

Examensarbete

Kan behandling med antidepressiva läkemedel påverka sjukdomens svårighetsgrad och självmordstankar/självmordshändelser hos barn och ungdomar med egentlig depression?



Kan behandling med antidepressiva läkemedel påverka sjukdomens svårighetsgrad och självmordstankar/självmordshändelser hos barn och ungdomar med egentlig depression?

Soz AhmadGhafour

**Examensarbete i Farmaci 15hp
Farmaceutprogrammet 180hp
Linneuniversitetet, Kalmar**

Handledare : Sven Tågerud **Examintor:** Marlene Norrby

Sammanfattning

Självmord är ett folkhälsoproblem som förutom förlust av människoliv leder till omfattande psykiskt lidande och försämrad hälsa hos anhöriga och andra berörda. Det är vanligt att självmord sker under påverkan av psykisk sjukdom ex personlighetsstörningar och depression. Depression är ett allvarligt tillstånd som ofta innebär ett svårt lidande. Den kan drabba alla åldrar dvs. barn, ungdomar, vuxna och äldre och är lika kostsam som hjärt-kärlsjukdomar. I Sverige är depression en av de vanligaste psykiatriska diagnoserna.

Ungefär 19 procent av befolkningen (16–84 år) har diagnostiserats med depression minst en gång i livet. Av dessa har nästan var tredje fått diagnosen mer än en gång. Den drabbade fungerar sämre i vardagliga aktiviteter som skolan, jobb och i sociala sammanhang. Därför är det viktigt att behandla depression för att minska lidande.

Depression hos barn accepterades som samma sjukdom som hos vuxna sedan 1980. Idag behandlas depression framförallt med förstahandspreparat SSRI.

Syftet med detta arbete var att undersöka antidepressiva läkemedels effektivitet och säkerhet bland deprimerade barn och ungdomar med speciellt fokus på självmord och självskadebeteende.

För att genomföra arbetet gjordes litteratursökning på PubMed. Där utvaldes 5 artiklar med syfte att studera effekten av SSRI eller SNRI-behandling på egentlig depression hos barn och unga. Studie 1 visade att behandling med kombination av fluoxetini och KBT hade bättre effekt jämfört med behandling med endast fluoxetin och behandlingen med endast KBT och studie 2 visade att självmordsrelaterade händelser var minst bland gruppen som behandlades med kombinationen av fluoxetin och KBT jämfört med behandling med endast fluoxetin och behandlingen med endast KBT. Studie 3 visade att fler självmordsrelaterade händelser inträffade bland gruppen med historia av icke-suicidal självskada (nonsuicidal self-injury, NSSI). Studie 4 resulterade i större medicinsk respons och bättre remission hos escitaloprampatienter jämfört med placebo. Studie 5 visade att behandling med venlafaxin orsakade allvarliga biverkningar som ledde till att många avbröt behandlingen.

Behandling med antidepressiva, speciellt i kombination med kognitiv beteendeterapi, kan minska svårighetsgraden av egentlig depression hos barn och unga och minskar självmordstankar och självmordsförsök hos vissa patienter. Vid utebliven behandlingseffekt kvarstår risk för självmord och självskadebeteende. Tidigare förekomst av självskadebeteende ökar risken för såväl framtida självskadebeteende som framtida självmordsförsök.

Abstract

Suicide is a public health problem that, in addition to loss of human life, leads to extensive psychological suffering and impairment of the health of relatives. It is common that suicide occurs under the influence of mental illness such as personality disorders and depression. Depression is a serious condition that often causes severe suffering. Depression can affect all ages, i.e. children, adolescents, adults and the elderly and it is as costly as heart disease. In Sweden, depression is one of the most common psychiatric diagnoses. About 19 percent of the population (16-84 years) have been diagnosed with depression at least once in their lifetime. Of these, almost one in three have been diagnosed more than once. The affected individual performs poorly in daily activities such as school, work and in social settings. Additionally, there is increased risk of suicide in depressed individuals. Accordingly, it is important to treat depression to reduce suffering. Depression in children was accepted as the same disease as in adults since 1980. Today, depression is treated primarily with first-line therapy SSRIs. The aim of this work was to examine the effect and safety of antidepressants in the treatment of major depressive disorder in children and adolescents with special reference to suicidal activity and self-injury. To implement this study, scientific articles were obtained in Pubmed, and five articles were selected. Study 1 showed that the combination of fluoxetine and CBT, cognitive behavior therapy, had better effect than treatment with only fluoxetine or with only CBT. Study 2 showed that suicidal events and ideation were least among the group treated with the combination of fluoxetine and CBT compared to the treatment with only fluoxetine or only CBT. Study 3 showed that more suicide-related events occurred among the group with previous non-suicidal self-injury, NSSI. Study 4 resulted in greater medical response and better remission in escitalopram patients compared to placebo. Study 5 showed that treatment with venlafaxine caused serious adverse events that led to many discontinuing treatment. Treatment with antidepressants, especially in combination with CBT, can reduce the severity of depression in children and adolescents and reduce suicidal ideation and suicide attempts in some patients. In cases of treatment failure a risk of suicide and self-injury remains. Previous self-injury increases the risk of future self-injury as well as the risk of future suicide attempts.

Förord

Detta examensarbete omfattar 15hp och utfördes under period 2 hösttermin 2018. Examensarbetet omfattas av ämnesområdet Farmaci och ingår i Farmaceutprogrammet 180hp vid Linneuniversitetet i Kalmar.

Jag skulle vilja ta chansen och tacka min handledare Sven Tågerud för hans dyrbara tid, goda råd och vägledning.

Vetlanda 2018-11-16

Soz Ahmad Ghafour

Innehållsförteckning

| | |
|--|-----------|
| Abstract..... | 3 |
| Förord..... | 4 |
| Förkortningar | 6 |
| Introduktion | 7 |
| <i>BAKGRUND</i> | <i>7</i> |
| <i>SJÄLVMORD I SVERIGE.....</i> | <i>7</i> |
| <i>DEPRESSION HOS BARN OCH UNGA.....</i> | <i>8</i> |
| <i>EGENTLIG DEPRESSION.....</i> | <i>8</i> |
| <i>BEDÖMNING AV DEPRESSIONSSVÅRIGHETSGRAD SAMT BEHANDLINGSEFF- FEKT.....</i> | <i>9</i> |
| Syfte..... | 12 |
| Metod | 12 |
| Resultat | 13 |
| Sammanställning av studieresultat..... | 31 |
| Diskusion..... | 32 |
| Slutsats..... | 35 |
| Referenslista | 36 |

Förkortningar

BDI -Beck Depression Inventory

1.1 BHS- Beck Hopelessness Scale

CBQ -The Children's Behavior Questionnaire

CDRS-R - Children's Depression Rating Scale-Revised

C-GAS- Children's Global Assessment Scale

(CGI-I)- Clinical Global Impression – Improvement Scale

CGI-S - Clinical Global Impressions – Severity Scales

DSM-IV- Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders

DUSI- The Drug Use Screening Inventory

GAF- Global Assessment of Functioning

HAM-D- Hamilton Depression Rating Scale

K-SADS – Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia

KSADS-PL – KSADS-Present and Lifetime Version

RADS-Reynolds Adolescent Depression Scale

SIQ-Suicidal Ideation Questionnaire

(SIQ-Jr)-Suicidal Ideation Questionnaire-Junior

SNRI – Serotonin- and Noradrenalin reuptake inhibitors

SSRI – Selektiva Serotonin reuptake inhibitors

TCA – Tricykliska antidepressiva.

Introduktion

Bakgrund

Själv mord är ett stort folkhälsoproblem, särskilt bland unga män. Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) dör nästan 800 000 människor varje år på grund av självmord. Själv mord och oavsiktlig död på grund av självskada var den tredje största orsaken till ungdomsdödlighet år 2015, vilket resulterade i uppskattningsvis 67 000 dödsfall. Enligt en ny rapport från WHO dör mer än 3000 ungdomar varje dag, totalt 1,2 miljoner dödsfall per år. År 2015 inträffade mer än två tredjedelar av dessa dödsfall i låg- och medelinkomstländer i Afrika och Sydostasien. Och i dessa länder förekommer 78% av de globala självmorden (1,2).

Självskada förekommer i stor utsträckning bland äldre tonåringar, och globalt är det den andra ledande dödsorsaken för äldre tonåringar. Det är den ledande eller andra största orsaken till ungdomsdöd i Europa och Sydostasien (3).

Det är vanligt att självmord sker under påverkan av psykisk sjukdom ex personlighetsstörningar och depression. Depression hos barn accepterades som samma sjukdom som hos vuxna sedan 1980. Diagnosen är möjlig att ställa från tre års ålder. Klassiska melankoliska symtom kan ses redan vid tre års ålder och symtomen kan översättas till barnets ålder och sätt att uttrycka dem i ord och beteende (7,8).

Själv mord i Sverige

Själv mord är den allvarligaste risken vid depression. Årligen begår cirka 1200 människor i Sverige självmord. Det är ungefär tre självmord om dagen. Bland dessa tar cirka 150 ungdomar sitt liv varje år och dessutom sker några självmord bland barn yngre än 15 år. Själv mord är den vanligaste dödsorsaken bland unga män och den näst vanligaste dödsorsaken bland unga kvinnor (4,5).

Män begår oftare självmord än kvinnor, för varje självmord begått av en kvinna har 2-2,5 män genomfört samma handling. Antalet självmord har minskat med nästan 20% i Sverige under de senaste femton åren, detsamma gäller större delar av EU. Minskningen i antalet självmord gäller inte ungdomar och unga vuxna, där självmorden legat på samma nivå under en längre tid (1,6).

När självmord inträffar bland barn och unga, berörs många människor. Familj och vänner drabbas svårt, men även skolkamraterna och personalen i skolan och fritidsverksamheten påverkas. Många känner sorg, ilska och skuld för det som har hänt. För närstående ökar risken att de själva begår självmord (5).

