



# **Suicidalitet relatert til SSRI ved behandling av depresjon hos barn og unge – en litteraturstudie**

—

AV HANNAH FAGERHEIM LEINES OG ANNE HØYE

## **SAMMENDRAG**

I 2004 utga United States Food and Drug Administration (USFDA) en såkalt «Black Box warning» hvor de fremhevet økt risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk som en bivirkning av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI). Det er omdiskutert om advarselen fortsatt gjelder. Denne artikkelen er en avgrenset litteraturstudie med hovedformål å belyse sammenheng mellom SSRI og selvmordsrelatert atferd hos barn og unge, basert på nyere studier. De inkluderte enkeltstudiene gir ikke grunnlag for å gi noe entydig svar på om SSRI gir en økt risiko, men de fleste metaanalysene konkluderer likevel med at behandling av barn og unge med SSRI sannsynligvis gir en noe høyere risiko for selvmordsrelatert atferd, selv om metodesvakheter understrekes. Risikoen er sannsynligvis høyest blant de yngste. Genetiske faktorer knyttet til aktivering spiller muligens en rolle for både behandlingseffekter og for suicidrelatert atferd, men dette er usikkert. Bruken av SSRI-preparater blant barn og unge ser ut til å være økende, og mer forskning på virkningsmekanismer og effekt av antidepressiva blant barn og unge framheves som særlig nødvendig. Behandlingseffekten av SSRI ser i tillegg ut til å være mindre blant barn og unge, noe som kan medføre en ugunstig balanse mellom virkninger og bivirkninger hos unge pasienter.

## **ABSTRACT**

In 2004 the United States Food and Drug Administration (USFDA) issued a “Black Box warning”, in which they highlighted a possible risk of increased suicidality as a side effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). It is debated whether the warning still applies. This article is a limited literature study, with the main purpose of illuminating the connection between SSRIs and suicide-related behaviour in children and adolescents, based on more recent studies. The included individual studies do not provide a basis for any firm conclusion as to whether SSRIs increase the risk, but most meta-analyses still conclude that SSRI treatment in children and adolescents is likely to increase the risk of suicide-related behaviour, although methodological weaknesses are emphasized. Genetic elements related to activation may play a role in both treatment effects and suicidal behaviour, but this is still uncertain. The use of SSRIs among children and adolescents appears to be increasing, and more research on the effect of antidepressants among children and adolescents is highlighted as particularly necessary. In addition, the treatment effect of SSRIs also appears to be lower in children and adolescents, which may lead to an unfavourable balance between effects and adverse effects in young patients.

## Introduksjon

### Depresjon blant barn og unge

I ICD-10 er de diagnostiske kriteriene for depressive lidelser like hos barn/unge og voksne, og i hovedtrekk er tilstanden klinisk sett den samme (Cousins & Goodyer, 2015; Sund et al., 2012). Likevel representerer barne- og ungdomsårene en dynamisk periode forbundet med faktorer som biologisk utvikling av hjernen, hormonelle endringer og psykososiale forhold. Symptomene ved depresjon påvirker både funksjonsnivå og psykososiale faktorer (Hussain et al., 2018). Depresjon blant barn og ungdom er også assosiert med høy forekomst av andre psykiske symptomer og lidelser, som angst, spiseforstyrrelser og bruk av rusmidler. Registerdata viser at forekomst av depresjon blant ungdom har økt fra 2010 til 2015, spesielt blant jenter (Skurtveit et al., 2018). En depressiv lidelse i denne livsperioden kan få store og/eller langvarige konsekvenser, og i verste fall kunne føre til økt risiko for selvmord.

### Behandling med antidepressiva hos barn og unge

I sentralnervesystemet (SNS) syntetiseres serotonin i hjernestammen, og har modulerende effekter i store deler av hjernen. Serotonin påvirker en rekke prosesser, som søvnregulering og appetitt, og bidrar til emosjonell regulering ved angst, depresjon, aggresjon og seksuell funksjon (Andreassen et al., 2020). Antidepressiva er en heterogen gruppe medikamenter som er ment å virke ved å øke konsentrasjonen av monoaminer, som serotonin, noradrenalin og dopamin, og gjennom dette påvirke emosjonell regulering og symptomer på depresjon. De mest brukte antidepressiva, som selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI), trisykliske antidepressiva (TCA), serotonin og noradrenalin reopptakshemmere (SNRI), selektive noradrenalin reopptakshemmere (NRI) og noradrenalin- og dopaminreopptakshemmere (NDRI) fører alle, ved ulike virkningsmekanismer, til økt konsentrasjon av en eller flere monoaminer. SSRI hemmer reopptak av serotonin ved blokkering av serotonintransporterproteinet (SERT), og i kombinasjon med indirekte stimulering av 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorer økes utskillelse og tilgjengelighet av stoffet i synapsespalten (Andreassen et al., 2020; Caron & Gether, 2016; Christiansen et al.,

2016; Hiemke & Hartter, 2000). SSRI brukes ved ulike tilstander, også blant barn og unge, og god effekt av SSRI ved angstlidelser hos barn beskrives i en meta-analyse fra 2018 (Strawn et al., 2018).

Effekt og toleranse av ulike SSRI-preparater er bedre beskrevet blant voksne enn blant barn og unge (Amitai et al., 2016; Christiansen et al., 2016; Durgam et al., 2018; Hussain et al., 2018), og behandling av barn og unge er omdiskutert (Davey et al., 2019; Luft et al., 2018). National Institute of Health and Care Excellence (NICE) i England anbefaler ikke behandling med antidepressiva som førstevalg ved mild depresjon blant barn og unge (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Ved moderat til alvorlig depresjon kan fluoxetin benyttes, men alltid i kombinasjon med spesifikk psykologisk terapi og under hyppig monitorering (Hussain et al., 2018).

