Antidepressiva

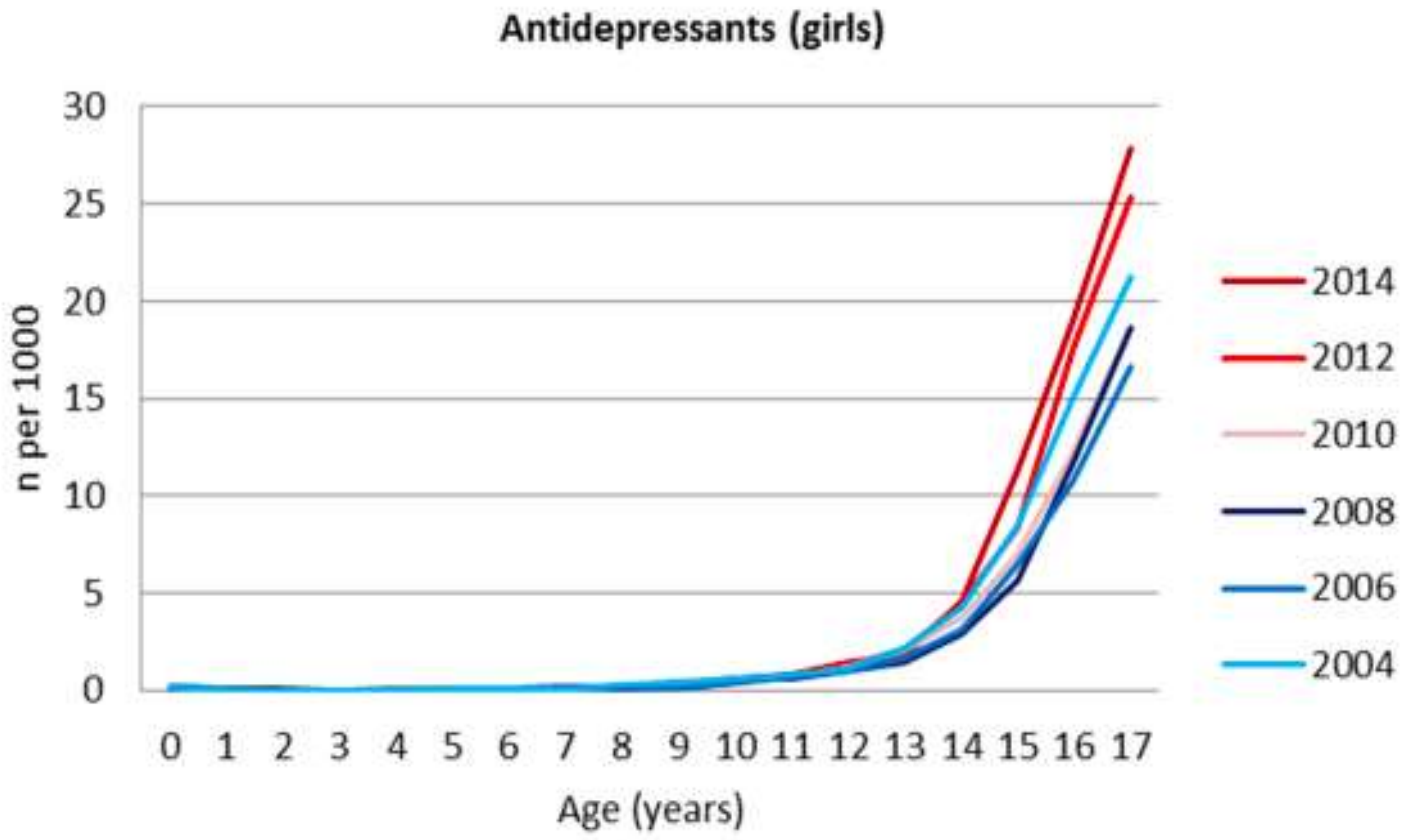
Overlege Randi Nesje Myhr

Stavanger BUP dagene 2018

Helseminister Bent Høie reagerer på «lykkepille»-praksis: – Veldig urovekkende

**** Kraftig økning i antidepressiva til unge jenter**

Antidepressiva jenter Norge Hartz et al



Figur 4: Bruk av antidepressiva blant jenter (1 års bruk)