Depression hos barn och unga

Depression är den vanligaste förklaringen till psykisk funktionsnedsättning och självmord.

Enligt Socialstyrelsen har det under tioårsperioden 2006–2016 blivit dubbelt så vanligt att barn mellan 10 och 17 år lider av psykisk ohälsa. Även för unga vuxna har en alarmerande ökning skett. Däremot har andelen som behandlas med läkemedel efter att de har blivit sjuka varit oförändrad (cirka 70–80 procent). Ungefär en av fem av de som påbörjar en behandling fortsätter tre år eller längre (11).

Depressioner hos barn och unga kan som hos vuxna, yttra sig i sänkt stämningsläge, glädjelöshet, försämrad självkänsla och aktivitetsnivå. Dessutom kan barn och unga också få andra symtom såsom irritabilitet och bråkighet, skoltrötthet, koncentrationsproblem, rastlöshet och oro (9).

Egentlig depression

Det finns olika former av depression och den vanligaste är egentlig depression (Major Depressive Disorder – MDD). Antal insjuknande med MDD ökar i alla åldrar men framförallt bland unga. Genomsnittlig ålder vid insjuknande i MDD är 25-29 år. År 2020 beräknas MDD vara näst största sjukdomen i världen (10).

Behandlingsmetoder

Enligt socialstyrelsens nationella riktlinjer bör depression i första hand behandlas med samtalsterapi eller psykosocial basbehandling vid lindrig- eller medelsvår depression samt svår depression behandlas med antidepressiva läkemedel. Psykosocial basbehandling i form av KBT, kognitiv beteendeterapi, handlar om att öka positiva och hälsosamma aktiviteter, minska stress och att skapa rutiner och regelbundna vanor för sömn, måltider och sådan fysisk aktivitet som barnet orkar med. Behandling av depression brukar kräva åtminstone 10 veckovisa sessioner och involvera både ungdom och förälder (8).

Det finns flera olika grupper av antidepressiva läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) tricykliska antidepressiva (TCA) och övriga antidepressiva läkemedel (8).

Förstahandsbehandling med läkemedel är behandling med SSRI på grund av deras lindrigare biverkningsprofil. Dessutom är det lättare att justera dosen, det förkommer färre läkemedelsinteraktioner samt mindre risk vid överdos jämfört med äldre antidepressiva läkemedel. Detta ökar möjligheten för underhållsbehandling med SSRI. SSRI blockerar SERT (serotonintransportprotein), ett membranprotein som efter frisättning av serotonin transporterar serotonin från synaptiska klyftan tillbaka in till serotonerga neuronerna för återanvändning av serotonin. Hämmas SERT så stiger serotoninhalten i synapsklyftan. SERT finns även i somatodendritiska området där 5HT_{1A} autoreceptorer sitter på cellkropp och dendriter. När SERT blockeras av SSRI stiger serotoninhalten mer i det somatodendritiska området än i synapsklyftan. Då

stimuleras 5HT1A autoreceptorer som minskar serotoninfrisättning. När autoreceptorerna överaktiveras blir de efter ett tag mindre känsliga (autoreceptorerna nedregleras). Långtidsbehandling med SSRI kan gynna nedreglering av 5HT1A autoreceptorerna vilket kan öka serotoninfrisättning (12).

SNRI fungerar likadant som SSRI men påverkar mängderna av både serotonin och noradrenalin i hjärnan. SNRI används oftast om man inte har fått tillräcklig effekt av SSRI. TCA fungerar också genom att öka mängden serotonin och noradrenalin i hjärnan. De har funnits länge och har fler biverkningar än andra antidepressiva läkemedel. Exempel på biverkningar är nedsatt sexuell lust, yrsel, muntorrhet och förstoppning. TCA används oftast vid svår depression eller om andra antidepressiva inte har fungerat. Alla antidepressiva läkemedel är inte godkända för behandling av barn och ungdomar. Läkemedelsverkets godkända antidepressiva medel är fluoxetin (från 6 år) och det är förstahandsbehandling. Sertralin, citalopram och escitalopram kan användas som andrahandsval (8,9).

Bedömning av depressionssvårighetsgrad samt behandlingseffekt

Det finns olika typer av skalor som används för att bedöma svårighetsgraden av depression. Dessa skalor används även som ett mått på behandlingseffekt.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)

DSM är en handbok som innehåller standarddiagnoser för psykiska sjukdomar. Den ges ut av American Psychiatric Association (APA) och används över hela världen.

DSM-5 gavs ut 2013, och ersatte då DSM-IV från 1994 och dess senast reviderade upplaga från 2000, *DSM-IV-TR*, där TR står för *Text Revision*.

DSM-systemet består av fem axlar.

Axel I: kliniska störningar, till exempel depression och psykos

Axel II: personlighetsstörningar och utvecklingsstörning

Axel III: somatiska sjukdomar eller skador med relevans för patienters psykiska störningar

Axel IV: psykosociala problem

Axel V: global skattning av funktionsförmågan enligt GAF-skalan (Global Assessment of Functioning, en skala som mäter graden av psykiatriska symtom och funktionnedsättning)

(13).

Diagnoskriterier för egentlig depression enligt DSM-IV

Minst fem av följande symtom måste finnas under minst två veckor och minst ett av symtomen (1) eller (2) måste finnas:

1. Nedstämdhet under större delen av dagen så gott som dagligen
2. Klart minskat intresse för eller minskad glädje av alla eller nästan alla aktiviteter
3. Betydande viktnedgång, viktuppgång eller minskad alternativt ökad aptit
4. Sömnstörning
5. Psykomotorisk hämning eller agitation
6. Svaghetskänsla eller brist på energi
7. Känslor av värdelöshet eller överdrivna eller obefogade skuld känslor

8. Minskad tanke- eller koncentrationsförmåga eller obeslutsamhet
9. Återkommande tankar på döden, självmordstankar, planer på självmord eller fullbordat självmordsförsök (13).

Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)

CDRS-R är ett allmänt använt instrument för bedömning av depression hos barn och ungdomar. CDRS-R består av 17 punkter, de första 14 är frågor som ska besvaras av barnet och betygsätts enligt svaren. De sista tre punkter ska betygsättas av den undersökande läkaren eller vårdgivaren. Punkter för sömn, aptit och taltempo i frågeformuläret består av poäng från 1 till 5 och de återstående 14 består av poäng 1-7. En poäng på 1 indikerar ingen abnormitet medan en poäng på 3 indikerar mild symptomatologi. En poäng på 5 eller mer på alla punkter indikerar en definitiv psykisk symptomatologi. Möjliga poäng är 17- 113 och gränsen för depression är totalpoäng ≥ 40 medan en total poäng ≤ 28 ofta används för att definiera remission. Efter diagnos kan CDRS-R användas som ett mått på svårighetsgraden av depression och som en grund för jämförelse över tiden (14).

Clinical Global Impressions - Improvement Scale (CGI-I)

CGI-I är en 7-punktsskala som används för att läkaren ska kunna bedöma hur mycket patientens sjukdom har förbättrats eller förvärrats relativt till utgångsvärde och betygsätts som:

1. Mycket mycket förbättrad
2. Mycket förbättrad
3. Lite förbättrad
4. Ingen förändring
5. Lite sämre
6. Mycket värre
7. Mycket mycket värre (15).

Clinical Global Impressions – Severity Scale (CGI-S)

CGI-S är en 7-punktsskala för att utvärdera sjukdomens svårighetsgrad.

1. Normal, inte alls sjuk
2. Borderline psykiskt sjuk
3. Milt sjuk
4. Måttligt sjuk
5. Markant sjuk
6. Allvarligt sjuk
7. Bland de mest extremt sjuka (15).

Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

C-SSRS är ett frågeformulär som används för självmordsbedömning utvecklat av flera institutioner, inklusive Columbia University, med National Institute of Mental Health, NIMH-

stöd. Skalan är bevisstödd och ingår i ett nationellt och internationellt folkhälsoinitiativ som omfattar bedömning av självmordsförsök (16)

Hamilton Depression Rating Scale HAM-D

HAM-D-är ett frågeformulär som består av 21 punkter men totalpoängen är baserad på de första 17 punkterna. Det tar vanligtvis 15-20 minuter att genomföra intervjun och få resultat. Åtta punkter är graderade på en 5-punktsskala, från 0 = inte närvarande till 4 = svår. Nio är graderade på en 3-punktsskala, från 0-2. De extra fyra punkterna mäter faktorer som kan vara relaterade till depression men som inte anses vara relaterade till depressionens svårighetsgrad, såsom paranoia eller tvångssyndrom.

Bedömningen enligt totalpoängen för de första 17 punkterna:

0-7 = Normal

8-16 = Mild depression

17-23 = Måttlig depression

≥ 24 Svår depression (17).

Suicidal Ideation Questionnaire (SIQ)

Det finns två former av SIQ: ett 30-punkts och ett 15-punkts patientvärderat instrument som mäter frekvensen av ett antal självmordstankar på en sjupunktsskala som sträcker sig från "Jag hade aldrig den här tanken" till "Nästan varje dag". Varje punkt representerar en specifik dimension av självmordsföreställning. Individuella poängresultat summeras för att producera totalpoäng. En total poäng över 31 indikerar förhöjd självmordsrisk. SIQ-JR är den som består av 15 punkter och är avsedd för yngre ungdomar. SIQ används vid studiestart och uppföljning av behandling (18).

Syfte

Syftet med litteraturstudien var att undersöka antidepressiva läkemedels effektivitet och säkerhet bland deprimerade barn och ungdomar med speciellt fokus på självmord och självska-
debeteende.