I Norge finnes ingen nasjonal faglig retningslinje for bruk av SSRI ved depresjon hos barn og unge, men Norsk barne- og ungdomspsykiatrisk forenings veileder anbefaler også fluoxetin som førstevalg ved indikasjon for medikamentell behandling (godkjent for bruk ved depresjon hos barn > 8 år) (Grøholt & Sund, 2019). Også ifølge disse retningslinjene skal medikamentell behandling alltid brukes i kombinasjon med psykososial intervensjon. SSRI er ikke indisert

ved lette depresjoner, men ved moderat/alvorlig depresjon og ved tilbakefall av depresjon bør medikamentell behandling vurderes. Indikasjonsstillingen hos barn og ungdom er likevel streng, mye begrunnet i den usikre effekten av SSRI i denne gruppen.

Norge har en meget begrenset forskrivning av SSRI til barn og unge, men bruken har økt de siste årene. I løpet av 2017 fikk til sammen 2144 jenter og 1129

gutter i alderen 0–17 år utlevert et antidepressivum. Fra 2008 til 2017 var det en 18 % økning blant gutter og 60 % blant jenter (Furu et al., 2018). I en studie av Hartz et al. fra 2016 ble bruk av antidepressiva i Norge blant ungdom 13 til 17 år undersøkt. Totalt 85% av brukerne av antidepressiva i 2012 hadde vært i kontakt med spesialisthelsetjenesten, noe som kan indikere at medikamentell behandling benyttes hovedsakelig hos ungdom med mer alvorlige symptomer. Studien viser også at til tross for en økning i bruken av antidepressiva, ble under 1% av 13 til 17 år gamle jenter og gutter i Norge foreskrevet et antidepressivum i



Depresjon blant barn og ungdom er også assosiert med høy forekomst av andre psykiske symptomer og lidelser, som angst, spiseforstyrrelser og bruk av rusmidler.



2013. Dermed kan det se ut til at det bare er en liten andel av de som antas å ha en depressiv lidelse med mulig indikasjon for medikamentell behandling, som faktisk mottar slik legemiddelbehandling. Økningen i bruk av antidepressiva har vært større blant jenter enn blant gutter, og ser ut til å ha sammenheng med økning i forekomst av alvorlig depresjon (Skurtveit et al., 2018).

### **SSRI og selvmord**

I 2004 kom United States Food and Drug Administration (USFDA) med en såkalt «Black Box warning» der én spesifikk bivirkning av SSRI ble fremhevet, nemlig behandlingsrelatert suicidalitet, som i denne forbindelse omfatter både selvmordstanker, selvmordsforsøk og forekomst av selvmord (Hammad et al., 2006). The American Psychological Association definerer suicidalitet på denne måten: «the risk of suicide, usually indicated by suicidal ideation or intent, especially as evident in the presence of a well-elaborated suicidal plan» (APA Dictionary of Psychology, 2020). Det er kjent at man ved medikamentell behandling av depresjon kan få en tidlig, stimulerende effekt før den antidepressive effekten inntreffer, og dermed økt risiko for at en pasient med depresjon handler på suicidale

impulser før eventuell effekt av behandling. Dette gjelder både trisykliske antidepressiva (TCA) og SSRI (Pompili et al., 2010). Denne effekten kan også være til stede ved behandling av depresjon med SSRI hos barn og ungdom, og vil følgelig kunne gi en potensielt økt risiko for selvmordstanker og selvmordsatferd i tidlig fase av behandlingen (Christiansen et al., 2016; Sinclair et al., 2009). I en Cochrane-oppsummering fra 2012 var konklusjonen at det sannsynligvis var en noe økt risiko for suicidrelaterte faktorer hos barn og unge som ble behandlet med SSRI, men grunnet metodologisk usikkerhet og heterogenitet i de inkluderte studiene, oppfordret forfatterne til varsomhet i fortolkningen av funnene (Hetrick et al., 2012). Klinisk impliserte oppsummeringen en nøye avveining av risiko ved depresjon i seg selv opp mot mulige bivirkninger. Hvis SSRI etter en totalvurdering ble funnet indisert, var fluoxetin førstevalg.

Tidligere funn er med andre ord ikke entydige, og formålet med denne litteraturstudien var å gjennomføre en avgrenset litteraturgjennomgang for å undersøke i hvilken grad nyere studier gir grunnlag for å konkludere med at bruk av SSRI gir økt risiko for selvmordsrelatert atferd hos barn og unge.



Tidligere funn er med andre ord ikke entydige, og formålet med denne litteraturstudien var å gjennomføre en avgrenset litteraturgjennomgang for å undersøke i hvilken grad nyere studier gir grunnlag for å konkludere med at bruk av SSRI gir økt risiko for selvmordsrelatert atferd hos barn og unge.

#### Metode

Litteraturen som presenteres er valgt ut på bakgrunn av en kombinasjon av systematisk og selekterte søk i PubMed. For at en artikkel skulle inkluderes måtte den 1) være engelskspråklig, 2) primært omhandle barn og unge med depresjon, 3) ta for seg effekten av SSRI og 4) ta for seg selvmord og suicidalitet i tittel eller abstrakt. Enkeltstudier fra de siste fem årene ble inkludert, for reviews og metaanalyser ble inklusjonsperioden utvidet til 15 år. Eksklusjonskriterium var beskrivelse av bivirkninger av SSRI i form av overdose, og ikke bivirkninger når medikamentet ble tatt i normal dose.

#### Resultater

22 artikler er inkludert i litteraturgjennomgangen. Se tabell 1 for oversikt over studier og hovedfunn.

