

# Hvilken evidens er der for medikamentel behandling af depression hos børn og unge?

Professor Per Hove Thomsen & reservelæge Merete Juul Sørensen

Århus Universitetshospital,  
Børne- og Ungdomspsykiatrisk Hospital, Risskov

## Resume

Depression hos børn og unge er relativt hyppigt forekommende og kan have svære konsekvenser. Den specifikke antidepressive behandling kan være psykoterapeutisk eller medikamentel. I artiklen gennemgås på baggrund af systematisk litteratursøgning den videnskabelige evidens for medikamentel behandling af depression hos børn og unge med hovedvægten lagt på de mest veldokumenterede medikamenter: selektive serotoningenoptagelseshæmmere.

Depression hos børn og unge forekommer med en punktprævalens på 0,1-0,3% hos børn og knap 2% hos unge og kan have svære konsekvenser i form af lidelse, nedsat psykosocial funktion, risiko for selvmordsforsøg og i sjældnere tilfælde fuldbyrdet selvmord [1]. På længere sigt er der risiko for tilbagefald samt øget psykiatrisk og somatisk behandlingsbehov [2]. Medikamentel behandling er en af behandlingsmulighederne ved depression hos børn og unge.

Forbruget af antidepressive midler i børne- og ungdomspsykiatrien i Danmark er ifølge Lægemedelstyrelsen øget igennem de seneste 5-6 år [3]. I Danmark behandles godt 5.000 patienter i alt i alderen 0-19 år med antidepressive midler, heraf overvejende selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)-præparater. Dette svarer til ca. 0,5% af de 0-19-årige og 1,2% af de 15-19-årige i Danmark. Indikationen for iværksat medikamentel behandling er ukendt. En tidligere dansk undersøgelse har vist, at de hyppigste indikationer i børne- og ungdomspsykiatrien er *obsessive compulsive disorder* (OCD) og depression [4]. Virkning og bivirkninger af antidepressive midler til børn og unge, herunder mistanken om evt. øget suicidaladfærd, har været debatteret i medier og fagkredse. I et nyligt publiceret dansk studie har man ikke på populationsniveau kunnet påvise en øgning i antallet af selvmord i takt med øgningen af SSRI-forbrug [5].

I herværende artikel gennemgås evidensen for anvendelsen af antidepressiv medicin i behandlingen af depression hos børn og unge.

## Metode

Der er søgt i PubMed med følgende kombinationer: *depression OR major depressive disorder [Mesh term] AND medication OR psychopharmacological treatment Limit: randomised controlled*

*studies* (RCT), *child*. Engelsksprogede oversigtsartikler fundet ved søgningen er gennemgået. Medicinstudier, der ikke inkluderer en placebobehandlet gruppe, er ikke medtaget.

## Resultater

### Dokumentation af effekten af medikamentel behandling

#### *Tricykliske antidepressiva*

I en nyligt publiceret Cochrane-metaanalyse af tretten placebokontrollerede, randomiserede studier af tricykliske antidepressiva (TCA) fandt man ingen studier, hvori man har påvist signifikant bedre effekt af TCA end af placebo [6]. Der er inkluderet fire studier med børn under 12 år, syv studier med unge i alderen 12-18 år og to studier med både børn og unge. I alt indgik der 506 patienter fordelt på de 13 studier, hvilket vil sige, at det enkelte studium er lille. Man har ikke fundet statistisk signifikant effekt af TCA over for placebo målt på helbredelse, men man har fundet statistisk signifikans, men klinisk lille fordel, af TCA versus placebo målt på reduktion af depressive symptomer. Selv om man ikke har kunnet påvise nogen statistisk signifikant effekt, konkluderes det i Cochrane-analysen, at der i studierne ses en tendens til bedre effekt hos unge end hos børn med depression.

