

Reservation

Socialstyrelsens har producerat en remissversion av *Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Stöd för styrning och ledning* [1].

Dessa riktlinjer är samordnade med läkemedelsverket som publicerat en ny *Behandlingsrekommendation vid depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn*, som ger anvisningar direkt till behandlarna [2]. Den är kompletterat med en *Bakgrundsdokumentation Behandling av depression hos barn och ungdomar* [3].

Härmed anmäler jag en reservation till Socialstyrelsens nya förslag till riktlinjer för behandling av depression och ångest hos barn och unga. De brister så allvarligt i evidens att de inte ger god vård och riskerar patientsäkerheten. De måste därför göras om.

- Förslaget har inte gjort en evidens-baserad analys av risk-nytta med medicinering av unga med SSRI-preparat. Det är uppenbart att risken är större än nyttan vid en evidensbaserad risk/nytta-analys.
- Vidare bör socialstyrelsen begära att Läkemedelsverkets rekommendationer för behandling av barn och unga dras tillbaka och arbetas om med en bredare kompetens, utifrån att de utsätter barn och unga för allvarliga risker som inte motsvarar någon dokumenterad nytta.
- Vidare förordar jag att Socialstyrelsen och Läkemedelsverket inför en skärpt övervakning av SSRI-preparats biverkningar.
- Socialstyrelsen måste klart ta avstånd från felaktiga påståenden till barn, unga och deras föräldrar om rubbningar i serotonin-system, "återställande av balans i hjärnan" och andra suggestiva men ogrundade påståenden.
- Det saknas grund för att rekommendera SSRI vid svår depression.
- Det saknas grund för att rekommendera SSRI vid ångest.

Denna reservation är motiverad i följande text enligt följande numrering:

1. Depressionsbegreppet	3
2. Den växande hjärnan, psykotropa substanser och serotoninssystemet	7
3. Nyttan av anti-depressiv medicinering.....	11
4. Risk	17
5. Biverkningsrapporteringen-suicidgenomgång	29
6. Medicinering av svår depression (samt DBT)	30
7. Negativ risk/nyttan balans.....	32
8. SSRI vid ångest.....	34
9. Addendum. Kliniskt viktiga biverkningar vid SSRI-medicinering	35

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Stöd för styrning och ledning. Remissversion. Stockholm: Socialstyrelsen; 2016. Artikelnr 2016-12-6.
2. Läkemedelsbehandling av depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna. Information från Läkemedelsverket. 2016;27(6):26-59.
3. https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/Behandling_av_depression_hos_barn_och_ungdomar.pdf

Sammanfattning

Risken är större än nyttan för SSRI-medicinering av deprimerade barn och unga. Detta gäller även ångesttillstånd. Depression relaterad till livskriser blir ofta bra över tid och med nytta av en mångfald satsningar. Svår depression, ofta traumarelaterad, risker att bli kronisk och ge svårt lidande och funktionsnedsättning. Svår depression kan ha nytta av intensiv multimodal psykoterapi som bland annat dialektisk beteende-terapi (DBT). Utveckling av psykosocial behandling av svår depression bör bli ett prioriterat utvecklingsområde.

Stockholm 29/3 2017 Göran Högberg Leg läk, med dr, specialist i allmän psykiatri, specialist i barn och ungdomspsykiatri, legitimerad psykoterapeut.

1. Depressionsbegreppet

Vi kan se några tillstånd som kan leda till depression, sådant det definieras i diagnostiska kriterier.

Somatiska tillstånd

Neurologiska tillstånd: hjärnpåverkan efter strålning och operation vid tumörsjukdomar, och neurodegenerativa sjukdomar.

Infektionssjukdomar: Efter mononukelös, postencephalit, pågående borreliainfektion samt möjligen hittills okända infektiösa agens som leder till exvis autoimmuna reaktioner i form av encephalit varianter. Efter hjärnskakning (commotio). Toxoplasmos har föreslagits relaterat till suicidalitet.

Brist och näringssjukdomar: glutenintolerans, järnbrist, folsyrabrist, D-vitaminbrist; och säkert mer som inte känner till. Substitution av D-vitamin hos deprimerade ungdomar med låg nivå på D-vitamin ledde till minskade depressionssymptom och en översikt visade ett samband mellan depression och låg nivå av D-vitamin, dock saknas studier för att klargöra frågan om kausalitet [Högberg 2011, 2012].

Motion har visat sig förbättra depression det vill säga brist på motion är förenat med depression [Schuch 2016]. I dagspressen nämns biblioterapi och filosofi-grupper.

Det finns en teori om att tarmfloran av bakterier kan påverkas negativt med felaktig kost och att en låggradig kronisk inflammation kan påverka depressionssymptom, som ju kan vara likartade med sjukdomssymptom vid inflammation.

Kroppsliga sjukdomar med kronisk smärta: (exempelvis barnreumatism), inflammatoriska tarmsjukdomar.

Påverkan av psykotropa substanser.

Reaktioner på kriser och förändringar

Här har vi reaktioner på livshändelser och kriser som föräldrars skilsmässa, flytt av en nära vän, förlust av ett husdjur, förlust av en farmor, förlust av en kamratgrupp (som efter att slutat en intensiv sportsatsning), identitets och existentiell kris och annat som kan vara svårt

men som hör till livets svårigheter. Det handlar om det stora fältet av förluster, stress och förändring. Här är många kulturella, sociala och religiösa traditioner till hjälp - det handlar om allmänmänsklig social erfarenhet.

Allvarliga och långdragna traumareaktioner

Posttraumatisk stress och andra reaktioner på svåra trauman ger ofta upphov till depression på grund av en känsla av hopplöshet, sömnsvårigheter samt svårigheter att reglera humöret på ett normalt sätt, det vill säga förekomst av ångest och vredesattacker och svårigheter i relationer. I en fallserie med behandling av svårt deprimerade, suicidala och självskadande ungdomar framkom tidigare trauman först under behandlingens gång [Högberg 2008, Högberg 2011]. I en långtidsuppföljning av ungdomar med självmordstankar så visade det sig att 75 % klingade av utan allvarliga följder medan en mindre grupp utvecklade allt svårare problem och fick psykiska problem som vuxna. Denna grupp hade följder av traumatiska händelser och där fanns alltså en stark komponent av kronisk traumareaktion [Goldston 2016]. I stora studier av depression hos unga återstår en grupp på cirka 20-25% som inte blir bra eller till och med blir sämre under observationstiden.

Mycket talar för att depressionsdiagnosen är att betrakta som en paraply-diagnos och att det därmed finns undergrupper och variationer.

Det finns författare som hävdar att depression är en så att säga "final common pathway", en gemensam sista väg, med en inflammatorisk reaktion av olika orsaker, från infektion till kronisk eller akut stress; då via stresssystemet som påverkar immunsystemet. Det verkar alltså som om mycket kring depression kommer att ske inom området psyko-neuro-immunologi [Miller 2015] De flesta fallen inom barn och ungdomspsykiatri är situationsbetingade [Garland 1995] och svarar då mest på psykosociala åtgärder av olika slag, där det gemensamma draget är regelbunden, intresserad och vänlig mänsklig kontakt. Vi kan se konturerna av tre huvudgrupper: (A) reaktion på livskris eller utvecklingskris, (B) effekt av somatisk sjukdom eller skada; och (C) Reaktion på allvarliga trauman och livssvårigheter, ofta är dessa senare fall långvariga och kombinerade med ångest och sömnsvårigheter. Den senare gruppen omfattar cirka 20-25% av patienterna.