#### Randomiserte, kontrollerte studier (RCT-er)

I en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie fra 2019 undersøkte Davey et al. (2019) om kombinert behandling med kognitiv atferdsterapi (cognitive behavioral therapy, CBT) og fluoxetin (n = 76) var mer effektiv enn CBT og placebo (n = 77) hos ungdom (15–25 år) med alvorlig depresjon (major depressive disorder, MDD). De inkluderte pasientene i gruppen med CBT pluss fluoxetin hadde en gjennomsnittlig score på Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) på 32,3 (SD 5,6) ved baseline, mens tilsvarende i placebogruppen var 33,6 (SD 5,1).

Det var betydelig komorbiditet med angst i begge gruppene. Selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvskadning ikke relatert til selvmordstanker ble målt ved bruk av Columbia Suicide Severity Rating Scale (CSSRS). Etter tolv ukers behandling var det totalt fem selvmordsforsøk i gruppen med CBT pluss placebo, og ett i CBT pluss fluoxetin. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom de to ulike gruppene på andre CSSRS-mål. Depresjonssymptomer ble redusert i begge gruppene uten signifikante forskjeller. Forfatterens konklusjon er at de ikke fant bevis for at CBT i kombinasjonen med fluoxetin reduserte depressive symptomer ytterligere utover behandling med CBT alene hos ungdommer med moderat til alvorlig depresjon.

Dette er i tråd med resultatene fra studien av Durgam et al. fra 2018, der formålet var å undersøke behandling med vilazodon (et SSRI-preparat som i tillegg er en 5HT<sub>1A</sub>-agonist, og som ikke er registrert i Norge) hos unge pasienter (12–17 år) med alvorlig depresjon (MDD). Pasientene ble randomisert i tre grupper for behandling med placebo (n = 174), vilazodon 15 mg/dag (n = 175) og vilazodon 30 mg/dag (n = 180). Også her ble måling av suicidal atferd med CSSRS benyttet. Etter åtte ukers behandling var det ingen gjennomførte selvmord, og forekomsten av selvmordstanker (placebo; 33,3%, vilazodon 15 mg/dag; 36,0%, vilazodon 30 mg/dag; 31,3%) og selvmordsadferd (placebo; 1,8%, vilazodon 15 mg/dag og 30 mg/dag; 1,1%) var ikke signifikant forskjellig mellom de tre behandlingsgruppene, selv om uspesifikke aktive selvmordstanker var mer frekvent hos de som fikk vilazodon 15 mg/dag. Det ble heller ikke funnet noen forskjell i behandlingseffekt mellom de tre gruppene.

#### Observasjonsstudier

Christiansen et al. (2016) undersøkte om SSRI kunne føre til økt risiko for selvmordsforsøk blant unge mennesker. Totalt 392 548 individer (født mellom 1983 og 1989) ble fulgt opp, fra de fylte 7 år frem til eventuelt selvmordsforsøk eller 31. desember 2011. Totalt 45 902 (11,7%) innløste minst én resept på SSRI i løpet av denne perioden. Resultatene viser en signifikant assosiasjon mellom innløsning av resept på SSRI og påfølgende selvmordsforsøk, og risikoen for selvmordsforsøk var høyest i de tre første månedene etter innløsning av den første resepten sammenlignet

med referansegruppen. De fant også høyere risiko for pasienter med lavere grad av indikasjon for bruk av SSRI (basert på propensity score). Dette var ikke en kontrollert studie, og det er en klar risiko for at skåringen som ble benyttet, ikke fanget opp mulige konfunderende faktorer. Resultatene gir derfor ikke et godt nok grunnlag til å konkludere med at risikoen for selvmordsforsøk er høy på grunn av SSRI i seg selv.

### Studier med fokus på aktivering og genuttrykk

«Aktivering» er ikke klart definert, men beskrives som en gruppe symptomer som representerer en overaktivering («hyperarousal»), karakterisert av blant annet impulsivitet, rastløshet, irritabilitet, hyperaktivitet og søvnløshet (Luft et al., 2018). Aktivering kan føre til økt risiko for avbrutt behandling, og kan også være assosiert med selvmordsrelatert atferd.

Luft et al. (2018) beskriver antidepressiva-indusert aktivering blant barn og ungdom, og undersøker en mulig sammenheng mellom aktivering og selvmordsatferd. I studien kommer flere ulike risikofaktorer for aktivering frem: 1) Aktiveringssymptomer er vanligere hos yngre medikamentbrukere enn hos eldre brukere, 2) Høyere plasmakonsentrasjoner og/eller rask økning av SSRI i plasmakonsentrasjonen kan representere en risikofaktor for aktiveringsrelaterte bivirkninger, 3) Mange av SSRI-typene som brukes i behandling av barn og ungdom med alvorlig depresjon (MDD) metaboliseres av cytokromer. Det er en signifikant variabilitet og ulike polymorfismer mellom individer når det gjelder disse cytokromene, og dette er sannsynligvis assosiert med ulik utskillelse av medikament. Enkelte polymorfismer kan føre til redusert metabolisme og lavere grad av utskillelse, noe som igjen kan utløse aktiveringssymptomer, 4) Serotonin transporter promotoren (SLC6A4 eller 5-HT) eksisterer i lange eller korte varianter, noe som resulterer i individuelle genotyper: homozygot kort (short), heterozygot (sl), eller homozygot lang (ll). Det korte allelet kan være assosiert med en forøket risiko for depressive lidelser og angstlidelser, og i noen tilfeller er det assosiert med å ha en dårligere respons på SSRI. I denne studien konkluderer Luft og kolleger med at sammenhengen mellom aktivering og selvmordsatferd er uklar, men at det er mulig å forebygge aktivering, og dermed også kanskje selvmordsadferd blant barn og ungdom som bruker SSRI.