ungdata KOMMUNER • OM UNDERSØKELSEN • TEMA • FORSKNING • PUBLIKASJONER • UNGDATASENTERET • ENGLISH

Velg tema

Fylke Kommune

Svalbard

Psykiske helseplager

Prosentandel av ungdomsskoleelever som er mye plaget av depressive symptomer

10 % eller mindre 11 % 12 % 13 %
14 % eller mer

Metodeforklaring

Indikatoren er målt gjennom et spørsmål om man siste uka har vært plaget av noe av det følgende: «Følt at alt er et slit», «Hatt søvnproblemer», «Følt deg ulykkelig, trist eller deprimert», «Følt håpløshet med tanke på framtida», «Følt deg stiv eller anspent» og «Bekymret deg for mye om ting».

Indikatoren viser hvor mange prosent som i gjennomsnitt svarer at de minst er ganske mye plaget av disse symptomene.

Nullstill valg Mer om tema

Tall fra reseptregisteret 2015 og 2017 Antall og pr 1000 innbyggere

	5-9år 2015/2017	10-14 år 2015/2017	15-17 år 2017	15-19år 2015/2017
Fluoxetin (Fontex)	6/7 (0,02)	177(0,58)/ **142** (0,45)	**765**(4,04)	1648 (5,07)/ 1402 (4,37)
Citalopram (Cipramil)	0/0	5/>5	31 (0,16)	174 (0,53)/116 (0,36)
Paroxetin (Seroxat)	0/0	<5/0	14 (0,07)	66 (0,20) /51 (0,16)
Sertralin (Zoloft)	28 (0,09) /**38** (0,12)	306(1,0) /**316** (1.0)	**1062** (5,61)	1811 (5,57) /2114(6,59)
Fluvoxamin (Fevarin)	0/0	0/0	<5	9/<5
Escitalopram (Cipralex)	<5/0	31 (0,10) /26 (0,08)	**428** (2,26)	1928 (5,93) /1775 (5,53)

Tall fra reseptregisteret 2015 og 2017 Antall og pr 1000 innbyggere

	5-9år 2015/2017	10-14år 2015/2017	15-17 år 2017	15-19år 2015/2017
Mianserin (Tolvon)	<5/0	6 (0,02) /6(0,02)	97 (0,51)	259 (0,80) /267 (0,83)
Mirtazapine (Remeron)	<5/<5	9 (0,03) /14 (0,04)	**160** (0,85)	523 (1,61) /601 (1,87)
Buproprion (Wellbutrin)	0/0	0/<5	27 (0,14)	141 (0,43) /124 (0,39)
Venlafaxine (Efexor)	0/<5	10 (0,03) /10 (0,03)	**61** (0,32)	284 (0,87) /269 (0,84)
Duloxetine (Cymbalta)	0/0	0/0	7 (0,04)	29 (0,09) /28 (0,09)
Vortioxetine	0<5	0<5	15 (0,08)	10 (0,03) /92 (0,29)

Hva sier siste års oppsummeringer antidepressiva

- Cochrane 2014, Canadisk legemiddelverk 2015 og 2016
- Konkluderer med at det ser ut til at antidepressiva har en liten positiv effekt i forhold til placebo på gruppebasis ved akutt depresjon. Større effekt ved angst.
- Fluoxetin best evidens
- SNRI ikke førstevalg

Hva sier siste års oppsummeringer antidepressiva

- Medikasjon kan være til stor nytte for enkeltindivider
- Skal alltid kombineres med annen behandling
- Skal alltid monitoreres i forhold til suicidalitet

Oppsummering Lancet juni 2016 akutte depresjoner Cipriani et al

- Utelukket behandlingsresistente depresjoner og varighet mindre enn 4 uker.
- 34 us N=5260 14 ulike antidepressiva
- Mener at ved akutt depresjon viser en risk/ benifitanalyse ingen klar fordel ved medikamentell behandling av barn og unge. Hvis man mener medikament er indisert vil fluoxetin være det beste valget.
- Imipramin, venlafaxin og duloxetin var minst tolerert.

