barn och unga?

■ Vi välkomnar de steg i rätt riktning som Läkemedelsverket tagit, men ogrundade varningar för självmordsrisk kvarstår. Vi är eniga med Melander & Ahlqvist Rastad om att läkaren har det slutgiltiga ansvaret för att bedöma huruvida en individuell patient ska behandlas med antidepressiva, men Läkemedelsverkets auktoritativa uttalanden påverkar naturligtvis dessa bedömningar. Sannolikt påverkas också allmänhetens benägenhet att söka läkare för depression och att acceptera medicinering.

Varför kritiserar M & AR TADS-studien? Den visar otvetydigt att fluoxetin har effekt vid behandling av depression hos unga samt att det föreligger en överrisk för den typ av biverkningar som orsakat myndigheternas varningar. Här föreligger ingen oenighet. Vi är också ense med M & AR att svensk statistik inte kan påvisa trender rörande något så sällsynt som självmord bland unga. Det var just därför vi menade att amerikansk statistik är av intresse.

Självmord bland unga i USA minskade 29 procent 1990–2003 parallellt med den ökade användningen av antidepressiva. År 2004, efter FDAs varningar och påföljande minskande användning av antidepressiva, ökade antalet självmord med 8 procent. Motsvarande ökning i Sverige skulle innebära 5–10 självmord, vilket döljs i slumpvariationen. Än mindre kan svensk statistik användas till att påvisa att samband inte föreligger, vilket dock M & AR implicerar.

Vi är bekymrade över depression och självmord, men läkemedelsmyndigheterna fokuserar på biverkningar av antidepressiva med oklar relevans för självmordsrisk. Inget självmord har skett i någon studie, och generellt är sambanden ytterst oklara mellan självmord och »självmordsassocierade« beteenden. Evidensläget är så svagt att det inte ens kan uteslutas att de aktuella biverkningarna minskar risken för självmord.

Klart är däremot att depression är främsta riskfak-

torn för självmord. Ett försök till uppskattning av hur stor andel av unga med depression som behandlas med antidepressiva gav i åldersgrupperna 5–9 år 3 procent, 10–14 år 16 procent och 15–19 år 29 procent [1]. Bland unga som begått självmord i Sverige 1995–2005 kunde antidepressiva läkemedel påvisas toxikologiskt i 7 av totalt 52 fall under 15 år och i 13 av 326 självmord 15–19 år [2].

Hade de obehandlade individerna räddats till livet om de fått antidepressiva läkemedel? Har barn räddats till livet av antidepressiva? Frågorna kan omöjligen besvaras, men vi bör studera »verkligheten« och värdera vilka slutsatser som rimligen kan dras från dessa iakttagelser.

Vi tycker inte att man tryggt kan utesluta att myndigheternas kraftiga interventioner 2004 är orsaken till den kraftiga ökningen av självmord bland unga. Tvärtom tror vi att så är fallet eftersom vi redan tidigare, baserat på logik och väl kända förhållanden om sambandet mellan depres-

sion och självmord, varnat för en sådan utveckling [3].

Göran Isacson
docent, överläkare,
affektiva mottagningen,
Psykiatri Sydväst,
Stockholms läns landsting
goran.isacson@sll.se

Susanne Bejerot
med dr, överläkare,
Norra Stockholms psykiatri

Håkan Jarbin
med dr, överläkare,
BUP-kliniken Halland

REFERENSER

1. Isacson G, Wettermark B, Leimann A, Bergman U. Use of antidepressants in children and adolescents in Sweden [poster]. European Society for Developmental Pharmacology 2006 10th Biannual Congress. Stockholm June 14–17, 2006.
2. Isacson G, Holmgren P, Ahlner J. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14 857 suicides. Acta Psychiatr Scand. 2005;111:286-90.
3. Isacson G, Bejerot S. Har Läkemedelsverket lämnat den evidensbaserade medicinen? Bannlysningen av SSRI till barn och ungdomar vilar på lösan grund. Läkartidningen. 2005;102:408-10.