En studie over åtte uker av Amitai et al. (2016) hadde som formål å undersøke assosiasjonen mellom polymorfismer i gener relatert til det serotonerge systemet og bivirkninger av SSRI-preparatet citalopram blant barn og unge i alderen 7–19 år med alvorlig depresjon (MDD) (N = 87). Studien tok for seg ulike varianter av tre spesifikke gener. Pasienter med genotypen 5-HTR<sub>1D</sub>β CC hadde signifikant høyere rate av aktiveringssymptomer (71,4%) sammenlignet med de med CG (33,3%) eller GG (18,1%). Forfatterne mener at det er indikasjoner på at agitasjon kan være en mellomliggende fenotype for selvmordsatferd.

En reviewartikkel av Cousins og Goodyer fra 2015 hadde som formål å undersøke holdepunkter for at SSRI-preparatenes komplekse effekter påvirker hjernens utvikling hos ungdom. Funn i dyreforsøk kan gi grunn til bekymring når det gjelder paradoksale effekter særlig på regulering av neurobeskyttende faktorer hos unge rotter, men dette er ikke bekreftet i kliniske studier på barn og unge. Studien konkluderer med at det ikke er klare holdepunkter for at «ungdomshjernen» har en økt sårbarhet for paradoksale og/eller varige endringer ved bruk av SSRI, eller utviklingsmessig økt risiko for bivirkninger ved bruk av SSRI.

### Metaanalyser og reviews

Sharma et al. (2016) rapporterte en odds ratio på 2,39 (1,42–4,33) for selvmordsrelaterte hendelser blant barn og ungdom (< 18 år) som brukte SSRI i forhold til dem som ikke brukte SSRI. Denne metaanalysen inkluderte 70 ulike studier med 18 526 pasienter totalt. Forfatterne konkluderer med at bruk av antidepressiva blant barn og ungdom bør minimaliseres, fordi risikoen er høyere enn den kliniske effekten forsvarer. Det understrekes samtidig at ulik utforming og diskrepans i rapportering kan ha medført betydelig underrapportering av alvorlige bivirkninger. En Cochrane-analyse fra 2012, som inkluderte 19 RCT-er, omhandlet bruk av nyere antidepressiva blant barn og ungdom (6–18 år) (Hetrick et al., 2012). Sytten av de inkluderte RCT-ene tok for seg selvmordsrelaterte utfall, men pasienter med høy selvmordsfare og høy grad av komorbiditet ved baseline var vanligvis blitt ekskludert fra deltakelse i studiene. Det ble funnet en relativ risiko for selvmordsrelaterte hendelser for de ungdommene som fikk antidepressiva



på 1,58 (1,02–2,45), sammenlignet med de som fikk placebo. Man fant en sannsynlig signifikant samlet effekt på depressive symptomer, men konkluderte samtidig med at samtlige studier har betydelige metodologiske svakheter og at resultatene derfor må tolkes med forsiktighet. En metaanalyse undersøkte selvmordsrelaterte bivirkninger i 22 placebo-kontrollerte pediatrike RCT-er, og estimerte insidens ratio for alvorlige selvmordsforsøk til å være 1,89 (1,18–3,04) for gruppen som fikk antidepressiva, sammenlignet med placebo (Mosholder & Willy, 2006). En annen metaanalyse konkluderte med at bruken av SSRI var assosiert med en beskjeden økt risiko for suicidalitet blant barn og ungdom (Hammad et al., 2006). De estimerte en risiko ratio for SSRI på 1,66 (1,02–2,68) sammenlignet med placebo.

En metaanalyse av Stone et al. (2009) konkluderte med at sammenhengen mellom risiko for suicidalitet og antidepressiva var sterkt aldersavhengig, med økt risiko kun blant individer under 25 år. Umetsu et al. (2015) støtter denne teorien, da de fant at bruk av SSRI er assosiert med en økt risiko for selvmords- og selvskadingshendelser blant pasienter under 18 år. Funnene ble gjort ved å analysere data fra USFDA Adverse Event Reporting Data.

En metaanalyse fra 2020 sammenlignet og rangerte intervensjoner ved akutt behandling av depressive lidelser hos barn og ungdom fra 71 ulike studier (Zhou et al., 2020). Det ble funnet en signifikant økt risiko for selvmordstanker ved bruk av venlafaxin (et SNRI) hos barn og unge, mens det ikke ble funnet noen sig-

nifikant sammenheng mellom bruk av antidepressiva og selvmordsforsøk eller selvpåført skade. Høy grad av heterogenitet vanskeliggjorde sammenligning av de ulike intervensjonene, og forfatterne påpeker at suicidalitet kan ha vært bedre rapportert i venlafaxin-studiene. En annen metaanalyse fra 2020 vurderte effekten og toleransen for antidepressiva i akuttbehandling av barn og ungdom med en rekke forskjellige psykiatriske lidelser, blant annet alvorlig depresjon (MDD) (Boaden et al., 2020). Her ble suicidalitet målt som selvmordstanker, suicidal atferd (inkludert selvmordsforsøk) og fullførte selvmord. Også i denne metaanalysen var venlafaxin assosiert med økt risiko for selvmordsatferd og selvmordstanker for barn og ungdom med MDD, sammenlignet både med placebo og andre aktive antidepressiva.

