

Antidepressiver hos barn og ungdom – førte advarsler til færre forskrivninger?

Sammendrag

Bakgrunn. Bruken av antidepressiver (selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og venlafaksin) ved depresjon, angst- og tvangslidelser hos barn og unge har vært diskutert både pga. marginale effekter og pga. økt risiko for selvmordstanker og -handlinger. Fra sommeren 2003 til sommeren 2005 kom Statens legemiddelverk og europeiske legemiddelmyndigheter med advarsler og terapianbefalinger for bruk hos barn og unge. Reseptregisteret ble brukt til å undersøke om dette påvirket forskrivningen av antidepressiver til barn og unge.

Materiale og metode. Andel brukere av SSRI-preparater og venlafaksin hver måned ble sammenliknet i årene 2004–06. Brukere < 18 år ble sammenliknet med brukere ≥ 18 år. Nye brukere av SSRI-preparater/venlafaksin < 18 år i 2005 og 2006 ble karakterisert med kjønn, alder og spesialiteten til den legen som forskrev første resept på medikamentet.

Resultater. Antall brukere av SSRI-preparater/venlafaksin under 18 år falt med 17 % fra 2004 til 2005. For eldre brukere var det en økning på 2 %. Fluoksetin var det hyppigst forskrevne antidepressivum for nye brukere. Antidepressiver ble oftest skrevet ut av ikke-spesialister.

Diskusjon. Antidepressiver brukes lite hos barn og unge i Norge sammenliknet med andre land. Likevel ble myndighetenes advarsler fulgt av en nedgang i bruken fra 2004 til 2005. Anbefalinger om bruk av fluoksetin ble fulgt.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2652

Jørgen G. Bramness

jorgen.bramness@fhi.no
Avdeling for legemiddelepidemiologi
Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Anders Engeland

Avdeling for legemiddelepidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
og
Seksjon for epidemiologi og medisinsk statistikk
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Universitetet i Bergen

Kari Furu

Avdeling for legemiddelepidemiologi
Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Bruken av SSRI-antidepressiver og venlafaksin hos barn og unge har vært gjenstand for debatt. Dette skyldes at dokumentasjonen av disse midlenes effekt på depresjoner hos barn og unge er dårlig (1). Effekten av fluoksetin er tilfredsstillende dokumentert (2), men selv for dette midlet vurderes effekten som liten. SSRI-antidepressivers og venlafaksins bivirkningsprofil hos unge har vakt bekymring (2). Spesielt har man påpekt en økt forekomst av selvmordstanker og suicidalitet hos unge (3), selv om man i en nyere studie setter spørsmålsteget ved dette forholdet (4). Dette er problematisk fordi kliniske studier ofte ekskluderer selvmordstruede (5), og fordi en skjevpublisering har ført til at disse bivirkningene ikke har kommet godt nok frem (2). Det har også vært hevdet at forskningen på bruk av disse preparatene hos unge generelt har vært av for dårlig kvalitet (5).

I oppsummeringsartikler er det fremmet tvil om SSRI-preparater og venlafaksin bør brukes hos unge (6). De europeiske legemiddelmyndigheter (European Medicines Agency, EMEA) og Statens legemiddelverk kom i perioden sommeren 2003 til sommeren 2005 med en rekke advarsler angående bruken av SSRI-antidepressiver og venlafaksin hos barn og unge (tab 1). De første advarslene gjaldt paroksetin og venlafaksin, men ble senere utvidet til å omfatte alle medikamenter innen gruppen SSRI-antidepressiver og venlafaksin. Dagens terapianbefalinger sier at ikke-medikamentell behandling alltid skal vurderes, at fluoksetin skal være førstevalg, at behandling hos barn under 15 år bare bør initieres av spesialist og at pasientene må overvåkes nøye med hensyn til humørsvingninger og selvmordstanker og -handlinger (7, 8).

På denne bakgrunn ønsket vi å bruke data fra Reseptregisteret til å studere bruk av antidepressiver hos barn og ungdom under 18 år i Norge i perioden 2004–06.

Materiale og metode

Data ble hentet fra det nasjonale reseptregisteret for årene 2004–06. Reseptregisteret inneholder informasjon om alle utleveringer av medisiner fra alle norske apotek fra 1.1.2004 (9). I Reseptregisteret registreres alle reseptpliktige midler uavhengig av refusjonsordning, men medisiner utlevert til institusjoner er ikke sporbare på individnivå og er således ikke inkludert. Reseptregisteret inneholder informasjon om kjønn, alder, geografi, forskrivers spesialitet, apotek, dato for utlevering og informasjon om legemidlet som er utlevert (generisk navn, produktnavn, pakningsstørrelse, antall pakninger, anatomisk-terapeutisk-kjemisk (ATC)-kode, definerte døgnoser (DDD) og pris).