Slutsats

Det är gruppen svåra och svårbehandlade depressioner psykiatrin måste fokusera på och här behövs sannolikt en kombinationsbehandling där traumabearbetning är en central. Vare sig SSRI eller traditionell terapi, vare sig KBT eller annan är till avgörande nytta för dessa svåra fall, som ofta brukar betecknas som "terapi-resistenta". Jag bedömer att många av dessa tillstånd börjar som ångesttillstånd, varför en tidig behandling av ångest hos mindre barn kan verka förebyggande. Framväxten av dialektisk beteendeterapi vid självskadebeteende är ett gott exempel hur en kombinerad multimodal inriktning kan hjälpa dessa svåra fall.

Referenser del 1

Garland, Weiss, Lewinson, Clarke, Seely, Rohde. Subgroups of adolescent depression. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1995;34:831-833.

Goldston, Erkanli, Daniel, Heilbron, Weller, Doyle. (2016). Developmental trajectories of suicidal thoughts and behaviors from adolescence through adulthood. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 55(5), 400-407.

Högberg, Gustavsson, Hällström, Klawitter, Peterson. Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. Acta Paediatrica 2012, DOI: 10.1111/j.1651-2227.2012.022655.x

Högberg, Bech, Hällström, Petersson. Does vitamin D play a role in depression? A review of clinical, epidemiological and biological studies. Current Nutrition & Food Science, in press.

Högberg & Hällström T Active multimodal psychotherapy in children and adolescents with suicidality: description, evaluation and their clinical profil. Clinical Child Psychology and Psychiatry 2008;13:435-448.

Högberg, Nardo, Hällström, Pagani. Affective psychotherapy in post-traumatic reactions guided by affective neuroscience: memory reconsolidation and play. Psychology research and Behaviour management 2011;4:1-10.

Miller & Raison . The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews/Immunology* 2016;16:22-34. Doi: 10.1038/nri.2015.5

Schuch , Vancampert, Richards et al. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *Journal of Psychiatric research* 2016;77:42-51.

2. Den växande hjärnan, psykotropa substanser och serotoninsystemet

När vi talar om psykotropa substanser till barn och ungdomar så måste vi utgå från att det handlar om påverkan på ett växande organ [Giedd 2008]. Hjärnan utvecklas och mognar under hela barndomen och ungdomen, det är som en förlängd fosterperiod för hjärnan, därför föreligger en risk för teratogena skador. Vi vet från tidig påverkan av exempelvis alkohol och nikotin att de barn som börjar tidigt får svårare att sluta med dessa droger när de är vuxna och att tidigt cannabismiss bruk anses vara allvarligt för hjärnans utveckling. [Chambers 2003, Bossom 2010].

Preklinisk forskning, det vill säga djurförsök, visar risk för kronisk negativ påverkan i vuxenålder av SSRI-exponering under tonårstid [Steiner 2014, Iñiguez 2015]

Hjärnan är ett oändligt komplicerat organ med samverkande system i olika balans och återkopplingsmekanismer. Ett farmakologiskt ingrepp i dessa processer riskerar att leda till kroniska regleringsförändringar. Enligt min mening bör vi se på barnets hjärna som en känslig ekologisk miljö där kemisk påverkan utifrån bör hållas så liten som möjligt.

Det gäller alla psykotropa substanser som nikotin, alkohol, cannabis, kokain, amfetamin, metylfenidat, neuroleptika, SSRI preparat etc. Alla psykotropa substanser påverkar hjärnans balanssystem och med en växande hjärna finns det klara risker för kroniska förändringar som leder till negativa psykiska effekter i vuxen ålder. Vad vet vi om långtidseffekter på den växande hjärnan?

Det är till exempel beskrivet hur den serotoninpåverkande psykotropa substansen MDMA, "ecstasy", kan leda till försämrad funktion i serotoninsystemet två år efter intaget [Di Lorio 2012]. Vid en enkeldos SSRI minskar serotoninhalten i hjärnan hos människa och apa [Nord 2013] Serotonintransportsystemet nedregleras efter några veckor hos människor vid behandling med SSRI-preparat [Murphy 2008], det är en öppen fråga om det kan uppkomma en kronisk nedreglering. Samma resultat med kraftig nedreglering av serotoninsystemet vid SSRI-behandling rapporteras av [White 2005]. Cirka 80 % av receptorerna för SERT (serotonintransportören) försvinner vid SSRI-medicinering mer än tre veckor [Benmansour 2002]. Vad är innebörden av detta? Är det detta som förklarar anhedonin, likgiltigheten, som uppkommer av SSRI medicinering? Vad leder denna nedreglering till på sikt? Detta är mycket

stora frågetecken kring hur SSRI egentligen påverkar hjärnans serotoninsystem, både på kort och lång sikt.

Serotoninsystemet och SSRI

Serotonin förekommer i många fysiologiska system hos människan och medicinering med substanser som påverkar serotonin-systemen får därför omfattande verkningar.

Hypotesen om brist eller störning av biogena aminer (dopamin – noradrenalin - serotonin) vid depression är inget annat än en hypotes. Det är vilseledande att föra fram den i patientinformation och är att betrakta som suggestion. Den som först formulerade monoamin-teorin, Schildkraut, skrev i själva verket mycket försiktigt: "Thus, pathophysiological hypotheses, such as the catecholamine hypotheses, derived from studies of the mechanisms of action of drugs which induce mood disorders or drugs which are effective in their treatment are primarily of heuristic value in suggesting directions for further research (Hypoteser, som catecholaminhypotesen, som härrör ur studier på hur droger kan åstadkomma olika humör eller som är effektiva på att påverka dessa, har huvudsakligen värde som tankar för kommande forskning)" [Schildkraut 1965].

Det måste vara uteslutet att prata om brist på signalsubstanser och ökning av signalsubstanser, SSRI balanserar hjärnan etc [Lacasse 2005, Mulinari 2011, 2012]. Det är en ogrundad form av humoralpatologi, om balansering av kroppsvätskor. I själva verket kanske det är så att SSRI-behandling efter några veckor nedreglerar serotoninreceptorer, det vill säga vi får en försvagad serotoninverkan i kroppen i alla serotonin-system [Murphy 2008]. Vi vet inte vad som händer, men vi vet att många olika funktioner i hjärnan påverkas när signalsubstanserna manipuleras.

Slutsats

Den växande hjärnans känslighet innebär risker med psykotropa substanser. Det finns inget stöd för någon serotoninhypotes. Det är uteslutet att psykiatrin skall tala för föräldrar, barn och unga om "brist på serotonin" "återställa balans med serotonin" etc.

Referenser del 2.

Benmansour, Owens, Cecchi et al. Serotonin clearance in vivo is altered to a greater extent by antidepressant-induced downregulation of the serotonin transporter than by acute blockade of this transporter. *The Journal of Neuroscience* 2002;22:6766-6772.

Bosson, Niesink. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology* 2010;92:370-385.

Chambers, Taylor, Potenza. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry* 2003;160:1041-1052.

Di Lorio, Watkins, Dietrich et al. Evidence for chronically altered serotonin function in the cerebral cortex of female 3,4-methylenedioxymethamphetamine polydrug users. *Archives of General Psychiatry* 2012;69:399-409.

Giedd JN. The teen brain: insights from neuroimaging. *Journal of Adolescent Health* 2008;42:335-343.

Iñiguez , Riggs , Nieto et al. Fluoxetine exposure during adolescence increases preference for cocaine in adulthood. *Sci Rep* 2015; Oct 9;5:15009 doi: 10.1038/srep15009.

Lacasse , Leo . Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Medicine* 2005;2:1211-1216.

Mulinari . Varför fara med osanningar om depressionens orsaker? *Läkartidningen* 2011, nr 38.

Mulinari . Mono-amine theories of depression: historical impact on biomedical research. *Journal of the History of the Neurosciences: Basic and Clinical Perspectives* 2012;21:366-392.

Murphy , Fox , Timpano , et al. How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLCA4, the serotonin transporter gene, which functions to influence all cellular serotonin systems. *Neuropharmacology* 2008;55:932-960.