Der kan være flere årsager til de manglende positive fund af TCA: dels at børn og unge med depression er en mere heterogen gruppe end voksne med depression (hvor der er påvist effekt af TCA), og dels at det noradrenerge system (på hvilket TCA virker) muligvis først modnes sent i barndommen [7]. Der kan endvidere være designmæssige mangler i form af små og heterogene studiepopulationer præget af for megen komorbiditet og forskellige sværhedsgrader af depression inkluderet i studierne. Dels er der hyppigt bivirkninger, hvilket i studierne betyder stort frafald, tillige er en del studier korte i forhold til forventet maksimal effekt (typisk otte uger). Endelig er der anvendt forskellige målemetoder med en noget svingende og usikker definition af de vigtigste effektparametre og en noget usikker effektstørrelse. Ofte fremstår det uklart i studierne, om vurderingen af effekten udelukkende baseres på en reduktion af kliniske, veldefinerede og anerkendte symptomer for depression, eller om barnets eller den unges generelle funktionsniveau, skolepræstationer, sociale funktion mv. også er lagt til grund i vurderingen. Et konkret problem i studierne har været manglen på validerede og anerkendte instrumenter til brug hos børn og unge med depression.

TCA har på baggrund af de ovennævnte studier og på baggrund af den uheldige bivirkningsprofil (primært kardiotoxicitet) ingen fremtrædende plads i depressionsbehandling af

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Studier inkluderet i Lancet-metaanalysen.

Parametre	Fluoxetin	Sertralin	Citalopram	Paroxetin	Venlafaxin
Antal studier	4	2	2	3	2
Alder, år	7-18	6-17	7-18	7-18	6-18
Antal patienter	177 (AM) 177 (PL)	185 (AM) 179 (PL)	213 (AM) 205 (PL)	376 (AM) 282 (PL)	189 (AM) 185 (PL)
Resultater	Et mindre studium: ingen SF; tre større studier: SF	Kombination af to studier: marginal SF	Et studium: SF på en måling; et studium: Ingen SF	Et studium: marginal SF; to studier: ingen SF	Ingen SF
Antal døde	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Suicidalrate	AM: 3,6% (9 ud af 249) PL: 3,8% (8 ud af 209); p = 0,9	AM: 2,7% (5 ud af 189) PL 1,1% (2 ud af 184) p = 0,45	AM: 8,9% (19 ud af 205) PL: 7,3% (15 ud af 213) p = 0,4	AM: 3,7% (14 ud af 378) PL: 2,5% (7 ud af 285) p = 0,5	AM: 2% (3 ud af 169) PL: 0% (0 ud af 165) p = 0,25

AM = aktiv medicin; PL = placebo; SF = signifikant forskel.

Tabel 2. Publicerede selektive serotoningentagelseshæmmere/serotonin- og noradrenalingentagelseshæmmere-studier på børn og unge med depression.

Studium	n	Dosis	Virkning
Simeon <i>et al</i> , 1990 [12]	40	Fluoxetin, 20 mg	Fluoxetin = placebo
Emslie <i>et al</i> , 1997 [13]	96	Fluoxetin, 20 mg	Fluoxetin > placebo
Emslie <i>et al</i> , 2002 [14]	219	Fluoxetin, 20 mg	Fluoxetin > placebo
Keller <i>et al</i> , 2001 [15]	275	Paroxetin, 20-40 mg	Paroxetin > placebo
Emslie <i>et al</i> , 2004 [16]	206	Paroxetin, 10-50 mg	Paroxetin = placebo
Mandoki <i>et al</i> , 1997 [17]	33	Venlafaxin, 37,5-75 mg	Venlafaxin = placebo
Wagner <i>et al</i> , 2004 [18]	174	Citalopram, 20-40 mg	Citalopram > placebo
Knorrning <i>et al</i> , 2006 [19]	244	Citalopram, 10-40 mg	Citalopram = placebo
Wagner <i>et al</i> , 2003 [20]	376	Sertralin, 50-200 mg	Sertralin > placebo
March <i>et al</i> , 2004 [11]	112 107 109 111	Fluoxetin, 10-40 mg 10-40 mg + KAT 10-40 mg + KAT 10-40 mg	Fluoxetin > placebo Fluoxetin + KAT > fluoxetin (CDRS) Fluoxetin + KAT > KAT (CGI) Fluoxetin > KAT (RADS)
Wagner, 2004 [21]	264	Escitalopram, 10-20 mg	Escitalopram = placebo
Food and Drug Administration, USA, 2004 [22]	259	Mirtazapin, 15-45 mg	Mirtazapin = placebo

KAT = kognitiv adfærdsterapi; CDRS = Children's Depression Rating Scale; CGI = Clinical Global Improvement; RADS = Reynold's Adolescent Depression Scale.

børn og unge i dag. Det anbefales dog fra nogle klinikere [8], at hvis man har at gøre med en ung patient med typiske melankoliforme depressive symptomer, og SSRI-behandling ikke hjælper, kan man forsøge behandling med et tricyklisk antidepressivum.