Men er det denne pasientgruppen vi ser?

- De fleste har vært deprimert lenge, kanskje 2-3 år.
- Når får vi en akutt deprimert ungdom til vurdering i BUP?
- Finnes noen få undersøkelser på langvarig deprimerte

Antidepressant Efficacy for Depression in Children and Adolescents: Industry and NIHM-funded Studies. John T Walkup 2017

- En gjennomgang av de studiene som finnes i forhold til antidepressiva ved alvorlig depresjon.
- Forsøker å forklare bakgrunnen for industristudiene og hvorfor man fikk så dårlige resultater.
- Viser til at det finnes to NIMH funded studier (National Institute of Mental Health) disse viser mer positive resultater.

Studier

TABLE 1. Clinical Trials of Newer Antidepressant Medications for Pediatric Depression[a]

Sponsor, Authors, Year, Reference	Medication	Duration (weeks)	Response Assessment	Included Children[b]	Response Rate: Active Medication Group (%)	Response Rate: Placebo Group (%)	Sites (N)	Participants (N)
NIMH								
Emslie et al., 1997 (9)	Fluoxetine	8	CGI-I	Yes	56	33	1	96
March, 2004 (8)	Fluoxetine	12	CGI-I	No	61	35	13	439[c]
Industry								
Emslie et al., 2002 (10)	Fluoxetine	8	CGI-I	Yes	65	53	15	219
Keller et al., 2001 (11)	Paroxetine	8	CGI-I	No	66	48	12	275[c]
Berard et al., 2006 (12)	Paroxetine	12	CGI-I	Yes	69	57	33	286
Emslie et al., 2006 (13)	Paroxetine	8	CGI-I	Yes	49	46	40	206
Wagner et al., 2003 (14)	Sertraline	10	CDRS-R	Yes	69	59	53	376
Wagner et al., 2004 (15)	Citalopram	8	CGI-I	Yes	47	45	21	178
von Knorring et al., 2006 (16)	Citalopram	12	K-SADS-P	No	60	61	31	244
Wagner et al., 2006 (17)	Escitalopram	8	CGI-I	Yes	63	62	25	264
Emslie et al., 2009 (18)	Escitalopram	8	CGI-I	No	64	53	40	312
Emslie et al., 2007 (19)	Venlafaxine XR	8	CGI-I	Yes	61	52	50	367
Atkinson et al., 2014 (20)	Duloxetine	10	CDRS	Yes	67	63	65	337[c]
Emslie et al., 2014 (21)	Duloxetine	10	ΔCDRS-R >50%	Yes	69	60	60	463[c]
DelBello et al., 2014 (22)	Selegiline	12	CGI-I	No	59	59	26	308
CN104-141 (23)	Nefazodone	8	CGI-I	No	63	44	15	206
CN104-187 (23)	Nefazodone	8	ΔCDRS-R	Yes	>30	>30	28	317
003-045 (24)	Mirtazapine	8	CDRS-R raw score	Yes	—[d]	—[d]	15/17[e]	126/153[e]

[a] Pediatric exclusivity (effectively, an extension of patent life) was granted by the U.S. Food and Drug Administration for all medications listed here except selegiline and mirtazapine (25). CDRS-R=Children's Depression Rating Scale–Revised; CGI-I=Clinical Global Impressions Scale, improvement subscale; K-SADS-P=Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children–Present Episode Version; NIMH=National Institute of Mental Health; TADS=Treatment for Adolescents With Depression Study; XR=extended release.