Nord, Finnema, Halldin, Farde. Effect of a single dose of escitalopram on serotonin concentration in the non-human and human primate brain. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2013;16:1577-1586.

Price , Cole , Goodwin. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *The British Journal of Psychiatry* 2009;195:211-217.

Read , Cartwright , Gibson . Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Research* 2014;216:667-73.

Schildkraut . The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry* 1965;122:509-522.

Steiner, Warren , Van Waes , Bolaños-Guzmán. Life-long consequences of juvenile exposure to psychotropic drugs on brain and behaviour. *Progress in Brain Research* 2014;211:11-30

White, Wallinbe, Barker. Serotonin transporters: implications for antidepressant drug development. *The AAPS Journal* 2005;7:E421-E433.

3. Nyttan av anti-depressiv medicinering

Standard-instrumentet vid forskning: CDRS-R

Den skala som arbetats fram särskilt för forskning på depression hos barn och unga heter Children's Depression Rating Scale –Revised (CDRS-R) och den är den viktigaste skalan vid depressionsforskning hos barn. Det är en bedömerskattad skala som bygger på en klinisk intervju med barn och föräldrar. Skalan har 17 frågor och poängen går mellan 17 och 113, det vill säga den har 96 skalsteg.

Under 20 är avsaknad av depression, mellan 20 och 30 är gränsområde för depression (borderline depression), och mellan 40 och 60 är måttlig depression. Mellan 30 och 40 blir då måttlig depression och över 60 svår depression. I TADS-studien sattes gränsen för remission vid 28 skalsteg.

Cochrane-evidensbaserad vård

Cochrane-rapporter är gjorda särskilt i ett internationellt samarbete för att klargöra evidensläget för olika behandlingar. Cochrane-samarbetet är en hörnsten för den evidensbaserade medicinen. Därför är det extra viktigt vad som kommer fram i Cochrane-rapporter.

En Cochrane-rapport från 2014 som sammanfattar 19 studier med tillsammans 3335 deltagare summerar: "Evidensen för effektiviteten för nyare antidepressiva i jämförelse med placebo är inte övertygande..." "...fortfarande vet vi inte om antidepressiv medicinering är effektiv för att behandla depression"[Hetrick 2012].

Denna Cochrane-rapport fann skillnaden i nedgång i CDRS-R till 3,51, i en skala med 96 skalsteg. Detta baserades på 14 studier med 2490 deltagare.

Det är svårt att förstå hur LäkeMedelsverket refererade denna studie som att: "... visar en signifikant effekt till fördel för läkemedel vad gäller minskade symtom och respons"

I en Cochrane-rapport från 2014 jämfördes effekten med SSRI och psykoterapi eller en kombinationsbehandling. Rapporten baserades på tio studier omfattande 1235 deltagare och resultatet var: "För de flesta utfallen hittades ingen statistisk skillnad mellan de jämförda

behandlingarna... Det finns mycket mycket begränsad evidens för slutsatser om skillnad mellan psykologisk behandlingar, farmakologiska behandlingar samt kombinationer av dessa. Tillgänglig evidens ger ingen möjlighet att konstatera någon skillnad mellan de jämförda behandlingarna"[Cox 2014].

Sammanfattningen av Cochrane-rapporterna blir att det för närvarande saknas evidens för en kliniskt meningsfull skillnad mellan placebo och SSRI. Det finns inte heller någon skillnad i effekt mellan vare sig SSRI, psykoterapi eller kombinationsbehandling.

Vi kan även titta lite närmare på 2 stora ofta citerade studier inom området depression hos barn och unga, samt två nyligen gjorda studier

Treatment of adolescents with Depression Study (TADS)

Ålder: 12-17

Antal:439 (109 fluoxetin)

Tid: 12 veckors randomiserad kontrollerad studie, sedan öppen uppföljning till 36 veckor.

Rekrytering: 15 olika platser i USA, både klinisk och annonsrekrytering. CDRS-R >45. Måttlig till måttligt svår depression.

Placebotvätt: nej.

Uteslutna: epilepsi, flickor sexuellt aktiva utan skydd, bipolär diagnos, allvarlig beteendestörning, tankestörning, schizofreni, missbruk nära i tiden, tidigare dåligt svar på SSRI, ökad suicidalitet.

Utfallsvariabler: Bedömerskalor: CDRS-R, CGI. Självskattningsskalor: Reynolds Adolescent Depression Scale (RADS), the Suicidal Ideation Questionnaire-Junior high school version (SIQ-jr).

Resultat: Det förelåg ingen signifikant skillnad i slutresultat mellan placebo och medicin vad gällde patienternas egen bedömning, vare sig med RADS eller SIQ-jr. Det fanns inte heller någon signifikant skillnad mellan placebo och fluoxetin enligt CDRS-R efter 12 veckor.

Kombinationsbehandlingen FLX och CBT är svårtolkad eftersom den inte var blindad och

hade mycket längre kontakttid än de andra behandlingarna, alltså fler behandlingstillfällen. Den kan alltså inte jämföras med de övriga behandlingarna i studien.

Vid uppföljning efter 30 veckor fanns det ingen skillnad mellan KBT, fluoxetin eller KBT+fluoxetin; placebo följdes inte upp efter 12 veckors-studien. [The TADS team 2007]

I TADS studien var genomsnittet i skalan CDRS-S efter 12 veckor för fluoxetingruppen 36 och för placebogrupperna 42. Bägge gruppernas genomsnitt motsvarar då medelsvår depression. Det var alltså en dålig behandlingseffekt efter tre månader.

I TADS-studien redovisades även remission, det vill säga tillfrisknande definierat som RDRS-R mindre än 28 efter 12 veckors behandling. Det fanns ingen skillnad mellan fluoxetin, KBT och placebo avseende remission. Andelen ungdomar med remission efter 12 veckor var bara 23%. Det kan också formuleras som att 77 % fortfarande var deprimerade efter tre månaders behandling med regelbunden behandling. Efter 9 månader hade 60% gått i remission, det vill säga 40% var fortfarande sjuka. [TADS team 2009]

Tabell 1. Förändring i CDRS-R skalan i TADS-studien för behandlingsalternativen fluoxetin, placebo, kognitiv beteendeterapi, kombination av KBT och fluoxetin. Förändringen i skalsteg efter 12 veckor, respektive 36 veckor är noterad.

grupp	0	6 v	12 v	diff	18 v	24 v	30 v	36 v	diff
FLX	59	40	36	24	33	31	29	28	31
PBO	61	45	42	19					
KBT	60	45	42	18	37	33	30	29	31
KOMB	61	38	34	27	31	30	29	28	33

Vi kan konstatera att TADs-studien gav ett dåligt behandlingsresultat efter 12 veckor och att det inte var någon kliniskt relevant skillnad mellan fluoxetin och placebo. TADS-studien kan sägas motsvara en grupp med medelsvår depression, mer likt den som skall skötas av den så kallade första linjen. Efter 36 veckor var alla behandlingar lika bra, om vi extrapolerar kurvan för PBO vid 12 veckor så hamnar den på samma slutpunkt. En rimlig slutsats är att det vi ser är det naturliga förloppet eller en placeboeffekt vid medelsvår depression. Efter 36 veckor hade bara 60% gått i remission, det vill säga blivit bra.

ADAPT-studien

The adolescent depression antidepressant and psychotherapy trial (ADAPT) [Goodyear 2007]

I ADAPT-studien var i en kliniskt oselekerad grupp från specialistnivån i England där 208 randomiserades till enbart fluoxetin eller fluoxetin plus KBT. Denna grupp motsvarar alltså en oselekerad patientgrupp på specialistnivå, vilket i Sverige är BUP.