Metod

Denna litteraturstudie är baserad på kliniska prövningar och vetenskapliga artiklar inom området psykofarmaka. De kliniska prövningar som valts ut för analys i denna studie erhöles via sökning i den medicinska och biovetenskapliga databasen PubMed mellan datumen 2018-07-20 till 2018-08-25.

MeSh (Medical Subject Headings) termer som användes var först ”SSRI and SNRI and suicide in adolescents” och den resulterade i 42 träffar i PubMed. Sökningen avgränsades till kliniska prövningar som gav 19 träffar. Sen ”SNRI and suicide in adolescents” och den resulterade i 60 träffar i PubMed. Sökningen avgränsades till kliniska prövningar som gav 26 träffar. Sen ”SSRI and suicide in adolescents” och den resulterade i 461 träffar i PubMed. Sökningen avgränsades till kliniska prövningar som gav 68 träffar.

Studierna som valdes ut skulle inkludera analys av läkemedlets effektivitet, säkerhet och tolerans. Kliniska prövningar som inkluderade bipolära eller andra psykiska sjukdomar än depression exkluderades. Studier som genomfördes på andra åldersgrupper än barn och ungdomar exkluderades. Resultatet genererade 5 artiklar vilka valdes ut för vidare analys.

Patienter som deltog i studierna var barn och ungdomar med egentlig depression, MDD, av båda könen.

Resultat

Studie 1

The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Long-term Effectiveness and Safety Outcomes

March et al., 2007 (19)

Syfte

Syftet med studien var att utvärdera effektiviteten av behandling med fluoxetinhydroklorid, kognitiv beteendeterapi eller deras kombination hos ungdomar med egentlig depression och att rapportera effektresultat under 36 veckor randomiserad behandling.

Metod

TADS var en randomiserad kontrollerad studie för att utvärdera kortvarig (0-12 veckor) och långvarig (0-36 veckor) effektivitet av följande 3 aktiva behandlingar av ungdomar med egentlig depression, MDD: behandling med fluoxetinhydroklorid, kognitiv beteendeterapi (KBT) eller deras kombination (fluoxetinbehandling plus KBT). En placebo-grupp inkluderades som kontroll under de första 12 veckorna, varefter alla behandlingar var icke-blinda. Patienter som bedömdes svara eller delvis svara på behandlingen, fortsatte med sin tilldelade behandling fram till slutet av vecka 36. Icke-svarare avbröts från studiebehandlingen och hantades som kliniskt indikerat.

Inklusionskriterier var egentlig depression och 86% av deltagarna hade sin första episod av egentlig depression med medianvaraktighet på 40 veckor. De flesta patienterna hade ytterligare sjukliga tillstånd, oftast ångest (27%), störande beteende (23%) eller uppmärksamhetsbrist / hyperaktivitetsstörning (14%).

Exklusionskriterier inkluderade: aktuellt missbruk eller beroende, allvarlig beteendestörning, tankestörningar, bipolär sjukdom, självmordsförsök som krävt läkarvård inom de senaste 6 månaderna, tydlig avsikt eller aktiv plan att begå självmord, självmordstankar i samband med familjeupplösning eller kliniskt bedömd att ha "hög risk" för självskadliga eller aggressiva handlingar.

Utfallsmått

De primära utfallsmåtten var totalpoäng på CDRS-R och andelen som svarade på behandling, definierat som Clinical Global Impressions–Improvement poäng som förbättrat eller mycket förbättrat (CGI-I \leq 2). Själv-mordstankar utvärderades systematiskt med ett frågeformulär för själv-mordstänkande som är anpassat för ungdomar (Suicidal Ideation Questionnaire adapted for adolescents, SIQ-Jr). En total poäng över 31 indikerar förhöjd själv-mordsrisk ("själv-mordsflagga"). Andelen patienter med själv-mordshändelser (själv-mordsförsök, förberedelser för själv-mord, själv-mordstankar) utvärderades också.

Resultat

Antal deltagande i TADS-studien var 439 ungdomar i åldern 12-17 år (medelvärde 14,6 \pm standardavvikelse (SD) 1,5), 206 i åldern 12-14 år och 233 i åldern 15-17 år varav 54% var kvinnor och 74% var kaukasiska. Denna studie gäller endast de 327 patienter som randomiserats till någon av de 3 aktiva behandlingsalternativen: kombinationsbehandling (n = 107), fluoxetinbehandling (n = 109) och KBT (n = 111). Av dessa genomförde 270 (82,6%) den första behandlingsperioden (12 veckor), 216 fanns kvar efter 18 veckor och 178 avslutade alla 36 veckor.

Medelvärdet (standardavvikelse, SD) av CDRS-R totalpoäng var vid studiestart 59,8 (10,3). Spridningen i individuella värden var 45-98 vilket motsvarar mild till svår depression. Totalpoäng på CDRS-R vid studiestart och efter olika tider av behandling visas i Tabell I. Statistiska analyser påvisade en snabbare effekt av behandling för fluoxetingruppen och kombinationsgruppen jämfört med gruppen som fick kognitiv beteendeterapi. Effekter i ITT-populationen (intention to treat) och OC-populationen (observed cases) var likartade. För ITT-populationen hade CDRS-R efter 6 veckor minskat med 23,0 p i kombinationsgruppen, 19,0 p i fluoxetingruppen och 13,8 p i KBT-gruppen, Tabell I. Efter 36 veckor var behandlingseffekten dock likartad för de tre grupperna.

Tabell I. Totalpoäng på skalan CDRS-R (medelvärden \pm standardavvikelse) vid studiestart och efter olika tider av behandling för grupperna som behandlats med fluoxetin (FLX), kognitiv beteendeterapi (KBT) eller en kombination av dessa (KOMB). ITT=intention to treat, OC=observed cases.

| | ITT CDRS-R | | | OC CDRS-R | | |
|-----------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| | KOMB | FLX | KBT | KOMB | FLX | KBT |
| Vid studiestart | 60,79 \pm 6,18 | 58,9 \pm 45,10 | 59,55 \pm 5,49 | 60.78 \pm 6.78 | 58.96 \pm 5.77 | 59.57 \pm 5.90 |
| Vecka 6 | 37.79 \pm 9.87 | 39.96 \pm 8.95 | 45.76 \pm 10.00 | 37.21 \pm 9.17 | 39.71 \pm 8.83 | 45.29 \pm 9.86 |
| Vecka 12 | 33,65 \pm 8,62 | 35,98 \pm 8,15 | 40,33 \pm 9,07 | 32.97 \pm 8.01 | 35.80 \pm 8.25 | 40.34 \pm 9.06 |
| Vecka 18 | 30.86 \pm 8.03 | 32.64 \pm 7.86 | 36.73 \pm 8.53 | 30.21 \pm 7.33 | 31.24 \pm 7.23 | 36.25 \pm 7.83 |
| Vecka 24 | 29.98 \pm 8.10 | 30.86 \pm 7.39 | 33.08 \pm 8.42 | 28.89 \pm 7.19 | 29.12 \pm 7.14 | 33.08 \pm 8.47 |
| Vecka 36 | 27,62 \pm 8,00 | 28,44 \pm 7,53 | 28.49 \pm 8.77 | 26.51 \pm 7.28 | 26.86 \pm 7.69 | 27.84 \pm 8.40 |

Andelen som svarade på behandling (CGI-I \leq 2, Tabell II) var 73% för kombinationsbehandling, 62% för fluoxetinbehandling och 48% för KBT vid vecka 12. Vid vecka 18 var det 85% för kombinationsbehandling, 69% för fluoxetinbehandling, och 65% för KBT. Vid vecka 36 var andelen som svarade på behandling 86% för kombinationsbehandling, 81% för fluoxetinbehandling och 81% för KBT.

Tabell II. Andel patienter som svarat på behandling efter 12, 18 och 36 veckor för grupperna som behandlats med fluoxetin (FLX), kognitiv beteendeterapi (KBT) eller en kombination av dessa (KOMB).

| | Andel som svarat på behandling % (CGI-I \leq 2) | | |
|-----------------|---|-----|-----|
| | KOMB | FLX | KBT |
| Vecka 12 | 73 ¹ | 62 | 48 |
| Vecka 18 | 85 ² | 69 | 65 |
| Vecka 36 | 86 | 81 | 81 |

¹p<0,001 jämfört med KBT.

²p=0,002 jämfört med KBT; p=0,01 jämfört med FLX

Tabell III visar andelen patienter som uppfyllde flaggkriteriet för självmordstankar i de olika studiegrupperna vid studiestart och efter 12 och 36 veckors behandling. Vid studiestart fanns det statistiskt signifikant fler som uppfyllde flaggkriteriet i kombinationsgruppen (39,6%) jämfört med övriga grupper (25,2% och 26,2%). Andelen patienter som uppfyllde flaggkriteriet minskade med behandling. Minskningen var dock minst i gruppen med fluoxetinbehandlade där det vid veckorna 12 och 36 fanns statistiskt signifikant fler (13,7-18,6%) som uppfyllde flaggkriteriet jämfört med övriga grupper (0-8,9%).

Tabell III. Andel patienter som uppfyller flaggkriteriet för självmordstankar (poäng över 31 på SIQ-Jr) vid studiestart och efter olika tider av behandling för grupperna som behandlats med fluoxetin (FLX), kognitiv beteendeterapi (KBT) eller en kombination av dessa (KOMB).