En litteraturstudie fra 2014 oppsummerer totalt elleve metaanalyser publisert etter «Black Box warning» fra 2004 (Gordon & Melvin, 2014). Alle metaanalysene oppga en økt risiko for suicidale tanker og handlinger sammenlignet med placebo i den tidlige fasen av behandling med SSRI hos barn og ungdom. Ingen av de inkluderte metaanalysene rapporterte om selvmord. Gordon og Melvin kommenterer at en av metaanalysene viste en økning i selvmordsrisiko når det ble foretatt et mer liberalt fiksert estimat, men ikke når estimatet var mer konservativt og randomisert. For de metaanalysene som tok for seg ulike typer SSRI, var risikorasjonen konsekvent lavest for fluoksetin, mens SNRI-preparatet venlafaxin var høyest assosiert med suicidale tanker og hendelser. De kommenterer også



## En metaanalyse av Stone et al. (2009) konkluderte med at sammenhengen mellom risiko for suicidalitet og antidepressiva var sterkt aldersavhengig, med økt risiko kun blant individer under 25 år.

at det ser ut til at barn har en høyere risiko for suicidalitet enn ungdom, noe som stemmer overens med funnene fra Stone et al. (2009) og Umetsu et al. (2015). I tillegg til metaanalysene oppsummerte Gordon og Melvin også 17 farmakoepidemiologiske studier og seks toksikologiske studier; fem observasjonsstudier rapporterte om en gradient av selvmordsrisiko; den høyeste risikoen ble funnet i måneden før oppstart av behandling med antidepressiva og den nest høyeste risikoen ble funnet i ukene og månedene etter oppstart med behandling. I de resterende observasjonsstudiene var det varierende funn angående selvmordsforsøk; noen fant økt risiko for selvmordsforsøk og selvmord, mens andre ikke fant noen sammenheng. En observasjonsstudie fra 2009 fant at eksponering for SSRI doblet risiko for selvmord eller selvmordsforsøk hos barn og ungdom sammenlignet med de som ikke ble eksponert for antidepressiva (OR 1,92), mens for voksne ble risikoen redusert.

### Diskusjon

Ingen av de inkluderte enkeltstudiene fra de siste fem årene konkluderte med signifikante forskjeller mellom SSRI og placebo med hensyn til suicidal atferd. Dette er i tråd med The Adolescent Depression and Psychotherapy Trial (ADAPT) fra Storbritannia fra 2008, men her ble SSRI og CBT sammenlignet med bare SSRI, og ikke med placebo slik som de inkluderte enkeltstudiene. Begge grupper fikk også vanlig klinisk behandling. Et viktig aspekt med denne studien er at den inkluderte suicidale pasienter. Selvrappert suicidalitet ble redusert ved bruk av SSRI, og det ble ikke funnet ytterligere effekt på reduksjon av suicidalitet ved tillegg av CBT (Cousins & Goodyer, 2015; Goodyer et al., 2008; Hussain et al., 2018).

En litt annen konklusjon ble rapportert fra The

Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) fra 2007, den så langt største RCT-en av fluoxetin som ikke er finansiert av et legemiddelfirma (Högberg et al., 2015; Hussain et al., 2018; March et al., 2007). I alt 429 ungdommer med depresjon ble randomisert til fire forskjellige grupper: fluoxetin alene, CBT alene, CBT kombinert med fluoxetin eller bare placebo. Den randomisert kontrollerte behandlingen varte i tolv uker, med en åpen oppfølging til uke 36. Flere i placebogrupper byttet til aktiv behandling i den åpne oppfølgingsperioden. Selvmordstanker og -atferd ble redusert i alle de ulike behandlingsgruppene, men minst i fluoxetingruppen; etter tolv uker var denne reduksjonen signifikant større i den kombinerte behandlingsgruppen enn i de andre gruppene. Konklusjonen viser altså en beskyttende effekt av CBT i forhold til suicidalitet, når gruppene med CBT sammenlignes med medikamentet alene (Högberg et al., 2015; Hussain et al., 2018; March et al., 2007).

I en senere artikkel fra 2015 av Högberg et al. hevdes imidlertid at risikoen for selvmordstanker og -forsøk i fluoxetingruppen i TADS-studien er høyere enn det så ut til: 14% (n = 16) i fluoxetingruppen og 10% (n = 12) i placebogrupper (ikke signifikant). Högberg et al. beskriver at i ni av de tolv tilfellene av selvmordsrelaterte hendelser i placebogrupper, brukte pasientene faktisk fluoxetin, og dermed gjenstod bare tre individer i placebogrupper. Konklusjonen er dermed at forskjellen mellom placebogrupper (2,7%) og fluoxetingruppen (11%) i løpet av de tolv ukene med behandling er signifikant. I tillegg ble alle hendelser beskrevet som selvmordstanker og -atferd i oppfølgingsperioden (12–36 uker), registrert hos pasienter som ble behandlet med fluoxetin.

I en kommentar til TADS-studien advarer på den annen side Isacsson (2014) mot selektiv fortolkning av resultatene, og viser til at man ved hjelp av toksikologiske metoder fant at økning i selvmord mellom 1992–2003 og 2004–2010 skjedde hos unge som ikke fikk antidepressiv behandling. Forfatteren mener derfor at økning i antall selvmord blant unge mennesker ikke kan skyldes at antidepressiva øker risikoen for selvmord, ettersom flesteparten av selvmordene skjedde blant unge mennesker som verken hadde fått foreskrevet eller tatt antidepressiva. En nyere australsk kartleggingsstudie har derimot vist at økning i forskrivning av SSRI til barn og unge med depressive





## Ingen av de inkluderte enkeltstudiene fra de siste fem årene konkluderte med signifikante forskjeller mellom SSRI og placebo med hensyn til suicidalitet.

lidelser er korrelert med samtidig økning av suicidaliteten i den samme befolkningen, og argumenterer for at «Black Box warning» fra 2004 har vist seg å fortsatt være gyldig (Whitely et al., 2020). Funnene er viktige å ta med i betraktningen, men gitt svingninger i både selvmordsrater og endret forskrivning av SSRI over tid, er det vanskelig å konkludere om årsakssammenheng på bakgrunn av disse korrelasjonsstudiene. I en oppsummeringsartikkel fra 2020 argumenterer også Spielmans og hans medarbeidere for at «Black Box warning» fortsatt gjelder, og konkluderer etter en gjennomgang av flere studier med ulik design med at en avvisning av sammenhengen og suicidalitet er basert på svak evidens (Spielmans et al., 2020)