Resultat efter 7 månader: Bara fluoxetin: nedgång från 75 till 56 (19 steg)

Fluoxetin plus KBT: nedgång från 75 till 57 (18 steg)

Resultatet var dåligt, deltagarna befann sig i genomsnitt nära gränsen för allvarlig depression trots 7 månaders behandling, det fanns inte heller någon skillnad mellan bara fluoxetin eller fluoxetin plus KBT. I fluoxetingruppen kunde doshöjning ske och i cirka 10 procent ersattes fluoxetin med andra preparat.

Efter 7 månader var det i fluoxetin-gruppen 17% och i fluoxetin plus KBT-gruppen 25% som inte hade blivit bättre eller som hade blivit sämre.

Tabell 2. Förändring i skalan CDRS-R i ADAPT-studien. Fluoxetin, kbt, standardbehandling (sb).

Grupp	start	6 v	12 v	28v	diff
FLX+sb	75	65	61	56	19
FLX+sb+kbt	75	65	63	57	18

Vi kan konstatera att det i ADAPT-studien var dåligt behandlingsresultat mätt med CDRS-R efter 7 månader för både fluoxetin och fluoxetin plus KBT. Eftersom detta var en grupp med svår depression blir en rimlig slutsats att det behövs en annan behandling för denna grupp – den nu erbjudna behandlingen ger ett oacceptabelt dåligt resultat. 25% av hela gruppen blev inte bättre eller försämrades.

2 nyare studier med Fluoxetin

I två studier som jämförde fluoxetin och duloxetin (cymbalta) med placebo vid behandling under 10 veckor av barn och unga med depression. Det fanns ingen som helst skillnad i

resultat gällande depressionskalan CDRS-R mellan grupperna fluoxetin (n=334), duloxetin och placebo [Atkinsson 2014, Emslie 2014].

Ungdomarna märker ingen skillnad mellan SSRI och placebo.

I en meta-analys, det vill säga genomgång av alla studier, undersöktes vad ungdomarna själva tyckte vad gällde minskad depression och livskvalitet. Vare sig depression eller livskvalitet uppfattades av ungdomarna själva som förbättrade av SSRI i jämförelse med sockerpiller (placebo). Det var alltså ingen skillnad mellan SSRI och placebo när ungdomarna själva fick beskriva sin upplevelse av medicineringen [Spielmans 2014].

Needed numbers to treat 10

EMA (Europeiska läkemedelsverket) talade om en blygsam effekt och det stämmer med litteraturen. Effekten beräknas till NNT 10,(needed number to treat) det vill säga i jämförelse med placebo så måste tio patienter behandlas för att en patient skall få en bättre effekt än placebo [Bridge 2007].

Slutsats

Den enda möjliga slutsatsen om vi skall utgå från evidensbaserad medicin är att det saknas kliniskt relevant fördel med SSRI i jämförelse med placebo och KBT vid depression hos barn och unga. Vidare måste det konstaterades att vare sig fluoxetin, KBT eller placebo är en effektiv behandling för svår depression hos unga.

Referenser del 3

Bridge , Iyengar , Salary , Barbe , Birmaher , Pincus , et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. JAMA. 2007; 297(15):1683-1696.

Cox , Callahan , Churchill , Hunot , Merry , Parker , Hetrick . Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents (Review). The Cochrane Library 2012, Issue 11.

Goodyer , Dubicka , Wilkinson et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomized controlled trial. *BMJ* 2007. doi: 0.1136/bmj.39224.494340.55

Hetrick , McKenzie , Cox , Simmons , Merry . Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;Issue 11. Art. No,: CD004851 doi 101002/14651858.CD004851.pub3.

The TADS team. The treatment for adolescents with depression study (TADS) , long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(10):1132-1144.

March 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;292:807-820.

The TADS team. The treatment for adolescents with depression study (TADS): outcomes over 1 year of naturalistic follow-up. *American Journal of Psychiatry* 2009;166:1141-1149.

Atkinson , Prakash , Zhang , et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2014;24(4):180-9.

Emslie , Prakash , Zhang , et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2014;24(4):170-9.

Spielmanns , Gerwig . The efficacy of antidepressants on overall well-being and self-reported depression symptom severity in youth: a meta-analysis. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2014;83(3):158-64.

Mehlum , Tormoen , Ramberg et al. Dialectical behavior therapy for adolescents with repeated suicidal and self-harming behavior: a randomized trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2014;53:1082-1091.

The TADS team. The treatment for adolescents with depression study (TADS). *Archives of General Psychiatry* 2007;64:1132-1144.

4. Risk

Det förekommer biverkningar från många organsystem, serotonin är en viktig substans i många fysiologiska system. I denna översikt, där säkert mycket saknas, ingår exempel från litteratur från både barn och ungdomar och vuxna. Jag går i nedanstående avsnitt igenom detta mer i detalj och tar även upp några mer somatiska negativa verkningar.

Läkemedelsverket hävdar: "Det saknas belägg för att behandling med antidepressiva läkemedel till unga ökar risken för fullbordat självmord. Evidensen pekar snarare i motsatt riktning (32,33). Andra biverkningar av SSRI är ofta milda...". Tyvärr stödjer inte underlaget Läkemedelsverkets/Socialstyrelsens bild.

Allmänt

En systematisk genomgång av journalerna på 82 barn med som medicinerat med SSRI för depression eller tvångssyndrom visade psykiatriska biverkningar i 22 % av fallen och de uppkom typiskt efter tre månader. De vanligaste biverkningar var sömnstörning och humörstörning [Wilens 2003].

Verkningsmekanism – stänger av känslor – anhedoni-likgiltighet

SSRI minskar, försvagar, känslor generellt. Den positiva effekten kan vara att negativa känslor minskar. Samtidigt påverkas positiva känslor så att även de minskar, det vill säga att SSRI har en anhedoni-effekt [Price 2009]. I en genomgång av 1829 vuxna vad gäller de känslomässiga effekterna av SSRI-medicineringen så noterades i 60 % en känslomässig avtrubning, 42 % minskade positiva känslor och 39 % ökad likgiltighet för andra människor [Read 2014]

Patienter upplever att de har mindre känslor, är mindre engagerade, mer likgiltiga för egna och andras känslor. I denna bemärkelse har SSRI en anti-empati effekt. Ungdomar kan säga att de inte står ut med att inte känna längre. Många beskriver sig som känslomässigt "rak". Ibland väljer patienter medvetet att bli av med glädje för att minska smärtan genom minskade känslor.

Dosberoende kan detta utvecklas till frontallobssyndrom med likgiltighet och apati, något som kan misstolkas som depression. I Linköpingsstudien [Maria Chermayeste, "TDM in psychiatry"] var "asteni" den vanligaste biverkningen SSRI – kanske uttryck för detta. Biverkningar rapporterades till cirka 30 % [Yeste 2009, Reinblatt 2006].

Ökad blödningsrisk

Påverkan på trombocyter. Dosberoende och ökad risk vid kombination med en del smärtstillande preparat. Förlängd blödningstid. Farligt vid olyckor och förlossningar [Meijer 2006, Serebruany 2006, Verdel 2011]. Det är viktigt att akutvården får kännedom om SSRI-användning vid akuta stora blödningar.

Sänkt natriumhalt- vattenförgiftning

Ökad utsöndring av vasopressin. Påverkar njurarna. Dosberoende. Kan vara farligt och aktuellt hos ungdomar vid exvis rave-fester eller maratonlopp [Rottmann 2007].

Sexualitet

Förändrad sexuell funktion hos män med svårighet att ejakulera. SSRI kan vara bra ur denna synpunkt för ejaculatio praecox. Orgasm störningar och lustnedsättning hos kvinnor. Ej mycket utforskat hos unga kvinnor [Rosen 1999]. Denna verkan är mycket vanlig. En studie på vuxna, 82 kvinnor och 37 män, uppgick den till cirka 40 % och den minskade inte under behandlingstiden [Landén 2000]. I en studie noterades negativ sexuell biverkning hos cirka 25 % av ungdomarna, men författarna tror att siffran är mycket högre eftersom detta ofta inte efterfrågas, och de tror att omfattningen är som hos vuxna, det vill säga över 50 % i en del studier. Författarna för även fram att denna biverkning inte noteras i studier på ungdomar, det vill säga att deras sexuella hälsa försummas [Scharko 2004].