#### Serotoninspecifikke genoptagelseshæmmere

En nyligt publiceret metaanalyse, som inkluderer såvel publicerede som ikkepublicerede studier (otte publicerede og fem ikkepublicerede undersøgelser af SSRI- og serotonin- og noradrenalingentagelseshæmmerpræparater i aldersgruppen 5-18 år), viser inkonsistente resultater [9]. I seks af studierne konkluderes det, at effekten af aktivt stof er bedre end effekten af placebo, i de resterende studier ikke (Tabel 1). Alle studierne er karakteriseret ved meget høj placebovirkning. Når ikkepub-

licerede data inddrages, falder den estimerede effekt på depressionssymptomer, mens den estimerede risiko for bivirkninger og suicidaladfærd stiger. Dette gælder for alle undersøgte stoffer undtagen fluoxetin (Fontex). I forbindelse med medikamentel behandling har man påvist en placeboeffekt hos op til 30-40% af patienterne. I analysen konkluderes det, at kun sertralin og fluoxetin har dokumenteret effekt, der er signifikant forskellig fra placebo, og at kun fluoxetin umiddelbart kan anbefales i behandlingen af depression hos børn og unge, når effektstørrelse og bivirkninger opvejes [9]. Efter publikation af denne metaanalyse er der fremlagt resultater fra yderligere tre undersøgelser, en af escitalopram [10], en af venlafaxin (Eflexor) og en, hvori man har analyseret effekten af kombinationsbehandling af fluoxetin og kognitiv adfærdsterapi (Tabel 2) [11]. Sidstnævnte artikel behandles senere i artiklen.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

I det følgende beskrives dokumentationen for de enkelte SSRI-stoffer. I fire studier med fluoxetin har man beskrevet virkningen hos aldersgruppen 7-17 år. Et af fluoxetinstudierne viste effekt hos unge (n = 96; studiet er indeholdt i den ovenfor refererede metaanalyse) [12], et andet gjorde ikke (n = 40; ikke inkluderet i metaanalysen i Lancet) [13]. I den tredje, nyere undersøgelse af fluoxetin påvistes effekt af stoffet uafhængigt af køn og alder på de fleste anvendte skalaer (n = 219; studiet er indeholdt i metaanalysen i Lancet) [14]. Det fjerde studium med fluoxetin gennemgås senere (ikke inkluderet i metaanalysen, idet studiet er publiceret senere) [11]. I alle fluoxetinstudier er stoffet sammenlignet med placebo i parallelgruppe-studier med otte eller 12 ugers dobbeltblind behandling. I alle undersøgelser er der ambulante patienter (af begge køn), som opfylder Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM)-III-R- eller DSM-IV-kriterierne for egentlig depression, inkluderet i studierne. Patienter med andre psykiatriske lidelser (bipolær lidelse, psykotisk depression, spiseforstyrrelser og *borderline*-personlighedsforstyrrelser) eller anden alvorlig komorbiditet blev ekskluderet. Endvidere ekskluderedes patienter, som ansås for at være i suicidalrisiko.

Studierne var fleksibeldosisstudier med startdoser på 10 mg, som efter en uge øgedes til 20 mg og i et studium kunne øges yderligere til 40 mg [14]. I et andet studium studeredes en fast dosering på 20 mg, som dog ved manglende tolerans kunne halveres i studiet [12]. I studierne anvendtes forskellige instrumenter til scoring af depressive symptomer, gennemgående var Children's Depression Rating Scale (CDRS) og Clinical Global Improvement. For at score de sekundære variable anvendtes Childs' Depression Inventory og Beck's Depression Inventory, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) og Hamilton Anxiety Rating Scale.