Vi studerte alle brukere av antidepressive legemidler i Reseptregisteret. Vi studerte brukere av SSRI-antidepressivene fluoksetin, citalopram, paroksetin, sertralin, fluvoksamin og escitalopram samt venlafaksin. Bruken ble sammenliknet med bruken av alle andre antidepressiver (klomipramin, trimipramin, amitriptylin, nortriptylin, doksepin, moklobemid, mianserin, mirtazepin, reboxetin og duloksetin). I årene 2004–06 ble det utlevert 267,2 millioner DDD antidepressiver i Norge. Av disse ble 18,7 millioner DDD (7,0 %) levert til institusjon og var ikke sporbare på individnivå. 0,2 millioner DDD (0,1 %) ble forskrevet til legens egen praksis. Videre ble i disse årene 3,6 millioner DDD (1,4 %) gitt til personer hvor fødselsnummer var mangelfullt. Disse ble også ekskludert fra videre analyser. Bruk av legemidlene ble i første omgang studert samlet for personer under 18 år og sammenliknet

Hovedbudskap

- Statens legemiddelverk advarer mot bruk av visse antidepressiver hos barn og unge
- Bruken av SSRI-antidepressiver og venlafaksin hos barn og unge sank med 17 % fra 2004 til 2005
- Tidspunktet for nedgangen tilsier at Legemiddelverkets advarsler kan ha hatt en effekt på forbruket

Tabell 1 Publikasjoner fra Statens legemiddelverk angående bruken av antidepressiver hos barn og unge 2003–05

Dato	Publikasjon fra Statens legemiddelverk
11.6. 2003	Advarsel mot bruk av paroksetin i behandling av depresjon hos barn og ungdom under 18 år
6.10. 2003	Forsiktighet ved bruk av venlafaksin hos barn og unge
Desember 2003	Terapianbefalinger: Behandling av depresjon hos barn og ungdom
12.12. 2003	Tvil om sertralin bør brukes i behandlingen av depresjon hos barn og ungdom
26.3. 2004	Sikkerhet ved bruk av antidepressiver av typen SSRI
7.5. 2004	Bruk av antidepressive legemidler hos barn og ungdom
14.6. 2004	Terapianbefalinger: Depresjon hos barn og ungdom
9.12. 2004	Pressemelding fra EUs legemiddelmyndigheter: Om paroksetin og andre SSRI-preparater
28.2. 2005	Seroxat – et nyttig legemiddel når det brukes riktig
24.4. 2005	Revurdering av antidepressive legemidler til barn og ungdom avsluttet i EU
15.7. 2005	Nytte-risiko-forholdet revurdert for paroksetin (Seroxat m.fl.) på EU-nivå

med bruk hos personer 18 år og eldre. Vi undersøkte prevalente brukere, dvs. personer som har hentet minst ett preparat innenfor én av gruppene i hver måned i 2004–06.

Vi undersøkte nye brukere under 18 år ved å identifisere den første resepten for et antidepressivum i 2005 og 2006. Personer var bare regnet som nye brukere hvis de ikke hadde mottatt en resept for et hvilket som helst antidepressivum i minst 365 dager før aktuelle resept. Vi undersøkte aldersgruppe- og kjønnsesifikk insidens for antidepressiver av typen selektive reopptakshemmere eller venlafaksin og for andre antidepressiver. Aldersgruppene som ble studert var 0–9 år, 10–14 år og 15–17 år. Vi undersøkte også spesialiteten til den som forskrev første resept til hver pasient.

Resultater

Fra 2004 til 2005 var det en 17 % nedgang i antall personer < 18 år som fikk minst én resept på SSRI-antidepressiver/venlafaksin. Fra 2005 til 2006 var det ingen ytterligere reduksjon. For pasienter ≥ 18 år var det en økning på 2 % i 2005 og på 4 % i 2006 (fig 1). Også for andre antidepressiver så vi en nedgang (12 %) for unge fra 2004 til 2005. For de andre årene eller aldersgruppene var det ingen markant endring.

For begge kjønn og alle aldersgrupper var det en liten økning i antall nye brukere fra 2005 til 2006. Økningen var størst for de eldre ≥ 18 år og for jenter. Selv om flesteparten av ungdommene fikk forskrevet ett preparat fra gruppen SSRI-antidepressiver/venlafaksin var den prosentvise økningen

i antall nye brukere størst for andre antidepressiver (tab 2).

Både i 2005 og 2006 ble første registrerte resept på et antidepressivum oftest skrevet ut av en lege uten spesialistutdanning, deretter fulgt av spesialist i allmenntillegemedisin. Førstegangsresepter på SSRI-antidepressiver og venlafaksin ble skrevet ut like ofte av barne- og ungdomspsykiatere og allmennpraktikere. Andelen ikke-spesialister som skrev ut førstegangsresept for et av de antidepressiver som det ble advart mot, økte med 10 % fra 2005 til 2006 (tab 2). Barne- og ungdomspsykiatere sto for 35 % av resepter på SSRI-antidepressiver/venlafaksin.