ITT=intention to treat, OC=observed cases.

| | ITT SIQ-Jr-, flaggkriteriet | | | OC SIQ-Jr-, flaggkriteriet | | |
|-----------------|-----------------------------|---------|-------|----------------------------|---------|------|
| | KOMB | FLX | KBT | KOMB | FLX | KBT |
| Vid studiestart | 39,6%* | 26,2% | 25,2% | | | |
| Vecka 12 | 8,9% | 18,6%** | 5,5% | 6,0% | 15,7%# | 6,0% |
| Vecka 36 | 2,5% | 13,7%# | 3,9% | 0 | 14,5%## | 3,8% |

*p<0,05 jämfört med FLX och KBT

**p<0,01 jämfört med KBT

p<0,05 jämfört med KOMB och KBT

##p<0,01 jämfört med KOMB

Självmordshändelser under de 36 veckorna var vanligare bland patienter som fick fluoxetinbehandling (14,7%) än kombinationsbehandling (8,4%) eller KBT (6,3%). Skillnaden mellan fluoxetinbehandling och KBT var statistiskt signifikant (p=0,04).

Studie 2

Suicidal Events in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS)

Vitiello et al., 2009 (20)

Syfte

Syftet med studien var att analysera om självmordshändelser (självmordsförsök och självmordstankar) inträffar tidigt under behandling, kan förutsägas utifrån depressionssvårighetsgrad eller andra kliniska egenskaper, föregås av klinisk försämring eller symptom på ökad irriterabilitet, akatisi, sömnstörningar eller mani.

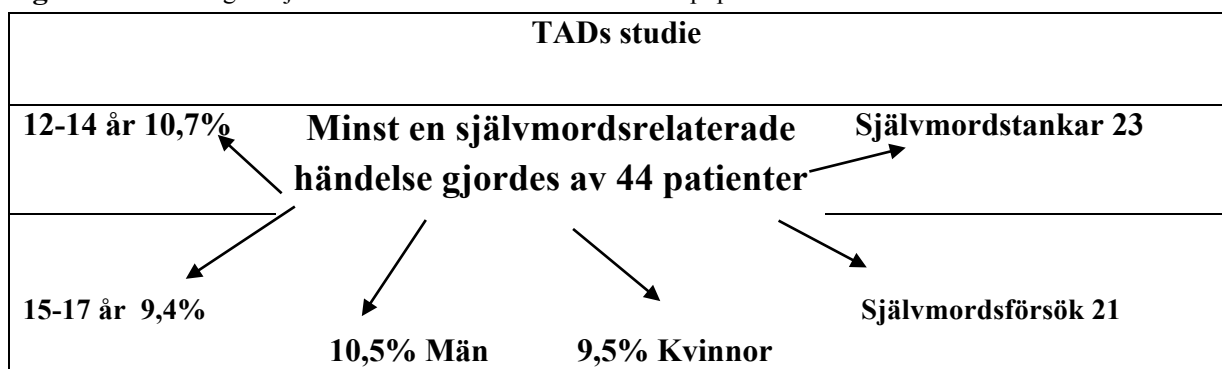
Metod

Samma som i studie 1 (19), databasen för studien The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) användes.

Resultat

Fyrtiofyra patienter (10,0%) hade minst en självmordsrelaterad händelse varav 23 bestod av självmordstankar och 21 var självmordsförsök (inget självmord inträffade). Incidensen skilde sig inte efter kön (9,6% hos kvinnor jämfört med 10,5% hos män), ras/etnicitet (9,9% i kaukasiska kontra 10,4% i andra grupper), eller ålder (10,7% bland 12-14 åringar vs 9,4% bland 15-17 åringar), se Figur 1.

Figur 1. Fördelning av självmordsrelaterade händelser i studiepopulationen.



Självmordshändelser inträffade 0,4-31,1 veckor (medelvärde 11,9 ± standardavvikelse 8,2) efter starten av TADS-behandling, utan någon skillnad i händelsetiming för patienter som fick mediciner jämfört med de som inte fick medicinering. Inget av de 21 självmordsförsöken inträffade under de första 4 veckorna. Inga självmordsrelaterade händelser inträffade under den sista månaden av 9 månaders behandling.

Svårighetsgraden av självskattning av självmordstankar (Suicidal Ideation Questionnaire for Adolescents, SIQ-Jr-poäng ≥ 31) och depressiva symtom (Reynolds Adolescent Depression Scale, RADS-poäng ≥ 91) vid studiestart predikterade förekomsten av självmordshändelser under behandlingen ($p < 0,05$). Bland de som hade SIQ-Jr-poäng ≥ 31 förekom självmordshändelser hos 15,2% jämfört med 8,3% bland de som hade lägre poäng ($p=0,03$ Tabell IV). Bland de som hade RADS-poäng ≥ 91 förekom självmordshändelser hos 16% jämfört med 8,7% bland de som hade lägre poäng ($p=0,04$ Tabell IV). Patienter med självmordshändelse var i genomsnitt fortfarande måttligt sjuka före händelsen (Clinical Global Impression- severity score $4,0 \pm 1,3$), och endast minimalt förbättrade (Clinical Global Impression- improvement score $3,2 \pm 1,1$). Självmordshändelser föregicks inte av ökad irritabilitet, akatysi, sömnstörning eller maniska tecken. Specifika interpersonella stressfaktorer identifierades i 73% av fallen med självmordshändelser. Sjukhusvistelse uppkom i 55% av händelserna.

Tabell IV. självmordsrelaterade händelser enligt SIQ-Jr och RADS.

| | SIQ-Jr-poäng ≥ 31 | SIQ-Jr-poäng < 31 |
|-------------------------|------------------------|---------------------|
| Självmordshändelser i % | 15,2% | 8,3% |
| | RADS-poäng ≥ 91 | RADS-poäng < 91 |
| Självmordshändelser i % | 16% | 8,7% |

Studie 3

Suicide Attempts and Nonsuicidal Self-Injury in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents: Findings from the TORDIA Trial

Asarnow et al., 2011 (21)

Syfte

Syftet med studien var att utvärdera den kliniska och prognostiska betydelsen av självmordsförsök (suicide attempts, SA) och icke-suicidal självskada (nonsuicidal self-injury, NSSI) hos ungdomar med behandlingsresistent depression.

Metod

TORDIA -studien är en multi-site, klinisk forskningsstudie som undersöker behandlingsalternativ för tonåringar vars depression inte har förbättrats efter en adekvat behandling med en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Studien finansierades av National Institute of Mental Health grants Pittsburgh, Galveston, UCLA, Portland, Dallas och Brown och the Advanced Center for Early-Onset Mood and Anxiety Disorders. TORDIA genomfördes vid University of Pittsburgh, University of Texas i Galveston, University of Texas i Dallas, UCLA, Brown University och Kaiser Permanente Center for Health Research i Portland, Ore. Studiens plan och protokoll granskades och godkändes av IRB, institutional review board, och alla patienter och föräldrar gav ett skriftligt samtycke.

Patienter som rekryterades till studien var ungdomar mellan 12 och 18 år med måttlig till svår egentlig depression (MDD) enligt DSM-IV. Andra inklusions-kriterier var total poäng ≥ 40 på Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) och ≥ 4 på klinisk global impression-severity (CGI-S). Av alla deltagande var 69,7% kvinnor, med en medelålder på 15,9 år.

Exklusions-kriterier var att ha andra psykiska sjukdomar såsom bipolär sjukdom, psykos, omfattande utvecklingsstörning eller autism, ätstörningar, missbruk eller beroende. Dessutom exkluderades patienter som hade högt blodtryck.

Patienterna $n=334$ randomiserades till fyra behandlingsgrupper: behandling med en annan SSRI $n=85$, behandling med venlafaxin $n=83$, behandling med en annan SSRI plus KBT $n=83$, eller behandling med venlafaxin plus KBT $n=83$. Icke-suicidal självskada (NSSI) och självmordsförsök (SA) bedömdes vid studiestart och under en 24 veckors behandlingsperiod. Användning av sömnmedel, medel mot ångest och stimulansmedel (för ungdomar på stimulerande behandling vid studieinträde) var tillåtna. Patienter med ett kliniskt acceptabelt svar ($CGI-I \leq 2$ och $\geq 50\%$ minskning på CDRS-R) fick ytterligare 12 veckor av fortsatt behandling. Icke-svarande patienter erbjöds öppen behandling.

Gällande kognitiv beteendeterapi (KBT) erbjöds patienterna moduler / färdigheter betonande kognitiv omstrukturering, beteendeaktivering, känsloreglering, sociala färdigheter, problemlösning och föräldra-barn sessioner för att förbättra support, minska kritik och förbättra familjekommunikation. Protokollet inkluderade ≤ 12 KBT-sessioner under veckorna 1-12, varannan vecka för nästkommande fyra sessionerna, sedan månadsvis till vecka 24.

Primära utfallsvariabler

Studiens två primära utfallsvariabler var 1) SA, definierat som ett avsiktligt självskadande beteende med avsikt att dö; och 2) NSSI, definierat som avsiktlig självskada utan självmordsavsikt. Studien hänvisar till något av dessa två primära utfallsvariabler som "självskadande beteende" (self-injurious behavior, SIB). SIB-resultat utvärderades under 24-veckors tid med användning av de registrerade biverkningarna och som diskuterades på veckovisa konferenssamtal och klassificerades enligt konsensus. Kliniska bedömare var blinda för medicineringen, men inte för KBT. För de första 181 deltagarna registrerades självmordshändelser på spontan rapport. Men p.g.a. inkommande varningar om ökad risk för självmord vid behandling med antidepressiva, övervakades de sista 153 patienterna veckovis av kliniker för självmordstankar och SIB med hjälp av Clinician Weekly Rating Scale and Brief Suicide Severity Rating Scale (B-SSRS).

Resultat

Studiestart

Tabell V visar beskrivande data om egenskaper vid studiestart för alla ungdomar och för undergrupper av ungdomarna. Undergrupperna presenterades vid studiestart med händelser av ingen SIB, endast-NSSI, endast-SA, NSSI + SA och okänd. NSSI-händelser var något vanligare än SA-händelser vid studiestart: 78 ungdomar (23,4%) rapporterade endast NSSI, 31 (9,3%) rapporterade endast SA och en betydande undergrupp (46 ungdomar, 13,8%) rapporterade både NSSI + SA. Andelen SA-händelser bland ungdomar med NSSI var mer än dubbelt så hög jämfört med andelen som sågs bland ungdomar utan NSSI (37,1% vs. 15,3%, risk difference = 21,8%, 95% confidence interval [CI]: 12,1%–31,7%). Andelen NSSI bland ungdomar med SA var 59,7% och var 31,2% bland ungdomar utan SA (risk difference= 28,5%, 95% CI: 15,9%–40,3%).