Aktivering kan være en sentral faktor knyttet til behandlingsrelatert suicidalitet. Agitasjon og fiendtlighet kan karakteriseres som aktiveringssymptomer, og pasienter som opplever agitasjon og fiendtlighet kan ha to til tre ganger større sannsynlighet for selvmordstanker og selvmordsatferd enn pasienter i den samme aldersgruppen som ikke opplever agitasjon og fiendtlighet (Luft et al., 2018; Umetsu et al., 2015). TADS-studien fra 2007 støtter likevel ikke en sammenheng mellom suicidalitet og aktiveringssymptomer, spesifikt insomnia, irritabilitet og mani (Luft et al., 2018; March et al., 2007).

Genetiske faktorer kan ha betydning for effekten av SSRI, noe som igjen kan påvirke risiko for suicidalitet (Amitai et al., 2016). Denne antakelsen støttes også av en eldre studie av Kronenberg et al. (2007) som tok for seg polymorfismer i et område av serotonin transporterogenet (5-HTTLPR), og effekt og bivirkninger av citalopram blant barn og unge med alvorlig depresjon (MDD) og angstlidelser. Pasientene

ble genotypet med hensyn til korte (s) kontra lange (l) former av 5-HTTLPR polymorfismer av SERT. Pasienter med ss genotypen scorete konsekvent høyere på suicidalitet sammenlignet med sl og ll gruppene ( $p = 0.04$ ). Den korte allel haplotypen til HTTLPR er korrelert med større grad av impulsivitet, fiendtlighet, sinne og en dårligere terapeutisk respons på SSRI-preparater (Bortolato et al., 2013). Resultatene fra studiene av Kronenberg et al. og Bortolato et al. er i overensstemmelse med teorien om risikofaktorer for aktivering i analysen av Luft og kollegaer.

### Metodiske hensyn

I studien av Durgam et al. (2018) samt studien av Davey et al. (2019) er inklusjons- og eksklusjonskriteriene nøye beskrevet. I den førstnevnte studien ble det nevnt at pasienter ble ekskludert dersom signifikant selvmordsrisiko var til stede. I studien av Davey med kollegaer var dette ikke et eksklusjonskriterium. Felles for studiene er at de inkluderte bare pasienter med moderat til alvorlig depresjon, og ekskluderte andre komorbide lidelser. Dette viser hvor forskjellig pasientgruppen i studiene kan bli, basert på inklusjons- og eksklusjonskriterier. *Intern validitet* er etter alt å dømme høy, men den *eksterne validiteten* kan likevel være lav fordi en vanlig pasientpopulasjon er mer sammensatt. Dersom eksklusjonskriteriene er slik som i studien av Durgam et al. kan effektene av antidepressiva på suicidalitet blant personer med allerede eksisterende suicidale tanker underrapporteres, eller forbli ukjent (Hussain et al., 2018).

Selv om selvmord er en av hovedårsakene til død i yngre aldersgrupper, er det en sjelden hendelse, også blant unge. Det kan derfor være vanskelig å estimere endring i selvmordsrisiko. Observasjonsstudier gir økt antall og dermed økt statistisk styrke, og resultatene er ofte basert på en sammensatt pasientgruppe slik den fremstår i klinisk praksis. Dette gir høyere ekstern validitet, men man har ingen mulighet til å kontrollere for bias knyttet til seleksjon. I studien av Christiansen et al. (2016) ble det funnet en signifikant assosiasjon mellom innløsning av minst én resept på SSRI og påfølgende selvmordsforsøk i de tre første månedene. SSRI-brukere vil nok mest sannsynlig allerede ha en forhøyet risiko for selvmord, da de er diagnostisert med en psykisk lidelse, som alvorlig depresjon. Det er derfor ikke mulig å si om risiko for selvmordsforsøk

kene oppstår som en virkning av medikamentet, eller som et symptom på depresjonen.

Antallet inkluderte personer og studienes varighet er to andre begrensende faktorer. Flere av RCT-ene har få deltakere, noe som kan gi lav styrke for beregning av effekt og risiko. En kort varighet kan også være problematisk, da det tar minimum fire uker før eventuell effekt av antidepressiva inntreffer. Observasjon av bivirkninger bør derfor ideelt sett opprettholdes mye lenger. TADS-studien fant behandlingsrelaterte selvmordshendelser opp til åtte måneder etter påbegynt behandling (Högberg et al., 2015). Problemet med lavt antall inkluderte vil til en viss grad kunne løses ved metaanalyser, men varigheten på de inkluderte studiene er fortsatt en begrensende faktor. Det varierer også hvordan suicidalitet defineres og måles. Behandlingsrelatert suicidalitet er ofte ikke studienes primærutfall, men rapporteres som en «uheldig hendelse» eller bivirkning. I tillegg er klassifisering av selvmordsatferd vanligvis ikke systematisk. Flere studier tar dessuten for seg ulike typer SSRI, med ulike farmakokinetisk profil. De overnevnte faktorene kan gjøre det vanskelig å sammenligne studiene, og de påvirker generaliserbarheten.

En annen svakhet ved flere av studiene er at data om suicidalitet ved behandlingsstart er usikre, noe som gjør det vanskelig å vurdere symptomer knyttet til depresjonen i seg selv eller til oppstart av SSRI. I flere av studiene er det også uklart om ungdommene tok SSRI som forskrevet eller ikke.