[b] Children are defined as those age 12 and under.

[c] Multiple study arms.

[d] Response rates were not reported; CDRS-R scores were not significantly different between groups.

[e] A single report of two studies that were not combined for analysis.

Bakgrunn for industristudier Walkup

- Utover 90 tallet ble SSRI og andre nyere antidepressiva brukt i økende grad for barn og ungdom. FDA ble bekymret fordi det ikke fantes studier på denne gruppen.
- Ga i 1997 firmaer lovnad om 6 mnd ekstra patent hvis de gjorde studier på barn og unge. Måtte være ferdig før patentet gikk ut og senest januar 2002.
- Måtte gjøres på indikasjon allerede godkjent for voksne.

Industristudier. Walkup

- Få fagfolk med erfaring med psykofarmakologiske studier på barn og unge.
- Måtte gjøres raskt og få mange inkludert.
- I utgangspunktet godt beskrevne studier, men altfor kort tid, for dårlig opplæring og oppfølging. Hvem ble egentlig inkludert?
- Store placeboeffekter

Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence *Nouri et al 2015*

- SmithKline Beecham's Study 329 Publisert av Keller et al I 2001 (betegnes nå som ghostwritten) Ble da hevdet positive resulater for Paroxetin. Dette har vært imøtegått i oppsummeringer senere.
- Ny gjennomgang av denne studiens grunnlagsmateriale. Gått gjennom 34% av de opprinnelige pasientene som deltok. Viser ingen signifikant forskjell i primære effektmål for medikament i forhold til placebo.
- Påpeker store mangler i måten det er gjort registrering av bivirkninger på da det ikke var definert på forhånd, og finner ved sin reanalyse større potensielle farer ved å bruke paroxetin hos ungdom.

CIT.MD-18 pediatric depression trial

Jureidini et al 2016.

- Kritisk gjennomgang av en av studiene som var grunnlag for godkjenning av Escitalopram for depresjon hos ungdom. (Wagner et al 2004)
- Tidligere også kritisert fordi liten effekt og måtte se flere us sammen for at det skulle være signifikant.
- Viser at også denne består av mye juks. Følger ikke protokoll satt opp på forhånd. Alvorlige bivirkninger gruppert på en oppfinnsom måte slik at de ikke kommer fram. Eks GI symptomer og aktivering.
- Gohst-written (dvs skrevet av firmaet) og fått kliniker til å gå god for og stå som forfatter.

Gode studier i følge Walkup

- Ikke knyttet til industri
- God tid på opplæring og inkludering. Bruker dobbelt så lang tid
- TADS- Treatment for Adolescents with **Depression** Study
- TORIDA-Treatment of SSRI- Resistant **Depression** in **Adolescents**
- ADAPT-adolescent depression antidepressant and psychotherapy trial

TADS studien (NIMH)

- N=439 moderat til alvorlig depresjon. 12-17 år. Deprimert i minst to ulike kontekster i over 6 uker. De med suicidalitet og de aller alvorligste var utelukket.
- Randomisert til fluoxetin 10 mg trappet opp til 40 mg i løpet av 8 uker. CBT (15 sesjoner a 50-60 minutter), kombinasjon eller placebo
- Viser at CBT alene ikke er mer effektiv enn placebo i starten, de første 12 uker, men i løpet av 36 uker like god respons. Best respons i starten på kombinasjon. Har vi tid til å vente på dette, det må vurderes. *Kennard et al 2009*
- Fant ikke signifikant forskjell på suicidal outcome på medisin eller CBT. CBT mulig noe protektiv.

TADS studie respons

- 12 uker
- CBT + Fluoxetin 71%
- Fluoxetin alene 60,6%
- CBT alene 43,2%
- Placebo 34,8%
- 36 uker, økte effekt av CBT.