Vid jämförelse med ingen-SIB gruppen var de som genomförde NSSI+SA mer troligt att: vara kvinna, ha högre självrapporterad depression (BDI), hopplöshet (BHS), självmordstankar (SIQ), familjekonflikt (CBQ-A), och alkohol och drogbruk (DUSI); och var signifikant mer sannolik att ha dystymisk sjukdom och en historia av fysiskt och / eller sexuellt övergrepp. Endast-NSSI och endast-SA grupperna tenderade att falla mellan grupperna ingen-SIB och NSSI + SA.

Tabell V. Fördelning av självmordsförsök (SA) och Nonsuicidal självskadebeteende (NSSI) vid studiestart och under 24 veckor bland ungdomar med händelser av: ingen -SIB, endast-NSSI, endast-SA och SA +NSSI.

| I början av studien | | Ingen SIB N= 172 | Endast NSSI N= 78 | Endast SA N= 31 | NSSI+SA N= 46 | Saknade data N= 7 |
|---------------------|---------------|---------------------|----------------------|--------------------|------------------|-------------------|
| Vecka 24 | SA | 5/172 (3%) | 10/78 (13%) | 1/31(3%) | 6/46 (13%) | 1/7 (14%) |
| | NSSI | 6/172 (3,5%) | 17/78 (21,8%) | 1/31(3%) | 13/46 (28%) | |
| | Upprepat SA | 1 | 1 | | 1 | 1 |
| | Upprepat NSSI | 3 | 4 | | 5 | |

SA & NSSI till och med vecka 24

Tabell V visar fördelningen av SA och NSSI under 24veckor bland ungdomar som vid studiestart uppvisade ingen-SIB, endast-NSSI, endast-SA och NSSI + SA. Det fanns 23 ungdomar (6,9%) som utförde SA inom 24 veckors behandlingsperiod, varav fyra gjorde 2 försök, vilket resulterade i 27 försök och en mediantid på 6 veckor. Metoder som användes vid SA var överdos (4 ungdomar), skärning / stickande (7 ungdomar), förgiftning (2 ungdomar), hängning (2 ungdomar), drunkning (en ungdom), och kvävning (en ungdom). Ingen händelse resulterade i dödsfall. Självmordsförsök inträffade i 5/172 (3%) ungdomar i ingen-SIB gruppen, 10/78 (13%) i endast -NSSI gruppen, 1/31(3%) i endast-SA gruppen, 6/46 (13%) i NSSI+SA gruppen och 1 som saknade data.

NSSI var vanligare än SA under de 24 veckorna, 37 ungdomar (11%) uppvisade NSSI under 24 veckors behandlingsperiod och en mediantid på 3 veckor, 12 ungdomar hade upprepade NSSI-händelser (intervall NSSI-episoder 0-3) och totalt 57 NSSI-händelser. Den vanligaste formen av NSSI var skärning (50 händelser, 87,7%), följt av bränning (3 händelser, 5,3%) och nypning (2 händelser, 3,5%). Andra former var headbangning (1 ungdom, 1 händelse, 1,7%),

och skärning plus bränning (1 ungdom, 1 händelse, 1,7%). Upprepade NSSI-händelser inträffade bland 3/172 (1,7%) ungdomar med ingen-SIB 4/78 (5%) ungdomar med endast-NSSI och 5/46 (11%) ungdomar med NSSI + SA.

Förutsägelse av SA under 24 veckor

Sannolikheten för SA var 0,25 (SE= 0,10) bland ungdomar med NSSI+SA , 0,11(SE= 0,07) bland ungdomar med endast-NSSI, 0,08 (SE= 0,07) bland ungdomar med endast-SA och 0,04(SE= 0,02) bland ungdomar med ingen-SIB vid studiestart, se tabell VI. Tidigare NSSI var en signifikant prediktor för SA under 24 veckor. Hazard ratio (HR) var 5,28 (95% CI 1,80-15,47). Andra variabler som förutspådde SA – händelser var: kvinnligt kön, yngre ålder, CDRS-R, CGI-S, BDI, CBQ, SIQ, och dystymisk störning.

Förutsägelse av NSSI under 24 veckor

Sannolikheten för NSSI var 0,40 (SE = 0,10) bland ungdomar med NSSI + SA, 0,26 (SE = 0,06) bland ungdomar med endast-NSSI, 0,07 (SE = 0,07) bland ungdomar med endast-SA och 0,04 (SE = 0,02) bland ungdomar med ingen-SIB vid studiestart. Tidigare NSSI var en signifikant prediktor för NSSI under 24 veckor, HR = 7,31 (95% CI 2,88-18,54). Andra variabler som förutspådde NSSI-händelserna var: kvinnligt kön, CGAS, BDI, CBQ, SIQ, minskat narkotikabruk och alkohol, comorbid beteende / oppositionell sjukdom och SA-historia. Det fanns 18 självmordsförsök bland 17 deltagare, men ingen av deltagarna fullbordade självmord.

Tabell VI. Sannolikheten för SA och NSSI under 24 veckor bland de som uppvisat SA, NSSI eller ej vid studiestart.

| | NSSI+SA | Endast NSSI | Endast SA | Ingen SIB |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Sannolikheten för SA (\pm SE) | 0,25 \pm 0,10 | 0,11 \pm 0,07 | 0,08 \pm 0,07 | 0,04 \pm 0,02 |
| Sannolikheten för NSSI | 0,4 \pm 0,10 | 0,26 \pm 0,06 | 0,07 \pm 0,07 | 0,04 \pm 0,02 |

Studie 4

Escitalopram in the Treatment of Adolescent Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Extension Trial

Findling et al., 2013 (22)

Syfte

Syftet med denna studie var att utvärdera förlängd effekt, säkerhet och tolerabilitet av escitalopram jämfört med placebo hos ungdomar med egentlig depression (MDD).

Metod

Studien genomfördes som en 16-24 veckors dubbelblind förlängning av en 8 veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. Den tidigare 8 veckorsstudien utvärderade den akuta effekten och toleransen för escitalopram 10-20 mg/dag hos ungdomar med egentlig depression.

Den primära effekten var förändring i Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) från studiens start till vecka 24 av behandlingen (8 veckors inledande studie plus 16 veckors förlängning). Den sekundära effekten var Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) poängställning under vecka 24.

Alla effektivitetsanalyser använde last observation carried forward, LOCF; känslighetsanalyser använde observerade fall (observed cases OC). Säkerheten utvärderades via biverkningsrapporter (adverse events AE) och klinikers bedömning med hjälp av Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).

Ungdomar som slutförde en 8 veckors, dubbelblind, flexibel-dos, placebokontrollerad studie (inledningsstudie) var berättigade att anmäla sig till denna förlängningsstudie oavsett svar i den inledande studien.

Förlängningsstudien var ursprungligen utformad som en 24 veckors öppen fortsättning på escitaloprambehandling. Studien modifierades därefter till 24 veckor dubbelblind behandling för att möjliggöra en förlängd utvärdering av effekt och tolerans med hjälp av en placebokontrollgrupp. Med tanke på oro avseende längre tids placeboanvändning hos ungdomar med depression, minskades förlängningsstudiens längd med 8 veckor. Därför fick patienterna 16 veckors dubbelblind behandling istället för 24 veckor i förlängningsstudien.

Under förlängningsstudien fick patienterna samma dos av escitalopram som de hade under inledningsstudien och de som fick placebo fortaste med den. Inga dosjusteringar tilläts under den dubbelblinda förlängningsbehandlingen.

Resultat

Totalt 584 patienter screenades för inledningsstudien; 316 randomiserades för att erhålla dubbelblind behandling. Av de behandlade patienterna fick 157 placebobehandlade patienter och 155 escitaloprambehandlade patienter minst en dos dubbelblind studiemedicinering. Inledningsstudien avslutades av 133 (84,7%) placebopatienter och 126 (81,3%) escitaloprampatienter. Totalt var 202 patienter inskrivna i förlängningsstudien. Trettiosju patienter var inskrivna före protokolländringen, som förändrade studiedesignen till dubbelblind behandling, och de fick open-label escitalopram. Open-label escitaloprambehandling avslutades av 22 (59,5%) patienter; den totala genomsnittliga dosen var 13,7 mg /dag. Totalt av de 165 inskrivna patienterna i den dubbelblinda förlängningsstudien fick 82 patienter placebo och 83 patienter escitalopram. Av dessa patienter avslutade 40 (48,8%) placebo- och 37 (44,6%) escitalopram- behandlingen, se tabell VII.

Tabell VII. Fördelning av escitalopram och placebo bland patienterna.

| | 316 patienter, 4 avbröt behandlingen | |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------------|
| | Escitalopram 155 | Placebo 157 |
| Avslutade inledningsstudien | 126 (81,3%) | 133 (84,7%) |
| | 83 | 82 |
| Avslutade förlängningsstudien | 37 (44,6%) | 40 (48,8%) |

Effektivitet

Primär effekt

Den primära effektparametern var förändringen i CDRS-R totalpoäng från inledningsstudiens start (före administrering av dubbelblind medicinering) till vecka 24. Vid studiestart var medelvärdet för CDRS-R totalpoäng hos patienterna i escitalopram- och placebobehandlingsgrupperna 57,6 respektive 56,5 och vid slutet av vecka 8 var det 35,5 respektive 37,7, tabell VIII.