Denne artikkelen er basert på et litteratursøk avgrenset til PubMed-indekserte artikler fra de siste fem årene, og metoden kan ikke sidestilles med en systematisk litteraturgjennomgang. Det er derfor risiko for at relevante studier ikke har blitt inkludert, og for at studier med betydning for konklusjon har blitt oversett. Videre er konklusjonen basert på en subjektiv fortolkning av de inkluderte studiene, noe som gir en risiko for at viktige momenter er oversett, misforstått eller feiltolket.

### Konklusjon

Ingen av de inkluderte enkeltstudiene fra de siste fem årene konkluderte med signifikante forskjeller mellom SSRI og placebo med hensyn til suicidalitet. De fleste metaanalysene konkluderer imidlertid med at behandling av barn og unge med SSRI sannsynligvis gir

høyere risiko for selvmordsrelatert atferd (men ikke gjennomført selvmord) enn placebo, selv om metodesvakheter ved de inkluderte studiene understrekes. Risikoen er sannsynligvis høyest blant de yngste. De foreliggende studiene har metodologiske svakheter og ulikheter som gjør det vanskelig å generalisere, og det er også vanskelig å vurdere om suicidalitet skyldes depresjonen i seg selv eller er relatert til behandling med SSRI. Bruken av SSRI-preparater blant barn og unge ser ut til å være økende, og mer forskning på virkningsmekanismer og effekt av antidepressiva blant barn og unge framheves som særlig nødvendig. Behandlingseffekten av SSRI ser i tillegg ut til å være mindre blant barn og unge, noe som understreker at bivirkninger hos unge pasienter bør vektlegges.



**HANNAH FAGERHEIM LEINES**  
er medisinstudent ved UiT  
Norges arktiske universitet.



**ANNE HØYE**  
er førsteamanuensis i psykiatri på Institutt  
for klinisk medisin ved UiT Norges arktiske  
universitet og overlege på Psykisk helse-  
og rusklinikken i UNN HF.

## REFERANSER

- Amitai, M., Kronenberg, S., Carmel, M., Michaelovsky, E., Frisch, A., Brent, D., Apter, A., Chen, A., Weizman, A., & Fenning, S.** (2016). Pharmacogenetics of citalopram-related side effects in children with depression and/or anxiety disorders. *J Neural Transm*, 123(11), 1347-1354. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1585-7>.
- Andreassen, O. A., Malt, U. F., Malt, E. A., & Melle, I.** (2020). *Lærebok i psykiatri* (1. utgave, 1. opplag). Oslo: Gyldendal. ISBN 978-82-05-52662-4.
- APA Dictionary of Psychology.** (2020). suicidality. Hentet fra <https://dictionary.apa.org/suicidality>.
- Boaden, K., Tomlinson, A., Cortese, S., & Cipriani, A.** (2020). Antidepressants in Children and Adolescents: Meta-Review of Efficacy, Tolerability and Suicidality in Acute Treatment. *Front Psychiatry*, 11, 717. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00717>.
- Bortolato, M., Pivac, N., Seler, D. M., Perkovic, M. N., Pessia, M., & Di Giovanni, G.** (2013). The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience*, 236, 160-185. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.015>.
- Caron, M. G., & Gether, U.** (2016). Structural biology: Antidepressants at work. *Nature*, 532(7599), 320-321. <https://doi.org/10.1038/nature17883>.
- Christiansen, E., Agerbo, E., Bilenberg, N., & Stenager, E.** (2016). SSRIs and risk of suicide attempts in young people – A Danish observational register-based historical cohort study, using propensity score. *Nord J Psychiatry*, 70(3), 167-175. <https://doi.org/10.3109/08039488.2015.1065291>.
- Cousins, L., & Goodyer, I. M.** (2015). Antidepressants and the adolescent brain. *J Psychopharmacol*, 29(5), 545-555. <https://doi.org/10.1177/0269881115573542>.
- Davey, C. G., Chanen, A. M., Hetrick, S. E., Cotton, S. M., Ratheesh, A., Amminger, G. P., (...) Berk, M.** (2019). The addition of fluoxetine to cognitive behavioural therapy for youth depression (YoDA-C): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trial. *Lancet Psychiatry*, 6(9), 735-744. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30215-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30215-9).
- Durgam, S., Chen, C., Migliore, R., Prakash, C., Edwards, J., & Findling, R. L.** (2018). A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Vilazodone in Adolescents with Major Depressive Disorder. *Pediatr Drugs*, 20(4), 353-363. <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0290-4>.
- Furu, K., Hjellevik, V., Hartz, I., Karlstad, Ø., Skurtveit, S., Blix, H. S., (...) Selmer, R.** (2018). *Legemiddelbruk hos barn og unge i Norge 2008–2017*. Oslo: Folkehelseinstituttet, Område for Psykisk og fysisk helse, 2-49. [https://www.fhi.no/contentassets/7324b171f61840e5ace-8590ba23a3c6e/legemiddelbruk-barn-og-unge\\_publicert.pdf](https://www.fhi.no/contentassets/7324b171f61840e5ace-8590ba23a3c6e/legemiddelbruk-barn-og-unge_publicert.pdf).
- Goodyer, I. M., Dubicka, B., Wilkinson, P., Kelvin, R., Roberts, C., Byford, S., (...) Harrington, R.** (2008). A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors. The ADAPT trial. *Health Technol Assess*, 12(14), iii-iv, ix-60. <https://doi.org/10.3310/hta12140>.
- Gordon, M. S., & Melvin, G. A.** (2014). Do antidepressants make children and adolescents suicidal? *J Paediatr Child Health*, 50(11), 847-854. <https://doi.org/10.1111/jpc.12655>.
- Grøholt, B., & Sund, A. M.** (2019, 21. mars). Depressive lidelser. *Den Norske Legeforening*. Hentet fra <https://www.legeforening.no/foreningsledd/fagmed/norsk-barne-og-ungdomspsykiatrisk-forening/veiledere/veileder-i-bup/del-2-tilstandsbilder-kapitlene-er-oppsatt-etter-inndeling-i-icd-10/depressive-lidelser/>.
- Hammad, T. A., Laughren, T., & Racoosin, J.** (2006). Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 63(3), 332-339. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.332>.
- Hartz, I., Skurtveit, S., Hjellevik, V., Furu, K., Nesvåg, R., & Handal, M.** (2016). Antidepressant drug use among adolescents during 2004–2013: a population-based register linkage study. *Acta Psychiatr Scand*, 134(5), 420-429. <https://doi.org/10.1111/acps.12633>.
- Hetrick, S. E., McKenzie, J. E., Cox, G. R., Simmons, M. B., & Merry, S. N.** (2012). Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, 1-130. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004851.pub3>.
- Hiemke, C., & Härtter, S.** (2000). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*, 85(1), 11-28. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(99\)00048-0](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(99)00048-0).
- Högberg, G., Antonuccio, D. O., & Healy, D.** (2015). Suicidal risk from TADS study was higher than it first appeared. *Int J Risk Saf Med*, 27(2), 85-91. <https://doi.org/10.3233/JRS-150645>.
- Hussain, H., Dubicka, B., & Wilkinson, P.** (2018). Recent developments in the treatment of major depressive disorder in children and adolescents. *Evid Based Ment Health*, 21(3), 101-106. <https://doi.org/10.1136/eb-2018-102937>.
- Isacsson, G.** (2014). [Drastic increase of suicide among young people not on serotonin uptake inhibitors]. *Läkartidningen*, 111(32-33), 1310-1311.
- Kronenberg, S., Apter, A., Brent, D., Schirman, S., Melhem, N., Pick, N., (...) Weizman, A.** (2007). Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and side effects in children with depression and/or anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 17(6), 741-750. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.0144>.
- Luft, M. J., Lamy, M., DelBello, M. P., McNamara, R. K., & Strawn, J. R.** (2018). Antidepressant-Induced Activation in Children and Adolescents: Risk, Recognition and Management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 48(2), 50-62. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2017.12.001>.
- March, J. S., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., Wells, K., Fairbank, J., (...) Severe, J.** (2007). The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry*, 64(10), 1132-1143. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1132>.
- Mosholder, A. D., & Willy, M.** (2006). Suicidal adverse events in pediatric randomized, controlled clinical trials of antidepressant drugs are associated with active drug treatment: a meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 16(1-2), 25-32. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.25>.
- National Institute for Health and Care Excellence.** (2019, 25. juni). Depression in children and young people: identification and management. Hentet fra <https://www.nice.org.uk/guidance/ng134/chapter/Recommendations#steps-4-and-5-managing-moderate-to-severe-depression>