Fruktbarhet

Manliga möss som fick fluoxetin som foster hade minskad sexuell drift som vuxna, alltså hjärnpåverkan avseende sexualitet. Vuxna mäns spermier blev försämrade, med ökad DNA fragmentering, när de fick ett SSRI i en studie [Tanrikut 2010]. Det förefaller som om SSRI minskar den manliga fruktbarheten [Nörr 2016]. I prekliniska försök testisatrofi. EMA

hrbegärt kompletterande studier av fluoxetin och testis-utveckling, men något sådant har såvitt jag vet ännu inte producerats.

Huvudvärk

Kan vara en effekt av att SSRI fungerar sammandragande på vissa blodkärl. Smärtan kan ibland vara extrem. Mekanismen kan här vara påverkan på käriltonus, i vilken serotonin är involverat.

Magsmärta och illamående

Detta är vanligt förekommande

Tillväxt

Negativ effekt på benbildning, försämrad mineralisering. Svagare skelett hos äldre. Minskad mineralisering och minskad längdtillväxt hos barn . Observera att den mineralisering av skelettet som sker under barn och ungdom avgör skelettstyrkan för livet. Det finns beskrivningar av hur den bristande längdtillväxten kan motverkas genom att samtidigt med SSRI ge tillväxthormon (STH). [Weintrob 2002, Lerner 2007]. Unga vuxna med mer än ett års behandling med SSRI visade samband med försämrad benkvalitet [Seifert 2013]

Benbildning skadas genom programmerad celldöd vid användning av SSRI på människor [Hodge 2013]

Besvärande svettning

En besvärande ökad svettning är en känd biverkning av SSRI-medicinering [Nelson 1997].

Utveckling av mani

I en översikt beräknades förekomsten av maniutveckling med SSRI förekomma i mellan 4 och 33%. Dessa manier kan vara förenade med ökad suicidalitet och homicidalitet [Ruiz 2002, Dealberto 2008]. En systematisk genomgång av studier med sammanlagt över 6000 barn och ungdomar visade att SSRI-medicinering gav ökad risk för beteendemässig aktivering (fysisk rastlöshet, sömnsvårigheter, upphetsning, hämningsbortfall,) eller mani, hypomani [Offidani 2013].

Försämrad sömn

SSRI medicinering är en sömnstörande behandling [Winokur 2001, Wilson 2005]. Detta är särskilt allvarligt vid svår depression där sömnstörning ofta förekommer samtidigt. SSRI minskar sömnmängden, försämrad sömnkontinuiteten samt motverkar drömsömn (REM) [Sharpley 1995]. REM-sömnsminskning sker därför att biogena aminer, dit serotonin hör, motverkar REM-sömn, som är ett utpräglad cholinergt tillstånd. SSRI är alltså en drömminskande medicinering.

Vid försök på apor i unga år (juvenile) visade det sig under två års medicinering med fluoxetin att aporna hade sämre sömn med fler uppvaknanden, samt att de även hade mindre aktivitet under dagen i jämförelse med de unga aporna som inte fick fluoxetin [Golub 2015].

En SSRI-biverkning på drömmar är viktig att notera: ibland uppträder en form av sömnfasstörning – vanlig om man frågar – som att uppleva en mardröm fast man känner att man är vaken – som att leva på riktigt i mardrömmen (Observation GH).

Homicidalitet

Detta är en skrämmande biverkning. Den kan komma genast vid insättandet av SSRI samt även senare i medicineringen. Hypotes för verkningsmekanism: påverkan på hypothalamus med ökad frisättning av vasopressin, som är bland annat kan ha samband med aggressivitet. I TADS rapporterades två fall av ökad homicidalitet vid SSRI-medicinering [Emslie 2006]. Jag har upplevt att patienter aktivt förberett våldsdåd efter insättning av SSRI. I en studie på 1829 vuxna noterades aggressivitet som en biverkning i 28% av fallen [Read, 2014]. För män mellan 15 och 24 år noterades ett signifikant samband mellan SSRI-medicinering och domar för våldsdåd [Molero 2015]. I en genomgång av på normala vuxna som exponerats för SSRI visades en fördubblad risk för skada i form av självmordshändelse eller våld eller bedömda prekursorer för sådant [Bielefeldt 2016]. Needed number to treat för en sådan skada var 16, det vill säga vid i genomsnitt 16 behandlade patienter får en person denna skadliga effekt.

Försämrat minne

Försämrad episodiskt (explicit) minne, alltså vad man varit med om, vad man bestämt etc. Kan ibland yttra sig som svårighet att läsa. Skapar svårigheter i skola och i socialt liv. Detta

framkommer ofta när jag frågar (GH). Försämring av minnesfunktionen framkommer vid prekliniska och human studier. [Parra 2003, Wingen 2009, Warden 2010, Sayyah 2016]. Jag har mött ungdomar, som efter SSRI insättning fått försämrad läsförmåga eller förmåga att hålla fria föredrag, som sedan återfått dessa förmågor när SSRI sattes ut. Det är alltså mycket viktigt att fråga om minnesfunktionen vid SSRI-medicinering.

Hallucinationer

SSRI preparat kan ge upphov till hallucinationer. [Lauterbach 1991, Bourgeois 1998, Manford 1998, Schuld 2000, Marcon 2004] . Det är viktigt att känna till detta eftersom dessa patienter annars kan få feldiagnos som psykos och därefter sätts på starka antipsykotiska mediciner som i sin tur har allvarliga biverkningar. Vid nytillkomna hallucinationer hos patienter som står på SSRI är det därför viktigt att sätta ut SSRI-preparatet och noga följa patienterna under en längre period därefter för att se om hallucinationerna klingar av efter en tid.

Balans och motorik

Möjligen en påverkan på basala ganglier och cerebellum, som bägge har serotoninbanor. Kan exempelvis ses som nytillkomna svårigheter att genomföra danssteg som förut fungerade, eller att spela ett instrument (observation GH).

Försämrad syn

I den amerikanska produktmonografin anges att cirka 4% av de som tar fluoxetin får synsvårigheter. Detta är en viktig sak att fråga ungdomarna om, eftersom försämrad syn kan inverka menligt på både livskvalitet och skolarbete

Självska debeteende

14% OCD-patienter (patienten med tvångsroblematik) utvecklade självska debeteende i en fallserie med fluoxetin [King 1991].

Patologiskt alkoholrus

SSRI kan ibland tillsammans med även måttliga mängder alkohol leda till ett patologiskt rus med aggressivitet och minnesförlust [Herxheimer 2011]. I en fallserie på 40 individer noterades 12 mord, självmord, och oönskat sexuellt beteende [Herxheimer], Jag har även

tagit del av fall- rapporter om plötsligt starkt ökade, eller plötsligt nytillkomna, självmordsimpulser vid SSRI i kombination med alkohol. I en svensk fallserie vuxna sågs patologiska rus med destruktivt beteende hos patienter som kombinerade klomipramin, en uttalad serotoninåterupptagshämmare, med måttliga mängder alkohol [Meyer 1991].

Långtidsanvändning och tardiv dysfori, iatrogen co-morbiditet

Det finns en beskriven risk för kronisk behandlingsresistent depression vid SSRI medicinering som varar längre än ett år [Raja, 2009, Fava, 2003]. Psykiska symptom som framkommer vid utsättning av SSRI och som kvarstår eller består i en ökad sårbarhet kallas för iatrogen co-morbiditet som beskrivs som en viktig faktor vid bedömning av SSRI-medicinering till barn och unga [Offidani 2014] där en kortsiktig fördel måste vägas mot långvarig iatrogen sjuklighet. Det föreligger en sammanfattande hypotes i detta ämne som myntar begreppet tardiv dysfori, det vill säga kroniskt problem med nedstämmning som en biverkning av medicinering med SSRI-preparat [El Mallakh 2011].

