

Medikamentell behandling av depresjon hos barn og ungdom

Bruk av psykofarmaka hos barn og unge har vært gjenstand for medienes kritiske søkelys. Økt suicidalitet er en potensiell bivirkning, noe som medfører engstelse hos både foreldrene og de unge brukerne.

Berit Grøholt
berit.groholt@medisin.uio.no
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

I denne artikkelen tar jeg opp medikamentell behandling av depresjon hos personer under 18 år med vekt på indikasjon for behandling, dosering, effekt og bivirkninger. Sammenliknet med placebo har antidepressiv medikasjon svakere effekt hos barn og unge enn hos voksne. I tillegg øker medikamentene risikoen for suicidal atferd blant unge (1). Allikevel anbefaler man, i retningslinjer bl.a. fra USA, England og Sverige (2–4), bruk av medikamenter til barn og unge ved depresjon. Selv om bruk av antidepressiver ofte startes opp i spesialisthelsetjenesten i Norge, vil fastleger spille en viktig rolle i utredning, henvisning og oppfølging.

Materiale og metode

Grunnlaget for artikkelen er et litteratursøk i PubMed med et skjønnsmessig utvalg av artikler basert på forfatterens erfaring innen feltet. Et omfattende utvalg oversiktsartikler, behandlingsanbefalinger og metaanalyser med referanselister er gjennomgått. I tillegg er det innhentet tall fra reseptregisteret på antall personer i aldersgruppene 0–9 år og 10–19 år, som har hentet ut antidepressiver i 2004 og i 2010, og andelen av totalt antall resepter skrevet ut av barnepsykiatere (5).

Indikasjoner

Man bør være tilbakeholden med å gi medikamenter som påvirker sentralnervesystemet til unge med en hjerne i sterk utvikling, fordi vi ikke har kunnskap om eventuell langtidseffekt (3). På den annen side vet vi at psykiske lidelser som depresjon i unge år, kan påvirke utviklingen i negativ retning og redusere terskelen for senere depressive symptomer (2). Som alltid må man avveie situasjonen for den enkelte mot forventet effekt av medikamenter. Hos barn og unge skal medikamentell behandling baseres på en grundig vurdering av plager og diagnoser, inkludert kodiagnoser, og man må skaffe

seg oversikt over forhold i miljøet som påvirker atferd og følelser (2–4). Medikamentell behandling skal aldri være eneste behandlingsmetode, og andre tiltak bør prøves først. Informasjon om tilstanden til foreldre og barn og tiltak i forhold til livsstil og problemer i miljø er første trinn. Henvisning til spesialisthelsetjenesten anbefales hvis tilstanden klart går ut over daglig fungering, hvis det er suicidalfare, eller hvis tiltakene nevnt over ikke har effekt etter 4–6 uker (2, 3). Ved moderat til sterk depresjon er kognitiv atferdsterapi, eventuelt interpersonlig terapi eller korttids familierapi, anbefalt i retningslinjene (2–4). Terapien skal gis av personer med erfaring med slik behandling. Hvis man etter fire til seks konsultasjoner ikke ser effekt, kan man sette i gang med antidepressiver, helst kombinert med psykoterapi. Ved svært alvorlig depresjon kan man starte medikamentell behandling samtidig med psykoterapi (2, 4).

Effekt av antidepressiver blant barn og unge

Kunnskapsgrunnlaget er svakt. En metaanalyse fra 2010 viste at bare fluoksetin hadde bedre effekt enn placebo, i motsetning til sertralin, citalopram og paroksetin (tab 1) (1, 6–12). En metaanalyse fra 2007 som inkluderte studier av nye antidepressiver, viste at placebo hadde effekt hos 50 % av depressive barn og unge, og at man må behandle ti barn med antidepressiver før ett barn har bedre effekt av dette enn av placebo (1). Bare fluoksetin hadde like god effekt blant barn som ungdom. Sertralin, escitalopram og venlafaksin fungerer dårligere før tenårene (1, 7).

Øker antidepressiver suicidal atferd blant barn og unge?

Metaanalyser av publiserte og upubliserte data har vist en økning i suicidal atferd blant depressive barn og unge ved bruk av antidepressiver (1, 2). Alle undersøkte antidepressiver viste samme tendens, men i ulik grad. En metaanalyse av 15 studier inkluderte 3 430 barn/unge og viste ingen selvmord, men en ikke-signifikant økning av suicidal atferd (tanker, trusler eller selvskadning) for alle medikamenter samlet, fra 2 % ved placebo til 3 % hos de som fikk medikamenter

(1). Når man så på medikamentene hver for seg, var det bare venlafaksin som viste en statistisk signifikant økning av slik atferd.

Aktuelle medikamenter

Medikamentene under er undersøkt i randomiserte kontrollerte studier med mer enn 20 deltakere. Tabell 2 viser antallet slike studier frem til juli 2011 for hvert medikament, og effekten sammenliknet med placebo eller kognitiv atferdsterapi (1, 6–12). Fra to metaanalyser er det plukket ut resultater fra enkeltstudier i analysen (1, 6), og antallet studier blir derfor høyere enn antall referanser.