Ser man alle førstegangsresepter til unge i 2005 og 2006 under ett, var fluoksetin det hyppigst forskrevne medikament, fulgt av sertralin og escitalopram.

Diskusjon

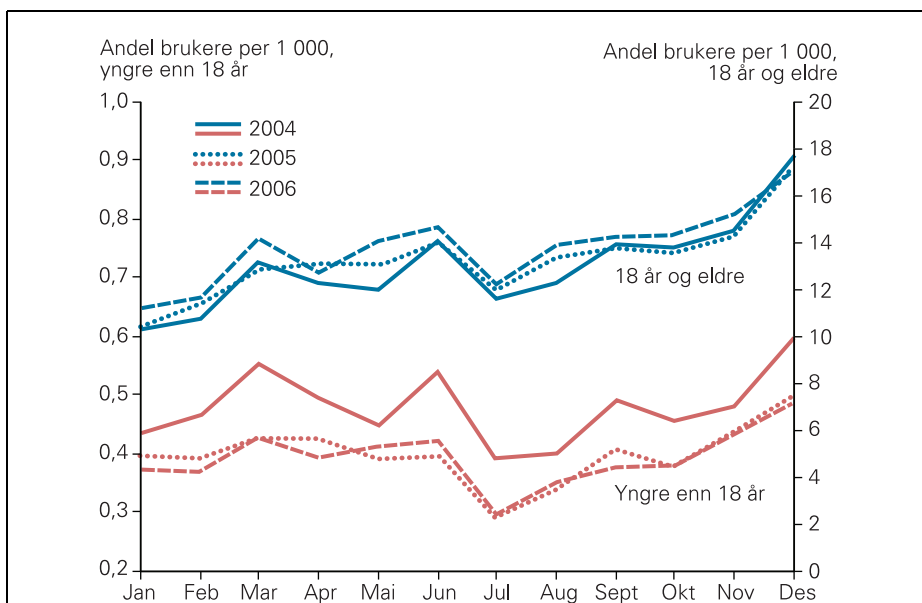
Undersøkelsen viste en nedgang i bruken av SSRI-antidepressiver/venlafaksin for gruppen under 18 år fra 2004 til 2005, men ingen ytterligere reduksjon fra 2005 til 2006. I befolkningen ≥ 18 år var det i samme periode en økning på 2–4 % i antall brukere. Dette indikerer at myndighetenes advarsler hadde en effekt.

Det anbefales at behandling med SSRI-antidepressiver og venlafaksin initieres av spesialist. Likevel ble de fleste reseptene forskrevet av leger uten spesialitet i barne- og ungdomspsykiatri. Siden denne undersøkelsen bruker 365 dager som «utvaskingsperiode» for å identifisere nye brukere av antidepressiver, og fordi vi snakker om barn og unge, er det ikke grunn til å tro at medisinene tidligere er skrevet ut av en spesialist i barne- og ungdomspsykiatri. Den store andelen ikke-spesialister blant førsteforskriverne kan skyldes at behandling er startet av en spesialist mens pasienten var innlagt i institusjon, og at behandlingen utenfor institusjon videreføres av lege uten spesialitet. Reseptregisteret registrerer ikke forskrivninger gitt til inneliggende pasienter.

I tråd med anbefalingen (7) er fluoksetin det mest brukte SSRI-antidepressivum hos unge, men i motsetning til anbefalingen er sertralin og escitalopram de nest mest forskrevne antidepressiver.

Utviklingen i Norge likner på den som ses i Sverige, Danmark, England og USA, selv om antallet som behandles i disse landene er høyere (10–14). Depresjon, angst og tvangslidelser kan være alvorlige sykdommer, og medikamentell behandling kan være indisert selv hos unge. Det er grunn til å tro at norske leger, som leger i andre land, tar problemene med disse medikamentene alvorlig og at behandling bare startes etter nøye vurdering. Med dette utgangspunktet ville man ikke forvente at nedgangen i bruk ville være stor.