Suicidalitet

Fullbordade självmord bland unga människor är ett folkhälsoproblem.

Dubbelt så många självmordshändelser ägde rum i SSRI-gruppen jämfört med placebo i översikt av kontrollerade studier. Detta gäller både för vuxna och för unga. En fallbeskrivning kan visa hur det kan te sig [Morrison 2014].

I TADS visade sig en signifikant skillnad mellan mellan antalet självmordshändelser i fluoxetingruppen i jämförelse med placebogruppen [Emslie 2006]. Självmordshändelser definierades enligt Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) som antingen självmordsförsök eller nytillkomna tydliga episoder av självmordstankar. En viktig lärdom av TADS är att det är en stor och signifikant ökning av självmordshändelser i fluoxetingruppen jämfört med placebo-gruppen och att de är fördelade jämnt över behandlingstiden.

Detta är den enda studien där självmordshändelser (suicidal events) noterades specifikt. Av de 44 självmordshändelserna skedde 8 utan fluoxetin och 36, varav 17 var suicidförsök, under medicinering. Sex självmordshändelser skedde under de första fyra veckorna, medan 38 skedde under resten av behandlingsperioden. Detta är av stor klinisk betydelse då det betyder att ökad självmordsrisk kan finnas under hela behandlingstiden och kräver

kontinuerlig noggrann uppföljning. Av studiens 18 självmordsförsök förekom inget innan fem veckors behandling.

TADS konstaterar att det är en signifikant högre risk, 14,7%, för självmordshändelser i fluoxetingruppen jämfört med både KBT ($p=0,04$) och placebo ($p=0,02$). Det var alltså minst antal självmordshändelser i placebogruppen [Vitiello 2009].

I en studie av 1823 vuxna visade det sig att 52 % av de yngre, 18-25 år, rapporterade ökad suicidalitet [Read 2014].

En genomgång av ett stort antal patienter visade vid SSRI-medicinering cirka 2 promille självmordsförsök och självskadebeteende. I denna studie var risken var störst de första fyra veckorna och fyra veckor efter utsättning [Coupland 2014].]. Suicid som misstänkt biverkning av SSRI förekom i Sverige hos barn och unga i cirka 0,1 % mellan 2006 och 2010 utifrån antalet suiciderade ungdomar med SSRI i blodet vid obduktion och den aktuella förskrivningen av SSRI [Högberg 201].

Vilken information kan LexMaria utredningar ge?

Jag har gått igenom alla LexMaria rapporter från fullbordade självmord inom barnpsykiatrin under 2009-2011. I 82 % av fallen förelåg SSRI-behandling.

Utveckling av suicidalitet hos psykiskt friska vid SSRI-medicinering

En genomgång av flera studier med SSRI för psykiskt friska individer visade ökning av psykiska besvär som var potentiellt suicidrelaterade [Bielefeldt 2016].

Utsättningsreaktion

I en genomgång av tillgängliga studier över vad som händer när SSRI-preparat sätts ut så konstaterades att alla olika SSRI-preparat kan ge utsättningsreaktioner, bland andra psykiska reaktioner som ökad självmordsrisk, ångest, aggressivitet, humörsvängningar, överklighetskänsla etc. Det spelade ingen roll om det skedde en gradvis utsättning eller inte. Författarna pekar på den stora risken att utsättningsreaktionerna felaktigt tolkas som de ursprungliga symptomens återkomst (alltså recidiv) och att man då felaktigt återinsätter ett SSRI-preparat [Fava 2015].

Slutsats:

Det finns ett antal biverkningar från olika organsystem och denna lista är inte på något sätt fullständig. Allvarligast är naturligtvis den ökade risken för suicid. I vardaglig klinisk praxis ger de mycket vanliga biverkningarna anhedoni, sömnstörning, nedsatt sexuell funktion och ibland försämrat minne allvarliga nedsättningar av patienternas livskvalitet. För framtida hälsa är försvagat skelett av betydelse och för akut somatisk risk är framför den ökade blödningsrisken av betydelse men i speciella situationer även lågt natrium med risk för vattenförgiftning.

Referenser del 4.

Bielefeldt , Danborg , Götsche . Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers. Journal of the Royal Society of Medicine 2016;109(10):381-392. Doi: 10.1177/014107681666805

Bourgeois , Thomas , Johansen , Walker . Visual hallucinations associated with fluoxetine and sertraline. Journal of Clinical Psychopharmacology. 1998;18(6):482-483.

Dealberto, Marino, Bourgon. Homicidal ideation with intent during a manic episode triggered by antidepressant medication in a man with brain injury. Bipolar disorders 2008;10:111-113.

Coupland, Hill, Morriss, et al. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20-64: cohort study using a primary care database. BMJ 2015;350:h517. Doi: 10.1136/bmj.h517

El-Mallakh , Yonglin Gao , Roberts . Tardive dysphoria: The role of long term antidepressant use in inducing chronic depression. Medical Hypotheses 2011;76:769-773.

Emslie, Kratochvil, Vitiello, et al. Treatment for adolescents with depression study (TADS): safety results. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2006;45:1440-1454.

Fava . Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? Journal of Clinical Psychiatry 2003;64:123-133.

Fava, Gatti, Bealise et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. Psychotherapy and Psychosomatics 2015;84:72-81.

Golub & Hogrefe . Sleep disturbance as detected by actigraphy in juvenile monkeys receiving therapeutic doses of fluoxetine. Doi: 10.1016/j.ntt.2015.04.114

Herxheimer & Menkes. Drinking alcohol during antidepressant treatment – a cause for concern? The Pharmaceutical Journal 2011;287:1-2.WWW.pjonline.com

Hodge , Wang , Berk M et al. Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. Biological Psychiatry 2013;74:32-39. Doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.003

Högberg , Antonuccio, Healy . Suicidal risk from TADS study was higher than it first appeared. The International Journal of Risk & Safety in Medicine 2015;27(2):85-91.

King , Riddle, Chapelli et al. Emergence of self-destructive phenomena in children and adolescents during fluoxetine treatment. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1991;30:179.

Landén, Högberg, Thase. Incidence of sexual side effects in refractory depression during treatment with citalopram och paroxetine. Journal of Clinical Psychiatry 2005;66:100106.

Lauterbach . Serotonin reuptake inhibitors, paranoia, and the ventral basal ganglia. Clinical Neuropharmacology. 1991;14(6):547-555.

Lerner, Ohlsson, Mellström . SSRI ökar risken för osteoporos och frakturer. Läkartidningen. 2007;104(49-50):3766.

Manford , Andermann. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. Brain. 1998;121(pt 10):1819-1840.

Marcon , Cancelli , Zamarian , Bergonzi , Balestrieri . Visual hallucinations with sertraline. Journal of Clinical Psychiatry. 2004;65(3):446-447.

Meijer, Heerdink , Nolen et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. Archives of Internal medicine 2006;164:2367-2370.

Meyer , Wiklund , Lidberg . Klomipramin i combination med alkohol provocerar våldsbrott? Läkartidningen 1991;88:2768-2769.

Molero , Lichtenstein, Zetterqvist , Gumpert . Selective serotonin reuptake inhibitors and violent crime: a cohort study. PLOS medicine DOI:10.1371/journal.pmed.1001875

Morrison , Schwartz . Adolescent angst or true intent? Suicidal behavior, risk, and neurobiological mechanisms in depressed children and teenagers taking antidepressants. International Journal of Emergency Mental Health 2014;16(1):247-50.

Nelson J. Safety and tolerability of the new antidepressants.

Journal of Clinical Psychiatry 1997;58(Suppl 6):26–31.