Vid slutet av den 24-veckors dubbelblinda behandlingsperioden var medelvärdet (SD) för CDRS-R total poäng för patienter i escitalopram- och placebobehandlingsgrupperna 34,4 (15,2) respektive 37,8 (14,9). Samt andel patienter med remission (CDRS-R \leq 28) var 50,6% för escitalopram och 35,7% för placebo ($p = 0,002$), se tabell VIII.

Tabell VIII. Patienter som svarade på behandlingen enligt CGI-I och CDRS-R i escitalopram- och placebo-gruppen.

| CDRS-R totalpoäng | | |
|---|--------------|---------|
| | Escitalopram | Placebo |
| Vid studiestart | 57,6 | 56,5 |
| Vecka 8 | 35,5 | 37,7 |
| Vecka 24 | 34,4* | 37,8 |
| Svarare på behandlingen i % enligt CGI-I ≤ 2 | | |
| | Escitalopram | Placebo |
| Vecka 8 | 64* | 53 |
| Vecka 24 | 65* | 52 |
| Remission i % enligt CDRS-R ≤ 28 | | |
| | Escitalopram | Placebo |
| Vecka 8 | 42 | 36 |
| Vecka 24 | 51* | 36 |

*p<0,05

Sekundär effekt

CGI-I total poäng användes som parameter för antalet som svarade på behandlingen. Vid slutet av vecka 8 hade 53% i placebo-gruppen och 64% i escitalopramgruppen CGI-I totalpoäng ≤ 2 , p<0,05. Vid slutet av vecka 24 svarade 52% i placebo-gruppen och 65% i escitalopramgruppen på behandlingen enligt CGI-I ≤ 2 , p<0,05, se tabell VIII.

Säkerhet och tolerans

Inga dödsfall inträffade under studien. Den stora majoriteten av de vanligaste rapporterade biverkningarna i båda behandlingsgrupperna inträffade under inledningsperioden. Under den dubbelblinda förlängningsperioden rapporterades självskadabeteende eller självmordstankar hos åtta nya patienter (en placebo, sju escitalopram). Tabell IX visar antal patienter som, avbröt behandlingen p.g.a. biverkningar (AE, adverse event), hade SAE (serious adverse event), hade TEAE (treatment-emergent adverse event) och som hade TEAE som tyder på självskadabeteende.

Tabell IX. Antal patienter i escitalopram- och placebogruppen som avbröt behandlingen p.g.a. biverkningar (AE, adverse event), hade SAE (serious adverse event), hade TEAE (treatment-emergent adverse event) och som hade TEAE som tyder på självskadebeteende.

| | Inledningsstudie | | Förlängningsstudie | | | Kombinerad dubbelblind behandling 24-32 veckor | |
|---|------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|------------------------------------|--|-----------------------|
| | 8 veckor | | 16-24 veckor | | | | |
| | Placebo N=157 | Escitalopram N=155 | Placebo N=82 | Escitalopram N=83 | Open label escitalopram N=37 | Placebo N=157 | Escitalopram N=155 |
| Patienter med SAE | 2 (1,3%) | 4 (2,6%) | 2 (2,4%) | 2 (2,4%) | 2 (5,4%) | 4 (2,5%) | 6 (3,9%) |
| Patienter som avbröt studien pga AE | 1 (0,6%) | 4 (2,6%) | 0 | 4 (4,8%) | 2 (5,4%) | 1 (0,6%) | 8 (5,2%) |
| Patienter med TEAE | 118 (75,2%) | 121 (78,1%) | 7 (8,5%) | 7 (8,4%) | 32 (86,4%) | 125 (79,6%) | 128 (82,6%) |
| Patienter med TEAEs som tyder på självskada | 6 (3,8%) | 6 (3,9%) | 3 (3,7%) | 5 (6,0%) | 3 (8,1%) | 9 (5,7%) | 11 (7,1%) |

Studie 5

Long-Term, Open-Label Venlafaxine Extended-Release Treatment in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder

Emslie et al., 2007 (23)

Syfte

Syftet med studien var att utvärdera effektiviteten och säkerheten vid långtidsbehandling med venlafaxin (ER) hos barn och ungdomar med MDD.

Metod

Patienter (n = 86) 7-17 år med MDD ingick i en multicenter, öppen studie av flexibel dos venlafaxin ER under 6 veckors akut behandling, följt av fortsatt behandling i upp till 6 månaders totalbehandling. Den primära effektvariabeln var den totala poängen på skalan CDRS-R (intent-to-treat population).

Inklusionskriterier

Patienter var barn (7-12 år) och ungdomar (13-17 år) som uppfyllde kriterier för MDD vid screeningen. De hade depressiva symtom i minst 1 månad innan de kom in i studien och hade både CDRS-R-poäng > 40 och CGI-S-poäng > 4.

Exklusionskriterier

Exklusionskriterier var: psykisk störning på grund av allmänt medicinskt tillstånd drog eller alkoholberoende eller missbruk; historia av en anfallssjukdom, någon psykisk sjukdom, bipolär sjukdom, MDD med psykotiska särdrag, beteendestörning, anorexi eller bulimi; och första gradsläkting med bipolär sjukdom. Patienter som var akut suicidala uteslöts också. Patienter som använde följande uteslöts: venlafaxin inom 6 månader; fluoxetin inom 35 dagar, läkemedel i klinisk prövning, antipsykotika eller elektrokonvulsiv terapi inom 30 dagar; monoaminoxidashämmare, triptaner eller växtbaserade produkter inom 14 dagar; eller andra antidepressiva medel, anxiolytika, lugnande, hypnotika, stimulerande medel, andra psykotropa läkemedel eller substanser eller icke-psykofarmakologiska läkemedel med psykotropa effekter (utom vid stabil dos i > 1 månad) inom 7 dagar innan starten av venlafaxin-ER-behandling. Psykoterapi var tillåtet om det var väl etablerat före studietillträde.

Resultat

Av de 86 patienter som ingick i säkerhetspopulationen slutförde 69 (80,2%) 6 veckors akut behandling med venlafaxin ER. Den främsta orsaken till avbrytande vid den akuta behandlingen var biverkningar. Endast 36 (42%) avslutade 6 månaders behandlingen. Under förlängningsbehandlingen avbröt sex personer behandlingen på grund av biverkningar. ITT-populationen omfattade 85 patienter (en uteslöts på grund av den inte återvände till något besök efter studiestarten). Medelåldern var $12,3 \pm 2,8$ år. I artikeln framgår inte om spridningsmättet som anges är standardavvikelse eller standard error of the mean. Majoriteten av patienterna var vita (69%), och nästan hälften var kvinnor. De flesta uppvisade måttlig till markant depression, och det genomsnittliga CDRS-R-totalvärdet vid studiestart var $60,1 \pm 10,0$.

Effektivitet

Resultaten av alla effektivitetsbedömningar speglar förbättring av depressiva symtom under 6 månaders behandlingsperiod. Den största förbättringen av depressiva symtom uppstod under de första 6 veckorna (akut behandling), med en genomsnittlig poängminskning i CDRS-R-från $60,1 \pm 10,0$ vid studiestart till $36,3 \pm 13,1$ vid vecka 6. Den genomsnittliga CDRS-R-poängen sjönk bara några ytterligare poäng till $33,8 \pm 15,0$ under resten av de 6 månaderna (LOCF). De som avslutade studien ($n = 36$) hade ett genomsnittligt CDRS-R-poäng på $24,3 \pm 7,6$ vid månad 6.

Medelvärdet av CGI-S minskade från $4,5 \pm 0,70$ vid studiestart till $3,2 \pm 1,0$ vid vecka 6 och $2,8 \pm 1,4$ vid månad 6. Bland de som avslutade studien var den genomsnittliga CGI-S-poängen vid månad 6 $1,8 \pm 0,90$. Medelvärdet av HAM-D minskade från $19,1 \pm 6,0$ vid studiestart till $10,2 \pm 6,4$ vid vecka 4 och $6,8 \pm 6,3$ vid månad 6. Vid vecka 6 (LOCF) uppfyllde 45% av patienterna kriterier för respons ($\text{CGI-I} \leq 2$). Ytterligare 10% svarade efter månad 6 (55%). Andelen med remission ($\text{CDRS-R} \leq 28$) var 32% (27/85) vid vecka 6, 36% (31/85) vid månad 2 och 45% (38/85) vid den slutliga utvärderingen av behandlingen, se tabell X.

Tabell X. Patienter som svarade på behandlingen enligt CDRS-R, CGI-S och CGI-I.

| | CDRS-R | CGI-S | HAM-D | CDRS-R \leq 28 | CGI-I \leq 2 |
|---|-----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|
| Vid studiestart | $60,1 \pm 10,0$ | $4,5 \pm 0,70$ | $19,1 \pm 6,0$ | | |
| Vecka 4 | | | $10,2 \pm 6,4$ | | |
| Vecka 6 | $36,3 \pm 13,1$ | $3,2 \pm 1,0$ | | 32% | 45% |
| Månad 2 | | | | 36% | |
| Månad 6 | $33,8 \pm 15,0$ | $2,8 \pm 1,4$ | $6,8 \pm 6,3$ | 45% | 55% |
| Resultat för de som var med ända till slutet av studien | $24,3 \pm 7,6$ | $1,8 \pm 0,90$ | | | |

Säkerhet

Från början upp till 28 dagar titreringsperioden varierade den genomsnittliga dagliga doser av venlafaxin ER från 2,4-2,6 mg / kg. Vid månad 6 var den genomsnittliga dagliga dosen av venlafaxin ER 2,4 mg / kg bland barn och 2,7 mg / kg bland ungdomar.