ADAPT studie Goodyer et al 2007 engelsk

- N=208 SSRI alene (ulike) eller sammen med CBT
- Ungdom med alvorlig depresjon (inkludert suicidale og med depressiv psykose)
- Først kort psykoterapiintervensjon, inkluderte så de som ikke responderte.
- 12 uker fulgt av 16 uker vedlikehold.

ADAPT studie Goodyer et al 2007

- Ikke signifikant forskjell verken etter 12 (43%) eller 28 uker (57%) mye eller veldig mye bedre i begge grupper
- Nedgang i suicidaltanker og sjølskade i begge grupper
- 20% nonrespondere. Av disse var ca halvparten blitt verre.

TORIDASTUDIEN

- N=334 12 til 18 år med alvorlig depresjon som hadde ikke effekt i en 8 uker trial med SSRI (ekvivalent til 40 mg fluoxetin i minst 4 uker.) Ca 25% var suicidale ved start. I tillegg nesten like mange med ikke suicidal selvskade (47,4% til sammen)
- Randomisert til annen SSRI, eller Venlafaxin (Efexor) med eller uten CBT

Torida

- Like effektivt med en annen SSRI som med Venlafaxin
- Ca 50% av de som ikke responderte på første SSRI, responderte på medikament nr 2. CBT lagt til, ga enda 10 % ekstra effekt.
- Mer bivirkninger ved Venlafaxin

Toridastudien

- Traumatiserte, misbrukte ungdommer hadde, dårligere respons med vanlig CBT. Ved andre komorbide lidelser større sjanse for effekt av CBT
- Prediktor for dårligere respons ved Torida: Anhedonia, de som ikke går på skolen, ikke er sammen med noen ellers, ikke noe gir glede. Disse er aller vanskeligst å hjelpe. *McMakin 2012*

Suicidalitet ved TORIDA

- Ingen forskjell i suicidaltanker, selvskåret depresjon eller self harm i gruppene
- 51 dvs 20,4% en eller flere hendelse (tanker eller selvskade)
- 17 dvs 5,1 % et eller flere suicidalforsøk
- Prediksjon av suicidalhendelser:
- Høy baseline suicidaltanker. Drug eller alkohol bruk, familiekonflikt, håpløshet

Prediksjon Suicidalhendelse Torida

- Historie om ikke suicidal selvskade predikerte også fremtidig selvskade (median tid 2 uker til neste)
- Ved start rapporterte 47,4% om selvskade (23.9% ikke suicidal, 9,5% suicidalhensikt og 14% begge deler)

- Historie på ikke suicidal selvskading var en sterkere prediktor på fremtidig suicidalhendelse enn en historie på tidligere suicidalhendelser.

Andre faktorer, Torida

- Jo mer konflikt foreldre –barn ved start av behandling (rapportert av foreldre) jo mindre sjanse for remisjon av depresjon, samtidig ga bedring av foreldre-barnforhold økt sjanse for remisjon. Rengasamy ey al 2013

- Ved komorbiditet, når depresjonen lettet, bedring også ved angst, ADHD og disruptiv behaviour disorder. (uansett om bare medisin eller også CBT) Hilton et al 2013

Gjennomgang suicidalfare ved antidepressiva

- http://www.uptodate.com/contents/effect-of-antidepressants-on-suicide-risk-in-children-and-adolescents
- *Moreland and Bonin 2016/2018*
- Går gjennom alle studier og metaanalyser som er gjort de siste 20 år.
- Ved økt antidepressivabruk har suicidrate gått ned. Midlertidig økning etter 2003.

Konklusjon suicidalfare ved SSRI (Up to date)

- Ser ut til å være en svak risiko for øket suicidaladferd hos en gruppe barn og unge. Ikke bevist. Ingen gjennomførte suicid i noen studier.
- Barn og unge bør starte på lav dose
- Det må informeres om den svakt økte mulighet for suicidale tanker og handlinger
- Barn og unge bør monitoreres tett av både familie og terapeut

Virkning av depresjon og SSRI på vekt.