Nörr, Bennedsen, Fedder, Larsen. Use of selective serotonin reuptake inhibitors reduces fertility in men. Andrology 2016;4:389-394.

Offidani , Fava GA, Tomba , Baldessarini . Excessive mood elevation and behavioural activation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders: a systematic review. 2013;82:132-141.

Offidani , Fava , Sonino . Iatrogenic comorbidity in childhood and adolescence: new insights from the use of antidepressant drugs. CNS drugs 2014;28:769-774.

Parra. A common role for psychotropic medications: memory impairment. Medical Hypotheses. 2003;60(1):133-142.

Raja. Delayed loss of efficacy and depressogenic action of antidepressants. Journal of Clinical Psychopharmacology 2009;29:612 – 522.

Read , Cartwright , Gibson. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. Psychiatry Research 2014;216:667-73.

Reinblatt , Riddle. Selective serotonin reuptake inhibitor-induces apathy: a pediatric case series. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2006;16: 227-33.

Rosen , Lane , Menza. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;19:67-85.

Rottmann. SSRIs and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *AJN* 2007;107:51-.

Ruiz, Vairo, Matusевич, Finkelstein. High-dose fluoxetine-induced mania. Review and case report. *Vertex* 2002;13:93-7.

Seifert , Wiltrout . Calcaneal bone mineral density in young adults prescribed selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Therapeutics* 2013;35:1412-1417
dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.07.423

Serebruany . Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *The American Journal of Medicine* 2006;119:113-116.

Scharko , Reiner . SSRI-induced sexual dysfunction in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2004;43(9):1067-1068.

Sharma , Schow, Guski , Freund , Götsche. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*2016;325:i65. Doi: 10.1136/bmj.i65

Schuld , Archelos , Friess . Visual hallucinations and psychotic symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors: is the sigma receptor involved? *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2000;20(5):579-580.

Sharpley, Cowen. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biological Psychiatry* 1995;37:85-98.

Tanrikut et al. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertility and Sterility* 2010;94:1021-1026.

Verdel, Souverein, Meenks et al. Use of serotonergic drugs and the risk of bleeding. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011;89:89.

Vitiello , Silva , Rohde , Kratochvil , Kennard , Reinecke , Mayes , Posner , May , March .
Suicidal events in the treatment for adolescents with depression study (TADS). Journal of
Clinical Psychiatry 2009;70:741-747.

Warden , Madhukar , Wisniewski , et al. Early adverse events and attrition in selective
serotonin reuptake inhibitor treatment. Journal of Clinical Psychopharmacology
2010;30:259-266.

Weintrob, Cohen, Klipper-Aurbach, Zadik Z, Dickerman Z. Decreased growth during therapy
with selective serotonin reuptake inhibitors. Archives of Pediatric and Adolescent Medicine
2002;156:696-701.

Wilens, Biederman , Kwon et al. A systematic chart review of the nature of psychiatric
adverse events in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake
inhibitors. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2003;13:143-152.

Wilson, Argyropoulos. Antidepressant and sleep: a qualitative review of the literature. Drugs
2005;65:927-947.

Wingen, Kuypers, Ramaekers .Selective verbal and spatial memory impairment after 5-HT1a
and 5-HT2a receptor blockade in healthy volunteers pre-treated with an SSRI. Journal of
Psychopharmacology 2007;21:477-485.

Winokur, Gary, Rodner et al. Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs.
Depression and Anxiety 2001;14:19-28.

Yeste. Therapeutic drug monitoring in Psychiatry. Avhandling Linköpings Universitet 2009, nr
1152.

5. Biverkningsrapporteringen-suicidgenomgång

Rapporteringen av biverkningar är en viktig del av säkerheten vid läkemedelsanvändning, "postmarketing surveillance" kallas det ibland, efterlanseringskontroll skulle man kunna säga. Dessvärre fungerar denna inte bra, det rapporteras för dåligt. Ett skäl till detta kan vara att biverkningsrapporteringen inte är inarbetad i de datoriserade journalsystemen.

Det bör vara ett krav på landstingen att bara upphandla journalsystem som är integrerade med kontroll-system för rapportering av biverkningar.

Vidare bör ersättningen i sjukvårdssystemen utformas så att tid och omsorg för noggrann rapportering av biverkningar premieras.

LMVs biverkningsprotokoll för SSRI och neuroleptika är en bra utgångspunkt och här presenterar jag en modifierad variant särskilt för SSRI-medicinering [bilaga 1]

En liknande kliniskt användbar sammanställning av biverkningar som kan misstas för psykiska tillstånd har jag gjort [bilaga 2]

Slutsats

Biverkningsrapporteringen måste förbättras genom användning av formulär samt integration med journalsystemen. Utifrån resultaten i de kontrollerade studierna är det uppenbart att ökad suicidalitet vid medicinering med SSRI-preparat måste anmälas som misstänkta biverkningar. Detta gäller för självmordsförsök, nytillkomna eller ökade självmordstankar, nytillkomna eller ökade självskadebeteenden. Vid fullbordade suicid under SSRI-medicinering måste detta rapporteras som misstänkt biverkning. Vidare måste det införas ett register och en noggrann rapportering kring varje fullbordat suicid. En sådan rapport kan göras på ett enhetligt sätt som går igenom vårdkontakt, given psykoterapeutisk vård, given farmakologisk vård, samsjuklighet, tidiga hjälpsignaler, analys av alla kemiska preparat i blodet, utlösande faktorer mm som utformas allteftersom för att spegla den komplexa situationen kring suicid och som samtidigt genom standardisering ger möjlighet till jämförelser.

6. Medicinering av svår depression (samt DBT)

Socialstyrelsen uttalar sig om SSRI vid svår depression: ”Ju svårare depression, desto starkare är indikationen för läkemedelsbehandling, och desto viktigare är det att överväga läkemedelsbehandling i ett tidigt skede.”

Detta är en riktlinje som saknar vetenskaplig grund. Det finns alldeles för få studier och de som finns är avskräckande. För det första är de allra flesta studierna på deprimerade barn och ungdomar på grupper där de svåra depressionerna, med ökad suicidalitet, är uteslutna. Det finns heller inga studier som visar att SSRI är till nytta vid svår depression. En grupp med svår depression är patienter med självsador/självordsförsök. En Cochrane-genomgång av effekter vid SSRI-medicinering avseende självskada visade ingen skillnad mot placebo [Hawton, 1999]. I samma genomgång konstaterades att det fanns för få studier med svårt deprimerade för att bedöma hur de skulle reagera på SSRI-behandling.

Den engelska ADAPT-studien rekryterade tonåringar som även var suicidala och som hade gjort tidigare självsordsförsök. Den ena gruppen (103) fick SSRI (fluoxetin) samt standardbehandling och den andra (n=105) fick SSRI (fluoxetin), standardbehandling samt KBT. Under 28 veckor noterades ungefär lika många självsordsförsök i varje grupp, sammantaget 30 % av bägge grupperna tillsammans. Dessa ökade i jämförelse med tiden innan behandlingen (17%). Vad gäller självska debeteende utan självsordsavsikt noterades 37%. Denna studie visade alltså en hög andel svårt deprimerade patienter med självsordsförsök och självskada under SSRI behandling. Fluoxetindosen kunde i den studien höjas och fluoxetin kunde ersättas med andra SSRI-preparat, men det förbättrade inte resultatet [Wilkinsson 2011]. Inte heller hade KBT-behandlingen någon effekt.

Unga patienter som fick en högre dos SSRI hade mer självsador än de som hade en standard-dos [Miller 2014]. Detta är en indikation på hur allvarliga symptom som vid svår depression kan förvärras vid SSRI-medicinering.

Vid svår depression är det ökad risk för självsords händelser, detta visades i TADS-studien när man tittade på den undergruppen [Vitiello 2009]. De flesta självsords händelserna var relaterade till SSRI-medicinering.