Fluoksetin

Fluoksetin er førstevalget i retningslinjene (2–4). I alle studiene viste fluoksetin bedre effekt enn placebo, og ingen studier viste dårligere effekt ved fluoksetin enn kognitiv atferdsterapi. To amerikanske studier viste best effekt av kombinasjonen medikament og kognitiv atferdsterapi (1, 8). En engelsk studie fant ingen slik effekt av kognitiv atferdsterapi utover effekten av medikamenter (9). To sammenliknede grupper viste samme grad av bedring. Selv om begge gruppene fikk fluoksetin (15 % fikk et annet SSRI-preparat), fikk bare én av gruppene kognitiv atferdsterapi i tillegg. Fluoksetin har lang halveringstid, og man unngår ubehagelige seponeringsreaksjoner, men fluoksetin kan interagere med andre medikamenter.

Citalopram

Citalopram er et mulig annetvalg, selv om resultatene i to studier er motstridende (tab 2) (1).

Sertralin

Sertralin er også et mulig annetvalg, selv om det i to studier ikke ble vist effekt før dataene ble slått sammen (1, 10).

Hovedbudskap

- Ved depresjon hos barn og unge skal medikamenter som hovedsak ikke gis som første behandling, og aldri alene
- Bare fluoksetin har vist entydig bedre effekt enn placebo
- Kunnskapsgrunnlaget er ellers mangelfullt, men sertralin, citalopram og escitalopram kan prøves hos ungdommer hvis annen behandling ikke har gitt effekt

Tabell 1 Ulike antidepressiver sammenliknet med placebo og kognitiv atferdsterapi for behandling av depresjon hos personer under 19 år. Randomiserte kontrollerte studier med N > 20. Fra de to metaanalysene [1, 6] er det plukket ut resultater fra enkeltstudiene i analysen, og antallet studier blir derfor høyere enn antall referanser.

Medikament, antall studier	Sammenliknet med placebo	Sammenliknet med kognitiv atferdsterapi
Fluoksetin, 6	4 studier: Fluoksetin var bedre enn placebo i alle studiene [1, 6]	2 studier: Medikament + kognitiv atferdsterapi var bedre enn medikament eller kognitiv atferdsterapi alene. Lik effekt av medikament alene og kognitiv atferdsterapi alene [1, 8] 1 studie: Medikament alene hadde samme effekt som medikament + kognitiv atferdsterapi [9]
Citalopram, 2	1 studie: Medikament var bedre enn placebo [1] 1 studie: Lik effekt av medikament og placebo [1]	
Sertralin, 3	2 studier: Når studiene ble slått sammen, var sertralin signifikant bedre enn placebo [1] ¹	1 studie: Kognitiv atferdsterapi alene var bedre enn medikament alene ² Medikament + kognitiv atferdsterapi hadde samme effekt som medikament eller kognitiv atferdsterapi alene [10]
Escitalopram, 3	2 studier: Medikament var bedre enn placebo [11, 12] 1 studie: Lik effekt av medikament og placebo [1]	
Paroksetin, 3	2 studier: Lik effekt av medikament og placebo [1] 1 studie: Medikament var bedre enn placebo [1]	
Venlafaksin, 3	2 studier: Lik effekt av medikament og placebo [1, 7]	1 studie: Medikament + kognitiv atferdsterapi var bedre enn medikament eller kognitiv atferdsterapi alene [8] ³

¹ Dataene fra de to studiene er publisert samlet

² Forfatterne av studien *konkluderer* med at kognitiv atferdsterapi og sertralin er likeverdige når man tar studiens svakheter i betraktning

³ I denne studien sammenliknet man også venlafaksin med fluoksetin. Man fant samme effekt, men flere bivirkninger ved venlafaksin

Escitalopram

Escitalopram regnes som et tredjevalg for ungdom, men anbefales ikke gitt til barn (1, 11, 13). Som ved citalopram er risikoen for interaksjon med andre medikamenter liten.

Paroksetin

Paroksetin har ikke vist bedre effekt enn placebo når man ser på enkeltresultatene samlet og anbefales derfor ikke (1, 6).

Venlafaksin

Venlafaksin viste ingen effekt i to studier (1, 7), men samme effekt som fluoksetin i en tredje studie, der venlafaksin imidlertid ikke anbefales pga. bivirkninger (8). Venlafaksin ga økt blodtrykk, hudproblemer og har vist høyest suicidalitet av alle antidepressiver (1, 8).

Hvordan skal man behandle?

Kunnskapsgrunnlaget for bruk av antidepressiver hos barn og unge er svakt, og tett individuell oppfølging er derfor nødvendig ved medikamentell behandling. Anbefalingene i retningslinjer fra USA, England og Sverige har mye til felles. Alle anbefaler

først informasjon, deretter psykoterapi. Bare ved svært alvorlig depresjon kan man starte medikamentell behandling samtidig med psykoterapi. Uansett medikament starter man med laveste dose og øker langsomt. Som en tommelfingerregel kan man starte med halv voksen startdose. Medikamentene tas best med mat om kvelden for å unngå kvalme og tretthet. Seponering skal skje over 6–12 uker (3).