Udfaldet af korttidsstudierne viste det samme mønster hos børn og unge som hos voksne, en blanding af signifikante og ikke-signifikante resultater. Det første studium opnåede ingen signifikans for den primære effektvariabel, som var mindst 30% reduktion af CDRS-score [12]. Der opnåedes dog statistisk signifikans for alle øvrige definitioner på respons.

I separate analyser for børn og unge opdelt efter alder uden hensyn til pubertetsstatus sås der intet statistisk belæg for, at effekten var forskellig i forskellige aldersgrupper. På CDRS-scoren sås der dog en tendens til mindre udtalt effekt hos unge end hos børn.

Det kan konkluderes fra de positive korttidsstudier af fluoxetin, at man i studierne finder en gennemsnitlig moderat effekt af fluoxetin ved egentlig depression hos børn og unge. Der findes intet belæg for, at effektstørrelsen er forskellig mellem børn og unge. Især har 20 mg dosis pr. dag været studeret, og der findes ikke i studierne belæg for, at manglende respons på 20 mg kan opnås ved 40 mg. Dokumentation for langtidseffekt er sparsom. Der findes en vis støtte for, at fortsat behandling efter 19 uger har en tilbagefaldsforebyggende effekt [13].

Nye undersøgelser af citalopram (Cipramil) viser i den ene

undersøgelse (med børn og unge) en effekt, der er bedre end placebo (n = 174) [18], og i en anden undersøgelse (med unge) en effekt, som ikke adskiller sig fra placebovirkningen (n = 244) [19]. Begge studier er inkluderet i Lancets metaanalyse, og data var på daværende tidspunkt upublicerede.

I den første undersøgelse inkluderedes børn og unge i alderen 7-17 år med egentlig depression til behandling med citalopram 20-40 mg eller placebo (n = 174) [18]. Den gennemsnitlige varighed af depressionsepisoden var knap 20 måneder, og for majoriteten (80%) var det den første depressive episode. Eksklusionskriterier var *attention deficit and hyperkinetic disorder* (ADHD), gennemgribende udviklingsforstyrrelser, adfærdsforstyrrelser og misbrug. Positivt behandlingsrespons blev defineret som en CDRS-score på under 28. Ved studiets slutning havde 36%, der blev behandlet med citalopram, og 24% i placebobehandling responderet på behandlingen (p < 0,05). Effektstørrelsen var 2,9. I et nyt studium med unge i alderen 13-18 år fandt man ingen signifikant forskel mellem citalopram- og placebogruppen (n = 244) [19]. Majoriteten af de inkluderede patienter havde svær depression målt på MADRS. Studiet varede i 12 uger, og omkring en tredjedel i hver gruppe afsluttede behandlingen før studiets ophør. Der blev ikke udført nogen analyse af dropouts. 59% i citalopramgruppen (målt på Kiddie-SADS-interview) og 61% i placebogruppen responderede. Da omkring to tredjedele af patienterne fik forskellige former for psykoterapi, blev de, som ikke havde fået en sådan behandling, undersøgt ved post hoc-analyse. I denne gruppe, som udelukkende havde fået medicin eller placebo (uden supplerende psykoterapi), responderede 52% af de citaloprambehandlede og 22% af de placebobehandlede (defineret ved en MADRS-pointreduktion over 50%, p < 0,05).

I en undersøgelse af escitalopram vurderedes effekten på 264 børn og unge i alderen 6-17 år med depression. Citalopramdosis var 10-20 mg, og der konstateredes ingen statistisk signifikant forskel på det primære effektmål CDRS over for placebo [10].

I en publikation baseret på to undersøgelser af stoffet sertralin fandtes dette stof at være signifikant mere effektivt i reduktion af depressive symptomer end placebo hos såvel børn som unge [20].