En modifierad form av dialektisk beteende terapi (DBT) visade gott resultat vid behandlingen av självskadande ungdomar med svår depression [Mehlum 2014].

Slutsats

Det saknas evidens för SSRI-behandling av svårt deprimerade barn och unga. Det finns skäl för att se SSRI-behandling vid svår depression som riskabel och experimentell. SSRI bör i sådana ärenden räknas som "high alert medication", det vill säga medicinering som innebär fara och kräver hög grad av kontroll. Bra resultat med psykoterapi (DBT) visar möjlighet att utveckla psyko-social vård för svår depression

Referenser del 6.

<http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer/nationella-riktlinjer-depression-angest>

Hawton , Townsend , Arensman , et al. Psychosocial and pharmacological treatments for deliberate self harm (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 1999,issue 4.Art.No.:CD001764.DOI: 10.1002/14651858.CD001764.

Mehlum , Tormoen , Ramberg et al. Dialectical behavior therapy for adolescents with repeated suicidal and self-harming behavior: a randomized trial. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2014;53:1082-1091.

Miller, Swanson, Azrael, Pate, Sturmer. Antidepressant dose, age, and the risk of deliberate self-harm. JAMA Internal Medicine 2014;174(6):899-909.

Vitiello, Silva, Rohde, et al. Suicidal events in the treatment for adolescents with depression study (TADS). Journal of Clinical Psychiatry. 2009;70(5):741-7.

Wilkinsson, Kelvin, Roberts , et al. Clinical and psychosocial predictors of suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the adolescent depression antidepressant and psychotherapy trial (ADAPT). American Journal of Psychiatry. 2011;168(5):495-501.

7. Negativ risk/nytta balans

Det finns en serie aktuella genomgångar som behandlar risk/nytta profilen vid SSRI-medicinering för depression.

Bschor [2016] kommer fram till stor tveksamhet: "Studier har visat att medicinerina inte minskar självmordshändelser jämfört med placebo, och skillnade i effekt jämfört med placebo är ofta för liten för att vara av klinisk betydelse"

Pigott [2009] kommer till slutsatsen att vare sig SSRI eller KBT kunde rekommenderas som behandling vid depression utifrån den stora STAR*F-studien på vuxna. "...we should take notice of what this largest antidepressant effectiveness trial ever conducted is telling us and reassess the role of antidepressant medications and CBT in the evidence-based treatment for depression"

I en annan genomgång där det var fokus på serotonin-beroende system hos människan blev slutsatsen att antidepressiva i allmänhet skadar mer än hjälper. "Our review supports the conclusion that antidepressants generally do more harm than good by disrupting a number of adaptive processes regulated by serotonin" [Andrews 2012].

Efter en genomgång av 131 studier med 27.422 deltagare kommer Jakobsen fram till att: "SSRIs significantly increase the risk of both serious and non-serious adverse events. The potential small beneficial effects seem to be outweighed by harmful effects." "SSRI-preparat leder till significant ökat antal både allvarliga och icke-allvarliga biverkningar. De möjligen små positiva effekterna förefaller inte att väga upp de skadliga verkningarna" [Jakobsen 2017]

"Med en risk/nytta analys av antidepressiv i den akuta behandlingen av depression så förefaller inte dessa droger erbjuda en tydlig fördel för barn och ungdomar" sammanfattar Cipriani sin genomgång [Cipriani 2016].

Referenser del 7.

Andrews, Thomson, Amstadter, et al. Primum non nocere: an evolutionary analysis of whether antidepressants do more harm than good. *Frontiers in Psychology*. 2012;3:117.

Bschor, Kilarski. Are antidepressants effective? A debate on their efficacy for the treatment of major depression in adults. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016;16(4):367-74.

Cipriani , Zhou , Del Giovane et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *The Lancet* 2016; 388(10047):.881-890

Leckman . The risks and benefits of antidepressants to treat pediatric-onset depression and anxiety disorders: a developmental perspective. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2013;82(3):129-31.

Pigott , Leventhal, Alter, Boren. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010;79:267-279.

Jakobsen, Katakam, Schou, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):58.

8. SSRI vid ångest

Så vitt jag vet är socialstyrelsens riktlinjer de första i världen i riktlinjer förordar SSRI-medicinering vid ångest hos barn och unga. Då måste underlaget vara mycket starkt, vilket inte är fallet. Ångest är ju ett tillstånd som fluktuerar och det finns stor tveksamhet att därför administrera ett preparat som finns i hjärnan hela tiden och som är förenligt med allvarliga biverkningar.

I en översikt över detta område formulerar författarna att: "...rutinförskrivning kan inte rekommenderas på grund av oro för möjlig skada"[Creswell 2014]

Den engelska myndigheten för utvärdering inom vården, NICE (National Institute of Clinical Excellence) ger inte heller riktlinjer för behandling av social ångest med SSRI [NICE 2013]. De rekommenderar KBT men räknar medicinering till interventioner som inte kan rekommenderas.

De svenska myndigheterna kan inte rekommendera SSRI vid ångest hos barn och unga.

Referenser del 8

Creswell, Waite, Cooper. Assessment and management of anxiety disorders in children and adolescents. Archives of Disease in Childhood 2014;99:674–678. doi:10.1136/archdischild-2013-303768

NICE. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment (CG159).

<http://www.nice.org.uk/CG159>: [NICE guideline]; 2013.

9. Addendum. Kliniskt viktiga biverkningar vid SSRI-medicinering

Biverkningar av SSRI-preparat som kan misstolkas som psykiska symptom:

- A. **Mardömmar.** Osäkerhet om drömmar är verkliga upplevelser eller inte. Skrämmande upplevelser där patienten upplever sig i en verklig situation fast det är en dröm.
- B. **Försämrad sömnkvalitet, svårare att somna, många uppvaknanden, tröttare vid uppvaknandet, svårare att vakna.** Känner sig inte utsövd under dagen. Tröttare.
- C. **Avstängda känslor, kan inte känna glädje.**
- D. **Motivationen har försämrats, viktiga saker är inte längre viktiga.**
- E. **Nyttillkomna dissociativa upplevelser på dagtid.** Det kan vara nyttillkomna överkliga sinnesupplevelser. Världen kan kännas avlägsen.
- F. **Nyttillkomna jag-främmande tankar, impulser och identiteter.** Tankarna kan få en tvingande karaktär och vara förenade med bilder. Fråga aktivt om självdestruktiva, suicidala och aggressiva (aggressiva impulser mot andra) tankar och impulser. Fråga om personlighetsförändring. Det kan vara en känsla av att man har begått ett brott och måste straffas eller något annat nyttillkommet personlighetsdrag.
- G. **Rastlöshet i kroppen. "Myrkryp" i benen.** Akatysi heter detta med ett annat ord och det kan förekomma med ökad risk för negativt impulsgenombrott, inklusive ökad självmordsrisk.
- H. **Sexuella biverkningar.** Det kan handla både om lust och om förmåga. Problem både hos män och kvinnor. Försämrad ejaculation hos pojkar.
- I. **Minnet, både korttidsminnet och episodiska minnet (att berätta vad man har varit med om).** Fråga om förmåga att läsa, att komma ihåg uppgifter, klara planering, om att hålla tråden.
- J. **Rörelseförmåga, klumpighet, motorisk inlärning.** Fråga om exempelvis idrott, musik, dans eller annan rörelseinlärning.
- K. **Koncentrationsförmåga, att hålla kvar tankarna, att slutföra en uppgift.**
- L. **Patologisk berusning.** Ibland kan även små mängder alkohol tillsammans med alkohol ge förlust av hämning för våldsamma (homicidala och suicidala) och sexuella impulser, parat med minnesförlust. Detta är en farlig biverkning.
- M. **Utveckling av mani.**
- N. **Hallucinationer**