Fluoksetin er medikamentet med best dokumentert effekt og anbefales hos pasienter som ikke responderer på psykoterapi eller har svært alvorlige symptomer (2–4). Man starter med 10 mg (ev. 5 mg hos barn) og øker til 20 mg etter én-to uker. Ved manglende effekt kan man prøve et annet SSRI-preparat (sertralin eller citalopram) etter åtte uker, eller øke dosen til 40 mg. Som et tredjevalg kan man forsøke escitalopram hos tenåringer. Behandlingen bør fortsette 6–9 måneder etter at bedring inntreer. For unge med alvorlige problemer og ev. høy genetisk belastning kan det være aktuelt med lengre vedlikeholdsbehandling (2).

Legemiddelverket anbefaler at behandling med antidepressiver skjer i eller i sam-

arbeid med spesialisthelsetjenesten for personer under 15 år.

Bivirkninger

Bivirkningene er ofte lette og forbigående. Vanligst er tretthet, kvalme, hodepine og uro. Tett oppfølging er nødvendig pga. muligheten for suicidal atferd og utløsning av en manisk episode hvis depresjonene skyldes bipolar lidelse. Også fiendtlig atferd er beskrevet (2–4). Venlafaksin krever spesiell årvåkenhet (8).

Serotonin syndrom er meget sjeldent, men farlig (13).

Hvordan er norsk forskrivningspraksis?

Antidepressiver brukes sjelden hos barn under ti år, og bare sertralin ble skrevet ut til flere enn ti barn i 2010 (n = 35) (data ikke vist). Selv om fluoksetin anbefales som førstevalg, brukes annet- og tredjevalgsmedikamenter som sertralin og escitalopram hyppigere blant 10–19-åringer (tab 2). Endringene fra 2004 til 2010 tyder på at anbefalingene har påvirket bruken noe. Barnepsykiatere står for ca. en tredel av reseptene til personer under 18 år (5) (data ikke vist).

Oppsummering

Fluoksetin anbefales som førstevalg hvis psykososiale intervensjoner, inkludert psykoterapi, ikke har effekt. Mange studier, men ikke alle, viser bedre effekt hvis medikamentell behandling kombineres med kognitiv atferdsterapi. Studiene er små og viser noen ganger motstridende resultater. Mange pasienter med komplisert sykdomsbilde er ekskludert, og oppfølgingstiden er kort. Det trengs flere og mer spesifikke studier før anbefalingene blir solide.

>>>

Tabell 2 Antall og andel personer i alderen 10–19 år som har hevet minst én resept på ulike antidepressiver i 2004 og 2010

Medikament	2004 (antall per 1 000)	2010 (antall per 1 000)
Fluoksetin	713 (1,2)	1 155 (1,8)
Citalopram	724 (1,2)	220 (0,4)
Sertralin	1 221 (2,0)	1 321 (2,1)
Escitalopram	1 128 (1,9)	1 566 (2,5)
Paroksetin	154 (0,3)	54 (0,1)
Venlafaksin	353 (0,6)	242 (0,4)

Berit Grøholt (f. 1942)

er professor emerita i psykiatri ved Universitetet i Oslo. Hun har tatt doktorgraden omkring selvmord og selvmordsforsøk og har vært engasjert i forskning på flere områder innen barnepsykiatrien.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. 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.
2. Birmaher B, Brent D, Bernet W et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1503–26.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression in children and young people. Identification and management in primary, community and secondary care. Clinical Guidelines 28, 2005. www.nice.org.uk/CG28 [5.10.2011].
4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom 2010. www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-3-4 [5.10.2011].
5. Reseptregisteret: www.reseptregisteret.no [5.10.2011].
6. Hetrick SE, McKenzie JE, Merry SN. The use of SSRIs in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23: 53–7.
7. Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP et al. Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 479–88.
8. Brent D, Emslie G, Clarke G et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 901–13.
9. Goodyer IM, Dubicka B, Wilkinson P et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors. The ADAPT trial. *Health Technol Assess* 2008; 12: iii-iv, ix-60.
10. Melvin GA, Tonge BJ, King NJ et al. A comparison of cognitive-behavioral therapy, sertraline, and their combination for adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 1151–61.
11. Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A et al. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 721–9.
12. Yang LP, Scott LJ. Escitalopram: in the treatment of major depressive disorder in adolescent patients. *Paediatr Drugs* 2010; 12: 155–63.
13. Felleskatalogen: www.felleskatalogen.no [5.10.2011].

Mottatt 3.3. 2010, første revisjon innsendt 3.9.

2010, godkjent 22.9. 2011. Medisinsk redaktør

Mette Sagsveen.