Legemiddelmyndighetene vil kunne påvirke legers forskrivningspraksis på ulike måter: ved å trekke markedsføringstillatelse



Figur 1 Andel personer (per 1 000) som har hentet minst én resept på et SSRI-antidepressivum eller venlafaksin i hver måned i årene 2004–06 fordelt på personer < 18 år og ≥ 18 år. Prevalensaksen for brukere < 18 år (venstre y-akse) er forskjellig fra dem ≥ 18 år (høyre y-akse)

Tabell 2 Antall barn og unge under 18 år som har fått sin første resept på antidepressiver i 2005 og 2006 fordelt på SSRI-midler og venlafaksin kontra andre medikamenter etter pasientens kjønn, alder og spesialiteten til den som forskrev den første resepten

	2005		2006	
	SSRI + venlafaksin	Andre antidepressiver	SSRI + venlafaksin	Andre antidepressiver
<i>Alle</i>	1 071	335	1 164	364
<i>Gutter, alder (år)</i>				
0–9	20	28	15	15
10–14	125	35	120	38
15–17	220	90	277	92
<i>Jenter, alder (år)</i>				
0–9	10	12	8	4
10–14	119	32	117	46
15–17	577	138	627	169
<i>Spesialitet¹, antall (%)</i>				
Barne- og ungdomspsykiater	249 [23,2]	14 [4,2]	216 [18,6]	17 [4,7]
Psykiater	134 [12,5]	25 [7,5]	143 [12,3]	19 [5,2]
Allmennlege	250 [23,3]	112 [33,4]	202 [17,4]	80 [22,0]
Annen spesialitet	72 [6,7]	65 [19,4]	75 [6,4]	74 [20,3]
Ingen spesialitet	432 [40,3]	128 [38,2]	585 [50,3]	181 [49,7]

¹ Summen av spesialiteter blir større enn antall førstegangsforskrivere fordi 5,3% i 2005 og 4,2% i 2006 har flere spesialiteter

for et medikament, innføre restriksjoner i forskrivning (f.eks. overføring til annen reseptgruppe), benytte økonomiske tiltak (f.eks. overgang fra generell til individuell refusjon) eller enklere tiltak som advarsler eller behandlingsveiledere. De enklere tiltakene har tidligere vist seg å ha begrenset effekt (15). Det er derfor gledelig at Legemiddelverkets anbefalinger likevel synes å ha virket. Leger utsettes for mange påvirkningskilder, ikke minst kommersielle (16) og offentlige anbefalinger vil ofte være mindre effektive enn disse. Påvirkningen kan illustreres ved at escitalopram er et så hyppig forskrevet preparat.

Vi trenger flere gode studier angående bruk av SSRI-antidepressiver og venlafaksin

hos unge og barn (5, 6). I mellomtiden blir denne bruken fulgt nøye av legemiddelmyndigheter både i Norge og i andre land.

Vi takker rådgiver Kristin Kvande ved Statens legemiddelverk for oversikten over anbefalinger og publikasjoner fra myndighetene angående bruk av antidepressiver hos unge.

Litteratur

- Mann JJ, Emslie G, Baldessarini RJ et al. ACNP Task Force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 473–92.
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363: 1341–5.
- Olfson M, Marcus S, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 865–72.

- 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.
- Courtney DB. Selective serotonin reuptake inhibitor and venlafaxine use in children and adolescents with major depressive disorder: a systematic review of published randomized controlled trials. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 557–63.
- Wong IC, Besag FM, Santosh PJ et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Drug Saf* 2004; 27: 991–1000.
- Statens legemiddelverk. Oppdatert terapianbefaling: depresjon hos barn og ungdom www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_15923.aspx [24.7.2007].
- Thomsen PH, Sørensen MJ. Hvilken evidens er der for medikamentel behandling af depression hos børn og unge? *Ugeskr Læger* 2007; 169: 1289–94. (www.ugeskriftet.dk/LF/UFL/2007/14/pdf/VP47129.pdf [24.7.2007].)
- Furu K. Drug utilisation in a public health perspective: Establishing a national prescription register in Norway. *Nor J Epidemiol* 2001; 11: 55–60. ([www.ub.ntnu.no/journals/norepid/2001-1/2001\(1\)Furu.pdf](http://www.ub.ntnu.no/journals/norepid/2001-1/2001(1)Furu.pdf) [24.7.2007].)
- Bramness JG, Hausken AM, Sakshaug S et al. Forskrivning av selektive serotoninreopptakshemmere 1990–2004. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2470–3.
- Zito JM, Tobi H, de Jong-van den Berg LT et al. Antidepressant prevalence for youths: a multinational comparison. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 793–8.
- Murray M, de Vries C, Wong I. A drug utilisation study of antidepressants in children and adolescents using the general practice research database. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1098–102.
- Clavenna A, Rossi E, Derosa M et al. Use of psychotropic medications in Italian children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 339–47.
- Nemeroff CB, Kalali A, Keller MB et al. Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 466–72.
- Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004; 8: III-IV, 1–72.
- Molaug PO, Spigset O. Ett års skriftlig legemiddelinformasjon til en kommunelege. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 585–8.

Manuskriptet ble mottatt 17.4. 2007 og godkjent 24.7. 2007. Medisinsk redaktør Erlend Hem.