I studierne inkluderedes hhv. 189 og 187 børn og unge, 6-17 år gamle, som behandlede med sertralin 50-200 mg pr. døgn (i gennemsnit 131 mg pr. døgn). Ca. 40% havde en anden psykiatrisk diagnose ud over depression, hyppigst angstforstyrrelser og oppositionel adfærdsforstyrrelse. Man fandt, at unge patienter over 12 år havde bedre effekt end yngre børn i alderen 6-11 år. Ved studierne afslutning konkluderedes det, at 69% af dem, som fik sertralin, og 59% af dem, som fik placebo, responderede. Begge studier indgik i metaanalysen. Data for remission er ikke præsenteret i undersøgelseerne. I Lancet-metaanalysen indgik der ingen upublicerede studier af sertralin, men når man inddrog upublicerede data for re-

Tabel 3. De mest almindelige bivirkninger.

Kvalme
Hovedpine
Mundtørhed
Øget søvnbehov
Søvnløshed
Rastløshed/agitation
Vægtøgning
Seksuelle bivirkninger

mission og risikoen for udvikling af suicidal tanker eller suicidaladfærd, konkluderedes det, at der var en reduktion af den estimerede effekt og en øgning af den estimerede risiko for bivirkninger.

Paroxetin (Seroxat) blev undersøgt i et publiceret studium med 275 unge i alderen 12-19 år. Paroxetin blev sammenlignet med såvel placebo som imipramin. Man fandt, at effekten af paroxetin var signifikant forskellig fra effekten af placebo og det tricykliske antidepressivum imipramin på CGI-score, men ikke på specifikke depressionssymptomer [15].

I yderligere to studier af paroxetin (inkluderet i Lancet-metaanalysen) har man ikke fundet effekt, der var forskellig fra placebo [16, 22]. Lægemedelmyndighederne i USA (Food and Drugs Administration) har meddelt, at de ikke vurderede paroxetin til at være mere effektivt end placebo [23]. De britiske og amerikanske lægemiddelmyndigheder fraråder anvendelse af paroxetin på linje med de danske pga. forekomst af selvmordstanker og selvmordsadfærd.

Der har været to kontrollerede undersøgelser af venlafaxin, heraf en publiceret (begge inkluderet i metaanalysen i Lancet) [17]. I undersøgelseerne studeredes effekten hos hhv. 165 og 201 børn og unge i alderen 7-17 år. Der fandtes ingen effekt af stofet i forhold til placebo målt på primært depressive symptomer, muligvis forklaret ved den lave dosering, det noget korte behandlingsforløb og samtidig psykoterapi til patienterne.

Undersøgelser af nefazodon, en udelukkende med unge patienter og en med såvel børn som unge, viste ingen effekt, som var forskellig fra placebo i korttidsbehandling af depression [22].

I to multicenterundersøgelser af mirtazipin på børn og unge i alderen 7-17 år, hvori man inkluderede hhv. 126 og 133 patienter, har man ikke påvist nogen statistisk signifikant forskel mellem stoffet og placebo på primære depressive symptomer [22].

### Kombinationen af selektive serotoningenoptagelses-hæmmerbehandling og psykoterapi

I en ny undersøgelse har man sammenlignet effekten af fluoxetin og kognitiv adfærdsterapi (KAT) og kombinationen heraf [11]. I alt 439 patienter i alderen 12-17 år med depression blev randomiseret til fire forskellige behandlingsgrupper i et 12-ugers-behandlingsstudium: 1) ren medikamentel behandling med fluoxetin, 2) KAT, 3) placebobehandling eller 4) en kombination af fluoxetin og KAT.

Doseringen af fluoxetin titreredes individuelt og var på 10-40 mg dagligt. Patienterne, som blev randomiseret til ren medikamentel behandling eller placebobehandling, fik konsultationer af 20-30 minutters varighed hver uge. KAT blev givet som 15 sessioner af 50-60 minutters varighed i løbet af de 12 uger.

På baggrund af Clinical Global Improvement defineredes den gruppe af patienter, som havde nogen eller markant forbedring (*much improved* eller *very much improved*). Man fandt på denne måling følgende responsrater: 1) kombinationsbehandling: 71%, 2) ren medikamentel behandling: 60,6%, 3) ren psykoterapeutisk behandling: 43,2% og 4) placebobehandling: 34,8%.

Der indgik flere effektmål i undersøgelsen. Størrelsesforholdene af effekten var den samme, mens den statistiske signifikans varierede lidt. KAT alene eller i kombination med medicin havde en beskyttende effekt mod udvikling af suicidaladfærd. Kombinationsbehandling og medicin var begge bedre end placebotabletter, mens KAT alene ikke var.

### Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger hos børn og unge af antidepressive midler er de samme som hos voksne. I langt de fleste tilfælde tåles de antidepressive midler godt. De fleste bivirkninger svinder efter få ugers behandling, og der er kun rapporteret om meget få alvorlige bivirkninger. De hyppigste bivirkninger ses i **Tabel 3**.

Der har været fokus på SSRI-præparaters eventuelle tendens til at øge hyppigheden af selvmordstanker og selvskadende adfærd. Udredninger er foretaget af de amerikanske og engelske lægemiddelmyndigheder samt i EU-regi. Baseret på i alt 15 placebokontrollerede studier af depression er der ikke fundet nogen fuldbyrdede selvmord. I førnævnte metaanalyse af *Whittington* indgik der analyser af suicidaladfærd i de inkluderede forsøg [9]. Man fandt, at 54 inkluderede børn og unge ud af 1.149 (4,7%) på aktiv medicin udviste suicidaladfærd i form af deciderede selvmordsforsøg eller selvskadende adfærd. Hyppigheden af suicidaladfærd i placebogruppen var 21 ud af 1.000 (2,1%). Der sås ingen selvmord i undersøgelseerne. Man fandt en forhøjet risiko (dog ikke statistisk signifikant) for udvikling af suicidaladfærd for alle præparaters vedkommende, på nær for fluoxetin.

### Diskussion

#### Metodemæssige begrænsninger

De fleste medicinundersøgelser, der er gennemgået i denne artikel, såvel publicerede som upublicerede, er finansieret af medicinalindustrien. Der har været rejst kritik af visse dele af medicinalindustriens forsøg på at unnlade publikation af undersøgelser med negativt resultat. Endvidere er der i enkelte tilfælde - i en oversigt - publiceret resultater fra to forskellige forsøg [20]. I mange af de publicerede undersøgelser ses en betydelig effekt på sekundære, men ikke primære parametre.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Det vil sige, at den specifikke effekt på de definerede, kliniske depressive symptomer ofte kan være sparsom, men den globale forbedring mere udtalt. Dette gør fortolkning vanskelig: Hvad er egentlig behandlingens effekt? I diskussionen af bivirkninger, herunder den vakte bekymring for fremkomst af suicidaladfærd er rapporteringen ofte forskellig. Definitionen af suicidaladfærd fremstår uklar, ligesom det er uklart, hvorvidt suicidal tanker og selvskadende adfærd er et nyt fænomen hos den enkelte patient eller har været latent til stede, inden forsøget startede. Endelig er der en tendens til i de fleste undersøgelser at ekskludere patienter med betydelig komorbiditet, herunder betydelig suicidalrisiko. Det vil sige, at man får en skævvridning af patienterne, og at man således sjældent ser typisk kliniske tilfælde fra daglig klinisk praksis i forsøgene. Der er således et behov for flere undersøgelser, der inkluderer »rigtige« patienter med gængse komorbide symptomer og diagnoser.

Depression hos børn adskiller sig sandsynligvis fra depression hos unge og voksne [2]. På trods af ligheder med depression med debut i ungdom og voksenalder, optræder der desuden forskellige risikofaktorer, herunder genetik og temperament. Depression hos børn har sandsynligvis en multifaktoriel ætologi, og gruppen af børn med depression er mere heterogen, hvilket kan betyde, at en betydelig behandlingseffekt kan være sværere at nå.

### Tricykliske antidepressiva

Tricykliske antidepressiva har på baggrund af de ovennævnte studier og på baggrund af den uheldige bivirkningsprofil ingen fremtrædende plads i depressionsbehandling af børn og unge i dag. Har man at gøre med en ung patient med typiske, melankoliforme, depressive symptomer, hvor SSRI-behandling ikke hjælper, kan man dog forsøge at give et tricyklisk antidepressivum.

