

Myndighetenes advarsler mot bruk av antidepressive legemidler hos barn og unge har hatt effekt. I flere land øker nå antall selvmord i denne aldersgruppen

## Advarsler om antidepressiver har virket

Trisykliske antidepressiver har ingen dokumentert effekt på depresjon hos barn og ungdom. Det ble derfor skapt stor optimisme da det i 1997 ble publisert en randomisert studie der den selektive serotoninreopptakshemmeren (SSRI) fluoksetin hadde signifikant effekt mot depresjon hos barn og ungdom (1). I denne studien ble det ikke beskrevet økt forekomst av selvmordstanker eller suicidal atferd. Skuffelsen var stor da det noen år senere ble kjent via de amerikanske legemiddelmyndighetene (FDA) at studier som *ikke* hadde vist effekt mot depresjon hos barn og ungdom, var forblitt upubliserte. En metaanalyse med alle publiserte og ikke-publiserte studier viste at effekten ikke var signifikant bedre enn med placebo, som riktignok hadde effekt hos over 60 % av pasientene. I tillegg tydet tolkingen av studiene på en økning av suicidal atferd, inkluderte selvmordsforsøk og tanker om selvmord, blant barn og unge som fikk antidepressive legemidler. Det var derimot ikke registrert økt forekomst av selvmord. På denne bakgrunn kom myndighetene i USA i 2003 med advarsler mot bruk av SSRI-preparater og andre nye antidepressive legemidler hos barn og unge under 18 år. Ikke lenge etter kom tilsvarende advarsler og retningslinjer i Europa, inkludert Norge.

Studiene som lå til grunn for disse advarslene, hadde mange svakheter. Opplysninger om suicidal atferd var i utgangspunktet ikke registrert systematisk, men ble registrert retrospektivt ved at man gikk gjennom forskningsdokumentene. En senere gjennomgang, i regi av FDA, viste at registreringen av suicidal atferd var upålitelige (2). Flere forfattere har i ettertid satt spørsmålsteget ved funnene, og en senere metaanalyse viste at fluoksetin *hadde* effekt på depresjon blant pasienter under 12 år. I aldersgruppen 12–18 år var det en generell positiv effekt på depresjon i forhold til placebo (3). I en stor multisenterstudie om depresjonsbehandling hos ungdom hadde kombinasjon SSRI-midler og kognitiv atferdsterapi bedre effekt enn medikamentell behandling alene, som igjen var bedre enn kognitiv atferdsterapi og bedre enn placebo (4).

I en rekke studier har man sett på sammenhengen mellom forskrivning av SSRI-preparater og selvmord i ulike befolkningsgrupper. De aller fleste studiene har vist en klar invers sammenheng: økt forskrivning var forbundet med redusert forekomst av selvmord (5). I enkelte land, blant annet Norge, var imidlertid nedgangen i selvmordsraten nærmest stoppet opp da SSRI-preparater for alvor ble tatt i bruk. Selvmord er et multifaktorielt problem, og det er usikkert i hvilken grad endringer i én av mange variabler, her: forskrivning (og dermed forbruk) av antidepressive legemidler, påvirker selvmordsratene i en befolkning i nevneverdig grad. Ingen av studiene tok spesielt for seg barn og unge. I Norge har Jørgen G. Bramness og medarbeidere påvist en sammenheng mellom forekomst av selvmord og salg av SSRI-preparater i landets fylker fra 1980 til 2004 (6). Selv om slike økologiske studier er «naturalistiske» og ikke kan vise til årsak og virkning, kan funnene peke i samme retning: SSRI-preparater og andre nye antidepressive legemidler kan forebygge selvmord.

Til tross for denne usikkerheten var advarslene klare. Bramness og medarbeidere viser i en artikkel i dette nummer av Tidsskriftet at advarslene fra Statens Legemiddelverk i 2003–04 har hatt effekt: Antidepressive legemidler skrives nå ut til færre barn og unge i Norge. Fortsatt skrives SSRI-preparater sjeldnere til barn og

unge i Norge enn i mange andre land. Også i USA og Nederland har det vært en dokumentert nedgang i forskrevningen av slike midler. Det er derfor oppsiktsvekkende at det i USA har vært en klar økning i antall selvmord i aldersgruppen 15–19 år fra 2003 til 2004 (7). I Nederland økte antall selvmord blant barn og ungdom med nesten 50 % fra 2003 til 2005. Andelen unge som behandles med antidepressive legemidler er høyere i Danmark og Sverige enn i Norge; samtidig er selvmordsratene i disse landene betydelig lavere enn i Norge. Funnene understøttes også av en jevn reduksjon av selvmordsratene i aldersgruppene over 60 år i USA etter 1990, den eneste aldersgruppen der bruken av antidepressive legemidler *ikke* har gått ned. Selvmordstall for 2005 foreligger ikke. Den korte observasjonstiden tilsier at funnene må tolkes med varsomhet.

Disse funnene vil ganske sikkert føre til at tilsvarende studier gjøres i andre land. Vi står nærmest overfor et stort naturalistisk eksperiment satt i scene av legemiddelmyndighetene. Er de medikamentelle studiene for dårlige? Er de økologiske studiene lite valide? Og kanskje er det ingen motsetning mellom funnene: Et medikament kan føre til flere uttrykte tanker om selvmord, noe som igjen kan føre til selvmordsforebyggende tiltak fra familie og andre. Vi vet at risikofaktorer for selvmordsforsøk ikke nødvendigvis er de samme som for selvmord. Derfor kan det være slik at de velmente advarslene har ført til flere selvmord blant barn og ungdom.

**Berit Grøholt**

*berit.groholt@medisin.uio.no*

*Berit Grøholt (f. 1942) er professor i barne- og ungdomspsykiatri ved Universitetet i Oslo og arbeider dessuten ved Ullevål universitetssykehus. Mye av hennes forskning har vært knyttet til selvmord og selvmordsatferd blant barn og unge.*

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt foredragshonorar fra legemiddelfirmaet Lundbeck.

### Litteratur

1. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1031–7.
2. Posner K, Oquendo MA, Gould M et al. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1035–43.
3. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297: 1683–96.
4. March J, Silva S, Petrycki S 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: 807–20.
5. Bramness JG, Walby FA, Tverdal A. The sales of antidepressants and suicide rates in Norway and its counties 1980–2004. *J Affect Disord* 2007; 102: 1–9.
6. Bramness JG, Engeland A, Furu K. Antidepressiver hos barn og ungdom – førte advarsler til færre forskrivninger? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2653–5.
7. Gibbons RD, Brown CH, Hur K 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.