Biverkningar

Totalt rapporterade 83 patienter (97%) behandlingsrelaterade biverkningar (treatment-emergent adverse events, TEAEs). De vanligaste var huvudvärk (53%), illamående (26%), infektion (24%), buksmärtor (22%), kräkningar (21%) och faryngit (19%). Flertalet av biverkningarna inträffade under den akuta behandlingsperioden och några nya biverkningar rapporterades efter den akuta behandlingsperioden.

Biverkningar var en primär orsak till avbrytande för totalt 15 (17%) patienter under behandlingsperioden. Det var 9 av 15 som avbröt behandlingen p.g.a. allvarliga biverkningar inom de första 6 veckorna av behandlingen.

De biverkningar som oftast rapporterades som orsaker till avbrytande var självmordsförsök (n = 2, ett barn [dag 34, 2 dagar efter sista dos], en ungdom [dag 11]) och fientlighet (hostility, n = 3; alla barn; dagar 28 , 76 [2 dagar efter sista dosen] och 77). Det fanns inga dödsfall under studien. Allvarliga biverkningar rapporterades för sju patienter, som alla avbröt studien på grund av den allvarliga biverkningen. Två patienter lades in på grund av självmordsförsök (handskärning): en inträffade 2 dagar efter studiestopp (dag 34) och en inträffade under studien (dag 11). Två patienter lades in på grund av fientlighet (dag 28 och 77), vilket resulterade i avbrott från studien.

Sammanställning av studieresultat

Tabell XI visar totalpoäng för CDRS-R vid studiestart och förändring i poäng vid olika behandlingstider samt CGI-I-poäng för de olika behandlingsgrupperna i studie 1(19), studie 4 (22) och studie 5 (23). Alla studier har i genomsnitt 56-61 p på CDRS-R-skalan vid studiestart. Fluoxetin plus KBT har bästa effekten efter 24 veckors behandling, -30,8 p. Därefter kommer fluoxetin med -28,8 p och sen KBT och venlafaxin som har nästan lika förändringsvärde. Sist kommer escitalopram sen placebo. Gällande svar på behandling enligt CGI-I ≤ 2 vid vecka 18 svarar fler, 85%, på behandling med fluoxetin plus KBT jämfört med de andra grupperna.

Tabell XI. Jämförelse av CDRS-R och CGI-I totalpoäng mellan de olika behandlingsgrupperna i studie 1, studie 4 och studie 5.

| | Förbättring i CDRS-R från studiestart | | | | | | |
|--|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------------|-------|
| | Studi- estart | 6v | 8v | 12v | 18v | 24v | 36v |
| Fluoxetin | 58,9 | -19,0 | | -22,9 | -26,3 | -28,8 | -30,5 |
| KBT | 59,6 | -13,8 | | -19,3 | -22,9 | -26,5 | -31,1 |
| Fluoxe- tin+KBT | 60,8 | -23,0 | | -27,2 | -29,9 | -30,8 | -33,2 |
| Escitaloparm | 57,6 | | -22,1 | | | -23,1 | |
| Placebo | 56,0 | | -18,8 | | | -18,7 | |
| Venlafaxin | 60,1 | -23,8 | | | | -26,3 | |
| Andel som svarat på behandlingen i % enligt CGI-I ≤ 2 | | | | | | | |
| | Studi- estart | 6v | 8v | 12v | 18v | 24v | 36v |
| Fluoxetin | | | | 62 | 69 | | 81 |
| KBT | | | | 48 | 65 | | 81 |

| | | | | | | | |
|---------------|--|----|----|----|----|----|----|
| Fluoxetin+KBT | | | | 73 | 85 | | 86 |
| Escitaloparm | | | 64 | | | 65 | |
| Placebo | | | 53 | | | 52 | |
| Venlafaxin | | 45 | | | | 55 | |

Diskussion

Studie 1 (19) visar att medelvärdet av CDRS-R totalpoäng för alla tre grupperna som studerades, fluoxetin, KBT och kombination av dessa, minskade från 59-61 p vid studiestart till cirka 28 p vid slutet av studien (36 veckor). Dock skedde en snabbare minskning i poäng vid behandling med fluoxetin, speciellt i kombination med KBT. För ITT-populationen hade CDRS-R efter 6 veckor minskat med 23,0 p i kombinationsgruppen, 19,0 p i fluoxetingruppen mot 13,8 p i KBT-gruppen. På samma sätt var andelen som svarade tidigt på behandling (CGI-I ≤ 2) högst i kombinationsgruppen. Efter 12 veckor var andelen som svarade statistiskt signifikant högre för kombinationsgruppen (73%) jämfört med KBT-gruppen (48%). Efter 18 veckor var andelen som svarade statistiskt signifikant högre för kombinationsgruppen (85%) jämfört med både KBT-gruppen (65%) och fluoxetingruppen (69%), se tabell II. Vid slutet av studien var andelen som svarat på behandling 81-86% i alla tre grupper.

Studie 1 (19) visar också att andelen patienter som uppfyllde flaggkriteriet för självmordstankar (poäng över 31 på SIQ-Jr) vid studiestart var statistiskt signifikant högre i kombinationsgruppen (39,6%) jämfört med fluoxetingruppen (26,2%) och KBT-gruppen (25,2%). Efter 12 veckor hade andelen patienter som uppfyllde flaggkriteriet för självmordstankar minskat i alla grupper men var förhållandevis hög i fluoxetingruppen (18,6%) jämfört med kombinationsgruppen (8,9%) och KBT-gruppen (5,5%). Även vid studiens slut, efter 36 veckor, var andelen patienter som uppfyllde flaggkriteriet för självmordstankar fortsatt hög i fluoxetin-gruppen (13,7%) jämfört med de andra grupperna (2,5%-3,9%), se tabell III. Detta visar att behandling med enbart fluoxetin leder till fortsatt risk för självmordsrelaterade händelser men i kombination med KBT minskar denna risk.

I studie 2 (20), som analyserade samma material som i studie 1 (19), var andelen med självmordsrelaterade händelser högre bland de som vid studiestart hade SIQ-Jr-poäng ≥ 31 (15,2%) än de som hade SIQ-Jr < 31 (8,3%). Andelen med självmordsrelaterade händelser var också högre bland de som vid studiestart hade RADS-poäng ≥ 91 (16%) än de som hade RADS < 91 (8,7%), se tabell IV. SIQ-Jr och RADS kan vara till hjälp för att upptäcka och förebygga risk för självmordsrelaterade händelser. De flesta patienter som blev självmordsbenägna var fortfarande deprimerade med CGI-S poäng på $4,0 \pm 1,3$ och endast minimalt förbättrade med CGI-I poäng på $3,2 \pm 1,1$. Självmordsrelaterade händelser inträffade i både medicinbehandlade och icke medicinbehandlade grupper.

Detta antyder att det finns andra faktorer som kan spela en stor roll för behandlingens framgång. Följsamhet och känslan av att behandlingen ger effekt och att det finns personer som

bryr sig om patientens välmående kan vara av stor betydelse för behandlingens framgång (24).

Den mekanism genom vilken antidepressiv medicinering, som behandling med enbart fluoxetin i studie 1 (19), kan öka självmordstankar och självmordsbeteende är oklar. Det har föreslagits att antidepressiva medel kan inducera beteendeaktivering, inklusive ångest, irritabilitet, agitation och sömnlöshet, vilket skulle underlätta självmordsföreställning och beteende. Men ingen beteendeaktivering hos patienter med självmordshändelser rapporterades i studie 2 (20). Det som rapporterades var för några akut interpersonell stress strax före händelsen. Dessa fynd tyder på att självmordsrelaterade händelser under behandlingen inträffade i ett sammanhang av fortsatt depression, otillräcklig förbättring och en akut interpersonell konflikt.

Studie 3 (21) fokuserar på förekomst av självmordsförsök SA eller självskadebeteende utan självmordsavsikt, NSSI, bland behandlingsresistenta ungdomar. Deltagarna hade inte förbättrats efter behandling med ett SSRI-preparat och delades upp i fyra behandlingsgrupper, behandling med en annan SSRI eller med venlafaxin och med eller utan KBT. Vid studiestart delades deltagarna också i 5 undergrupper beroende på tidigare förekomst av SA och/eller NSSI: inget självskadebeteende, endast NSSI, endast SA, NSSI+SA och okänt. Resultatet visade att bland grupperna endast NSSI och SA+NSSI förekom flest självmordsförsök (SA), 13% under 24 veckors behandling. Gällande NSSI förekom också flest händelser bland grupperna endast NSSI och NSSI+SA, 14% resp 24%. Sannolikheten för SA eller NSSI var högst bland ungdomarna i gruppen NSSI+SA 0,25 resp 0,40. Därefter kom gruppen med endast NSSI med 0,11 resp 0,26.

Även om prediktorer för självmordsrelaterade händelser inkluderade drog- och alkoholanvändning, familjekonflikt och högre grad av självmordstankar, var den starkaste prediktorn för NSSI en tidigare historia av NSSI (HR 7,31; 95% CI 2,88-18,54). NSSI är ett vanligt problem bland ungdomar med behandlingsresistent depression och en signifikant prediktor även för framtida SA (HR 5,28; 95% CI 1,80-15,47), vilket understryker behovet av strategier som syftar till förebyggande av både NSSI och självmordsbeteende.