### Selektive serotoninoptagelseshæmmerpræparater

Indtil videre har kun fluoxetin, citalopram og sertralin i studier vist signifikant bedre effekt end placebo i behandlingen af depression hos børn og unge. Foranlediget af en ophedet mediedebat og på baggrund af bl.a. den refererede metaundersøgelse har de engelske myndigheder konkluderet, at fluoxetin er det eneste antidepressivum, der bør godkendes til børn og unge med depression, samt at præparatet bør ordineres af en specialist [9]. Endvidere konkluderes det, at effekten i forhold til risikoen for bivirkninger er usikker for paroxetin, venlafaxin, citalopram, sertralin og fluvoxamin. I Danmark er ingen SSRI-præparater p.t. godkendt specifikt med indikationen depression hos børn.

For paroxetin og venlafaxins vedkommende var den forøgede risiko for suicidaladfærd (om end i absolutte tal sjældent optrædende) i forhold til placebogruppen så stor, at man i USA, England og Danmark frarådede brug af disse præparater til børn og unge under 18 år. En kritik rejst mod disse

konklusioner har været, at suicidaladfærd og selvskadende adfærd indgår som et relativt hyppigt symptom ved depression, også hos børn og unge. Det er velkendt, også fra behandling af voksne med depression, at den disinhiberende effekt af de antidepressive midler kan øge risikoen for selvmord i de første uger af behandlingen. Det er endvidere uklart, hvorledes man har defineret selvskadende adfærd, ligesom det ikke fremgår tydeligt, hvor mange af patienterne med suicidaladfærd, der havde selvmordstanker inden behandlingsforsøget. I de fleste undersøgelser er patienter, som rapporterer om selvmordstanker og udviser risiko for selvmordsforsøg, ekskluderet af undersøgelserne, men man ved ikke, i hvilken udstrækning der finder underrapportering af selvmordstanker sted.

### Konklusion

Med hensyn til effekt af SSRI-præparater i behandlingen af depression hos børn og unge kan det konkluderes, at der findes støtte for, at fluoxetin, og en vis støtte for, at sertralin og citalopram er mere effektivt end placebo i korttidsbehandling af depression. Paroxetin, venlafaxin, escitalopram, mirtazepin og nefazodon er ikke påvist at have bedre effekt end placebo. Der findes ingen publicerede studier med fluvoxamin. Ved sammenligning mellem KAT og fluoxetin findes der en vis støtte for at farmakabehandling har bedre effekt på depression end KAT. Der findes en vis støtte for, at kombinationsbehandling af KAT og fluoxetin er bedre end fluoxetin alene.

Der findes ingen danske officielle retningslinjer for behandling af depression hos børn og unge. I skrivende stund må man anbefale at lægge sig op ad National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)-retningslinjerne [24]. Ifølge NICE-retningslinjerne anbefales mild til moderat depression hos børn og unge i første omgang behandlet med psykosocial støtte, psykoekation og støttende psykoterapi eller kognitiv adfærdsterapi. Ved svær depression eller hvor der ikke ses effekt af den her nævnte intervention efter fire til seks sessioner, anbefales afprøvning med SSRI-præparat (som førstvalg: fluoxetin, medmindre patienten eller patientens familie har haft gode erfaringer med et andet SSRI-præparat). Ved svær depression med psykotiske symptomer anbefales det, at man supplerer med en lille dosis atypisk antipsykotikum, selv om effekten af dette ikke er dokumenteret.

Medikamentel behandling skal indgå i en samlet behandlingsindsats indeholdende psykoekation, psykosocial støtte og psykoterapi. Omhyggelig opfølgning, særligt med henblik på identifikation af evt. agitation eller selvskadende adfærd er påkrævet.

Korrespondance: Per Hove Thomsen, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Hospital, Århus Universitetshospital, DK-8240 Risskov. E-mail: pht@buh.aaa.dk

Antaget: 16. juni 2006

Interessekonflikter: Merete Juul Sørensen har modtaget fondsmidler fra: Pfizer, Eli Lillys Psykiatrisk Forskningsfond. Per Hove Thomsen har modtaget foredrags-honorarer fra Pfizer, Eli Lilly og sidder i Eli Lillys Advisory Board.



## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

## Litteratur

1. Ford T, Goodman R, Meltzer H. The British child and adolescent mental health survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1203-11.
2. Sørensen MJ, Thomsen PH. Hvilken evidens er der for behandling af depression hos børn og unge med kognitiv terapi? *Ugeskr Læger* 2007;169:1294-9.
3. Lægemedelstyrelsen. [www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)
4. Sørensen CB, Jepsen EB, Thomsen PH et al. Indications for and use of antidepressants in child and adolescent psychiatry – a cross-sectional survey in Denmark. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2003;12:114-21.
5. Søndergaard L, Kvist K, Andersen PK et al. Do antidepressants precipitate youth suicide? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:232-40.
6. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D et al. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 2. Art. No.: CD002317. DOI: 10.1002/14651858.CD002317.
7. Gundersen K, Geller B. Antidepressants II: tricyclic agents. I: Martin A, Scahill L, Charney DS et al. *Pediatric psychopharmacology. Principles and practice*. New York: Oxford University Press, 2003:284-94.
8. Wagner KD. Pharmacotherapy for major depression in children and adolescents. *Biol Psychiatry* 2005;29:819-26.
9. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression. *Lancet* 2004;363:1341-5.
10. Wagner KD, Jonas J, Findling RL et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:280-8.
11. March J, Silva S, Petrycki S et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for adolescents with depression Study (TADS) Team. *JAMA* 2004;292:807-20.
12. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1031-7.
13. Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB et al. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 1990;14:791-5.
14. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1205-15.
15. Keller MB, Ryan ND, Stroeber M et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762-72.
16. Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:709-19.
17. Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA et al. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:149-54.
18. Wagner KD, Robb AS, Findling RL et al. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2004;161:1079-83.
19. Von Knorring AL, Olsson G, Thomsen PH et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:311-5.
20. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn MA et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. Two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290:1033-41.
21. Wagner KD, Jonas J, Findling RL et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:280-8.
22. FDA. Joint Meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee 2004; September 13-14. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065bl.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065bl.htm) august 2006.
23. FDA Talk Paper. FDA approves prozac for pediatric use to treat depression and OCD, January 3, 2003. [www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01187.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01187.html) august 2006.
24. Depression in children – guideline. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg028guidance/](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg028guidance/) august 2006.

## Hvilken evidens er der for behandling af depression hos børn og unge med kognitiv terapi?

Reservelæge Merete Juul Sørensen & professor Per Hove Thomsen

Århus Universitetshospital,  
Børne- og Ungdomspsykiatrisk Hospital, Risskov

### Resume

Depression hos børn og unge er relativt hyppigt forekommende og kan have svære konsekvenser. Den specifikke antidepressive behandling kan være psykoterapeutisk eller medikamentel. I artiklen gennemgås på baggrund af systematisk litteratursøgning den videnskabelige evidens for effekten af kognitiv adfærdsterapi hos børn og unge med depression.

Depression forekommer med en punktprevalens på 0,1-0,3% hos børn og knap 2% hos unge [1]. Sygdommen har ofte svære konsekvenser i form af nedsat psykosocial funktion, risiko for selvmordsforsøg og i sjældnere tilfælde fuldbyrdet selvmord.

På længere sigt er der risiko for tilbagefald samt øget psykiatrisk og somatisk behandlingsbehov.

Kognitiv adfærdsterapi (KAT) er den mest velundersøgte psykoterapeutiske behandlingsform ved depression hos børn og unge. KAT er baseret på *Becks* kognitive model for depression [2]. Modellen postulerer, at tænkningen ved depression er præget af depressive tankemønstre (skemata), som medfører kognitive forvrængninger og negative automatiske tanker, kendetegnet ved, at personen tænker negativt om sig selv, om omverdenen og om fremtiden [2].

En type kognitive forvrængninger, som ofte ses hos mennesker med depression, er den depressive attributionsstil [3]. Depressiv attributionsstil vil sige, at negative begivenheder tilskrives indre globale og stabile faktorer (»jeg dumpede til eksamen, fordi jeg ikke duer til nogen ting, og det vil aldrig ændre sig«), mens positive begivenheder tilskrives ydre, specifikke og ustabile faktorer (»jeg bestod eksamen, fordi læreren havde lavet spørgsmål inden for et let område, og det vil aldrig ske igen«). I flere tværsnitsundersøgelser har man fun-