- *Chadi et al 2017* pediatrics. 279 ungdommer 15-20 år. Startet med SSRI for alvorlig depresjon eller GAD. Skulle ikke ha brukt andre antidepressiva siste to år. Medisinsk friske.
- Alvorlighet av depresjon var assosiert med vekttap over tid, mens bruk av SSRI var assosiert med økt vekt, Spesielt citalopram, escitalopram, dernest fluoxetin. Sertralin var ikke forskjellig fra ingen medisin.

Up to date, medikamentvalg. Mars 2017

- Fluoxetin er førstevalg ved akutte depresjoner
- Andre valg kan vurderes hvis:
  - Ønsker å unngå spesifikke bivirkninger
  - Tidligere respons på annet medikament
  - Foreldre eller søsken respons på annet medikament
  - Kjent hypersensitivitet for fluoxetin hos pasient eller familie
  - Pasient eller familie ønsker et annet medikament
  - Potensiell interaksjonsfare

Up to date, medikamentvalg. Mars 2017

- Hos de som ikke responderer på fluoxetin foreslås sertralin. Kan også være mulig med citalopram eller escitalopram. Venlafaxin en mulighet. (Ut fra Toridastudien)
- Hvis ikke effekt etter å ha prøvd et SSRI til og Venlafaxin, foreslås buproprion eller duloxetin, ut fra voksenstudier.

Up to date vedlikehold

- 6-12 mnd vedlikehold anbefales .
- Ingen undersøkelser gjort hittil utover 1 års vedlikeholdsbehandling. Vet ikke noe om effekt på utvikling over tid.
- Anbefaler likevel lengre behandling hvis ungdommen har hatt tre eller flere episoder av unipolar depresjon, alvorlig suicidalitet, moderat til alvorlig funksjonsnedsettelse, behandlingsresistens, varighet over 2 år, tidligere vansker med å trappe ned antidepressiva.

Andre antidepressiva

- Mirtazapin (Remeron)
- 2 upubliserte undersøkelser på depresjon har vært negative
- Brukes mye av førstelinje i forhold til unge flyktninger

Andre antidepressiva

Duloxetin (Cymbalta):

- En studie ikke publisert på depresjon. Viser ikke forskjell fra placebo ved depresjon. 10 uker akutt 7-17 år n=108 med og n=122 placebo
- *Atkinson og Emslie 2014 10 uker + 26 uker* Fluoxetin n=234, Duloxetin n= 341 og placebo n= 225. Viser heller ikke effekt av fluoxetin alle likt, ser likevel at noen kan respondere på duloxetin, kan prøves som nr 3 evt. God sikkerhetsprofil
- *Strawn 2015* Studie RCT **GAD** 2015 n= 330 10 uker 7-17 år **signifikant effekt** i forhold til placebo

Er det noe nytt på gang?

- Vortioxetin (Brintillex) godkjent voksne depresjon i Norge, også angst i USA
- Ingen fordeler fremfor de gamle
- Små åpne undersøkelser ungdom
- Flere nye antidepressiva i USA. Noen prøves også i forhold til barn og unge.

Tricykliske antidepressiva

- Cochranerapport 2013 Hazell et al
- Konklusjon at ingen effekt ved depresjon hos barn
- Marginal effekt hos ungdom
- Mer vertigo, ortostatisk hypotensjon, tremor og tørr munn enn placebo. Ikke forskjell i andre bivirkninger, men dårlige registreringer i gamle undersøkelser.

Hva sier studier om behandling utover det akutte?