Studie 4 (22) var en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie av escitaloprams effekt mot depression hos ungdomar. Studien var en förlängning av en ursprunglig studie på 8 veckor. Antalet deltagare i inledningsstudien minskade från 312 till 202 vid slutet av vecka 8. Minskningen var p.g.a. antingen oförmåga att följa upp patienten, biverkningar eller anhöriga som drog tillbaka samtycket. Resultatet vid vecka 24 visar en minskning i CDRS-R totalpoäng i båda grupperna, men något mer i escitalopramgruppen än i placebogrupperna. I escitalopramgruppen hade CDRS-R totalpoäng minskat från 57,6 till 34,4 och i placebogrupperna från 56,5 till 37,8. Skillnaden är inte stor men det var statistiskt signifikant bättre effekt med escitalopram än placebo under 24 veckors behandling. En statistiskt signifikant större andel patienter i escitalopramgruppen (65%) uppvisade också CGI-I-poängförbättring talande för behandlingssvar jämfört med placebobehandlade patienter (52%) vid slutet av vecka 24. Andel patienter med remission (CDRS-R \leq 28) ökade från 42% vid vecka 8 till 51% vid vecka 24 i escitalopramgruppen medan i placebogrupperna var andelen oförändrad 36%. Gällande säkerheten inträffade fler självskadebeteenden eller självmordstankar i escitalopramgruppen (sju patienter) än i placebogrupperna (en patient). Inga dödsfall inträffade under studien. Studien visar att escitalopram har en viss effekt vid behandling av barn och ungdomar med egentlig depression, men behandlingen bör ske under övervakning och med följsamhet. Det är viktigt att

anhöriga är medvetna om patientens behandlingsplan och vilka biverkningar som kan förekomma.

Studie 5 (23) var en öppen studie av venlafaxins effekt mot depression hos barn och ungdomar. Genomsnittlig CDRS-R poäng minskade från 60,1 vid studiestart till 33,8 efter 6 månader. Bland de som var med hela tiden till studiens slut (42%, 36/85) minskade poängen till 24,3. Sjukdomens svårighetsgrad enligt CGI-S poäng minskade från 4,5 vid studiestart till 2,8 efter 6 månader och till 1,8 bland de som slutförde studien. Andelen med remission var mindre än hälften 45% (38/85).

Av 85 patienter hade 83 patienter behandlingsrelaterade biverkningar (treatment-emergent adverse events, TEAEs). Biverkningarna var den främsta orsaken för de som avbröt behandlingen. Orsaker till avbrytanden var allvarliga biverkningar som självmordsförsök och fientlighet. Därför är det viktigt med övervakning på patienterna under behandlingen. Övervakningen kan då minska eller begränsa självmordsincidenter hos barn och unga, särskilt i början av behandlingen eller under dositeringstid.

Sammanfattande diskussion: effekt

Tabell XI visar att sjukdomsgraden vid studiestart var likartad för alla granskade studier med i genomsnitt 56-61 p på CDRS-R-skalan. Placebo gav en minskning på 18,7 p efter 24 veckor medan behandling med fluoxetin, escitalopram, venlafaxin eller KBT gav minskningar på 23-29 p. Kombinationen fluoxetin och KBT gav en minskning på 30,8 p. Även om studierna skiljer sig i upplägg (blindade/oblindade, placebokontrollerade/okontrollerade) förefaller antidepressiva läkemedel efter 24 veckors behandling ha något bättre effekt än placebo. Bäst effekt förefaller fluoxetin i kombination med KBT ha. Det är alltid bra med placebokontrollerade studier för att kunna undersöka effekten av läkemedlen. Placebo kan i sig ge en viss effekt vid MDD, då patienterna tror och har hopp på förbättring och att det finns någon som bryr sig om dem. Samtidigt finns en risk för försämring och risken för självmordsrelaterade händelser kan vara stor bland deprimerade personer vilket kan göra placebokontrollerade studier tveksamma ur ett etiskt perspektiv.

Sammanfattande diskussion: självmordstankar/självmordshändelser

Gällande självmordstankar och självmordshändelser visar studie 1 (19) att andelen patienter som uppfyllde flaggkriteriet för självmordstankar (poäng över 31 på SIQ-Jr) minskade med behandling från 39,6% hos kombinationsgruppen vid studiestart till 8,9% efter 12 veckor och till 2,5% efter 36 veckor. I fluoxetingruppen minskade andelen från 26,2% vid studiestart till 18,6% efter 12 veckor och till 13,7% efter 36. I KBT-gruppen minskade andelen från 25,2% vid studiestart till 5,5% efter 12 veckor och till 3,9% efter 36 veckor, se tabell III. Minskningen var minst i gruppen med fluoxetinbehandlade där det vid veckorna 12 och 36 fanns statistiskt signifikant fler (13,7-18,6%) som uppfyllde flaggkriteriet jämfört med övriga grupper (0-8,9%). I Studie 4 (22) inträffade också fler självskaðebeteenden eller självmordstankar i escitalopramgruppen (sju patienter) än i placebogruppen (en patient). Även i studie 5 (23)

med venlafaxin lades två patienter in på sjukhus på grund av självmordsförsök (handskärning).

Enligt studie 2 (20) kan SIQ-Jr och RADS vara till hjälp för att upptäcka och förebygga självmordsrelaterade händelser. Andelen självmordsrelaterade händelser var högre hos de som hade SIQ-Jr-poäng ≥ 31 (15,2%) än de som hade SIQ-Jr < 31 (8,3%) och på samma sätt hos de som hade RADS-poäng ≥ 91 (16%) än de som hade RADS < 91 (8,7%), se tabell IV.

I studie 3 (21) var den starkaste prediktorn för NSSI en tidigare historia av NSSI (HR 7,31; 95% CI 2,88-18,54), NSSI var också en signifikant prediktor för framtida SA (HR 5,28; 95% CI 1,80-15,47).

Många faktorer kan spela en stor roll i försämring av depression och risk att begå SA och NSSI. Ensamhet, familjekonflikt, hjälplöshet, dålig medicinföljsamhet och okunnighet om sjukdomen gör att sjukdomen blir allt svårare att behandlas.

Självmordsproblemet innebär ett stort lidande för den självmordsnära personen, men också för de anhöriga och närstående. Antidepressiva läkemedel kan begränsa självmordstankar och självmordsförsök om det kombineras med KBT och om den farmakologiska behandlingen med antidepressiva sker under övervakning (24).

Slutsats

Behandling med antidepressiva läkemedel, speciellt i kombination med KBT, kan minska svårighetsgraden av egentlig depression hos barn och unga och minskar självmordstankar och självmordsförsök hos vissa patienter. Vid utebliven behandlingseffekt kvarstår risk för självmord och självskadeteende. Tidigare förekomst av självskadeteende ökar risken för såväl framtida självskadeteende som framtida självmordsförsök.

Referenser

1. Mind för psykisk hälsa. Fakta om självmord. <https://mind.se/hitta-hjalp/sjalvmordslinjen/om-sjalvmord/fakta-om-sjalvmord/> 2018-04-22
2. [World Health Organization \(WHO\). Depression. http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression) 2018-04-20
3. [World Health Organization \(WHO\). http://www.who.int/news-room/detail/16-05-2017-more-than-1-2-million-adolescents-die-every-year-nearly-all-preventable](http://www.who.int/news-room/detail/16-05-2017-more-than-1-2-million-adolescents-die-every-year-nearly-all-preventable) 2018-04-20
4. Socialstyrelsen.självmord.<http://www.socialstyrelsen.se/psyiskohalsa/sjalvmord> 2018-04-24
5. Folkhälsomyndigheten. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/folkhalsans-utveckling/halsa/suicid-sjalvmord/> 2018-04-24
6. Karolinska institutet. Fakta om självmord. <https://ki.se/forskning/fakta-om-sjalvmord> 2018-04-24
7. Psykologiguiden. Självmord. <https://www.psykologiguiden.se/rad-och-fakta/symtom-och-besvar/psyisk-ohalsa/sjalvmord> 2018-04-25
8. [Internetmedicin. Depression hos barn före puberteten. https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2734](https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2734) 2018-08-20
9. Medibas kunskapsstöd för hälso-och sjukvård. Depression hos barn och unga. <https://medibas.se/handboken/kliniska-kapitel/barnpsykiatri/patientinformation/olika-tillstand/depression-hos-barn-och-unga/> 2018-04-26
10. Mark Tyrrell & Roger Elliott (2013), The Depression Learning Path. Uncommon Knowledge Ltd. s.14-26
11. [Ström M \(2017\). Oroande ökning av ungas psykiska ohälsa. Läkartidningen 2017;114:EYEA.](#)

12. Patricia M., Peter ES., Drug Safety 1998 January: *Risk-Benefit Assessment*, Adis International Limited., s. 60-65

13. Internetmedicin. <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=1358> 2018-10-15 kl16.00

14. Poznanski EO, Freeman LN, Mokros HB (1985). Children`s Depression Rating Scale-Revised. *Psychopharmacology Bulletin* 21:979-989.
15. Busner J, Targum SD (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 4:28-37.

16. The Columbia LightHouse Project Identify risk, Prevent suicide. <http://cssrs.columbia.edu/> 2018-12-13 kl 19.00

17. Sharp R (2015). The Hamilton Rating Scale for Depression. *Occup Med (Lond)* 65: 340.

18. <http://measures.earlyadolescence.org/measures/view/28/> 2018-10-18 kl20.05

19. March JS, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, Domino M, McNulty S, Vitiello B, Severe J (2007). The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 64:1132-43.

20. Vitiello B, Silva SG, Rohde P, Kratochvil CJ, Kennard BD, Reinecke MA, Mayes TL, Posner K, May DE, March JS (2009). Suicidal events in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *J Clin Psychiatry* 70:741-7.

21. Asarnow JR, Porta G, Spirito A, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Vitiello B, Keller M, Birmaher B, McCracken J, Mayes T, Berk M, Brent DA (2011). Suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the treatment of resistant depression in adolescents: findings from the TORDIA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50:772-81.

22. Findling RL, Robb A, Bose A (2013). Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 23:468-80.

23. Emslie GJ, Yeung PP, Kunz NR (2007). Long-term, open-label venlafaxine extended-release treatment in children and adolescents with major depressive disorder. *CNS Spectr* 12:223-33.
24. Miller AR, Oberlander TF (2011). Antidepressant use in children and adolescents: practice touch points to guide paediatricians. *Paediatr Child Health* 16(9):549-553.