- To vedlikholdsstudier , Sertralin (*Cheung et al 2008*) og Escitalopram (*Findling 2013*)
- Egentlig ganske nedslående. På sertralin tilbakefall i løpet av et år hos 62%, på placebo hos alle. På Escitalopram hadde 50% på medisin og 35% på placebo fortsatt respons eller remisjon etter 34 uker

Forebygge tilbakefall

- Emslie et al 2015 behandlet 200 ungdommer 8-17 år med alvorlig depresjon med fluoxetin først i 6 uker
- Respondere (144) ble randomisert til enten fortsatt fluoxetin eller fluoxetin +RP-CBT (relapse prevention CBT) i 6 mnd videre (Uansett om remisjon eller ikke. Ukentlig i 4 uker, så sjeldnere). Followup etter 52 og 78 uker
- De fleste i remisjon innen 30 uker, likt i begge grupper.

Forebygge tilbakefall

- Relaps i løpet av de første 30 uker var 26,5% med bare Fluoxetin, mens 9% med kombinasjon.
- Relaps innen 78 uker hos 62% av de som brukte bare medisin, mens bare 36 % av de som også fikk RP-CBT. Det var også lengre tid til relaps hos denne gruppa.
- De fleste fortsatte med medisin utover de 30 ukene, men det var valgfritt (46-50 uker)

Forebygge tilbakefall

- De som hadde gjennomført RP-CBT hadde mye færre konsultasjoner i oppfølgingsperioden (30-78 uker) (4,5 vs 16,6)
- RP-CBT 8 + evt 3. Noe psykoedukasjon. Tidslinje, bygges ut med det som læres. Monitorering. Familie involveres.

Mer forvirring

- Venlafaxin (Effexor). Weihs et al 2017 og Atkinsson et al 2017. En studie med 363 7-17 år venlafaxin og placebo og en med 339 7-17 år venlafaxin, fluoxetin og placebo. Ingen av medikamentene hadde bedre effekt enn placebo. Bivirkninger var også likt.
- Duloxetin (cymbalta) Atkinson 2014 og Emslie 2014. To 10 uker studier med duloxetin, fluoxetin og placebo med forlengelse i 26 uker, til sammen n=810. Ingen forskjell fra placebo for noen av medikamentene

Oppsummering

- Alle metaanalyser gjort de siste årene peker på Fluoxetin (fontex) som det medikamentet som har mest evidens ved depresjon. Likevel også her sprik. Også det eneste som har godkjenning i Norge til behandling av depresjon hos barn over 8 år.
- USA har også godkjent Escitalopram (Cipralex) , men det bygger på dårlige undersøkelser som det nå settes store spørsmålstegn ved.
- Andre SSRI finnes det ikke gode nok undersøkelser for. Paroxetin skal ikke brukes.

Oppsummering

- Venlafaxin (Efexor)har gitt like god effekt som SSRI som andre medikament ved behandlingsresistent depresjon, men ga mer bivirkninger. Samtidig ikke effekt utover placebo ved ny undersøkelse
- Spesielt tilpasset CBT parallelt ser ut til å gi en effekt over tid med mindre sjanse for tilbakefall i noen undersøkelser. Sprikende i forhold til beskyttelse mot suicidalitet

Oppsummering

- Psykososiale forhold er svært viktig å jobbe med.
- Foreldres depresjon
- Konflikter foreldre-barn
- Vedlikeholdende faktorer på skole og blant venner
- Søvn
- Husk kosthold, inkludert vitaminer mm, fysisk aktivitet, dagslys og frisk luft

OCD Nordlotstudien

- Først CBT 14 uker
- Så randomisert til enten 10 nye CBT timer eller Sertralin
- 72% responderte på første runde CBT Torp et al 2015) 78% i remisjon etter et år Høigard et al 2017
- Neste trinn responsrate CBT 50%, Sertralin 45,6% Dropout var 25% og 30% Skarphendinsson et al 2015

OCD oversikt

- Review Ivarsson et al 2015, öst et al 2016
- SRI og SSRI er bedre enn placebo med moderat effekt
- CBT er bedre enn medikament alene (70%)
- Kombinasjon av medikament med CBT legger lite til (66%) SRI alene 49%. Placebo 29% Venteliste 13%
- Like god effekt av å gi mer CBT som å gi medikament i tillegg.