Pompili, M., Serafini, G., Innamorati, M., Ambrosi, E., Giordano, G., Girardi, P., (...) Lester, D. (2010). Antidepressants and Suicide Risk: A Comprehensive Overview. *Pharmaceuticals (Basel)*, 3(9), 2861-2883. <https://doi.org/10.3390/ph3092861>.

Sharma, T., Guski, L. S., Freund, N., & Göttsche, P. C. (2016). Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*, 352, i65. <https://doi.org/10.1136/bmj.i65>.

Sinclair, L. I., Christmas, D. M., Hood, S. D., Potokar, J. P., Robertson, A., Isaac, A., (...) Davies, S. J. C. (2009). Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *Br J Psychiatry*, 194(6), 483-490. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048371>.

Skurtveit, S., Bramness, J. G., Hjellevik, V., Hartz, I., Nesvåg, R., Hauge, L. J., & Handal, M. (2018). Increase in diagnosis of depressive disorders contributes to the increase in antidepressant use in adolescents. *Acta Psychiatr Scand*, 137(5), 413-421. <https://doi.org/10.1111/acps.12877>.

Spielmann, G. I., Spence-Sing, T., & Parry, P. (2020). Duty to Warn: Antidepressant Black Box Suicidality Warning Is Empirically Justified. *Front Psychiatry*, 11, 18. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00018>.

Stone, M., Laughren, T., Jones, M. L., Levenson, M., Holland, P. C., Hughes, A., (...) Rochester, G. (2009). Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*, 339, b2880. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2880>.

Strawn, J. R., Mills, J. A., Sauley, B. A., & Welge, J. A. (2018). The Impact of Antidepressant Dose and Class on Treatment Response in Pediatric Anxiety Disorders: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 57(4), 235-244.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.015>.

Sund, A., Bjelland, I., Holgersen, H., Israel, P., & Plessen, K. (2012). Om depresjon hos barn og unge med vekt på biologiske modeller. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 49(1), 30-39.

Umetsu, R., Abe, J., Ueda, N., Kato, Y., Matsui, T., Nakayama, Y., (...) Nakamura, M. (2015). Association between Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy and Suicidality: Analysis of U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Data. *Biol Pharm Bull*, 38(11), 1689-1699. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00243>.

Whitely, M., Raven, M., & Jureidini, J. (2020). Antidepressant Prescribing and Suicide/Self-Harm by Young Australians: Regulatory Warnings, Contradictory Advice, and Long-Term Trends. *Front Psychiatry*, 11, 478. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00478>.

Zhou, X., Teng, T., Zhang, Y., Del Giovane, C., Furukawa, T. A., Weisz, J. R., (...) Xie, P. (2020). Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 7(7), 581-601. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30137-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1).

Forfattere	Studie-design	Målsetting	Hovedfunn oppsummert
Andrew D. Mosholder & Mary Willy (2006)	Oversikts-artikkel	Undersøke insidensen av selvmordstanker og selvmordsatferd med behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo hos barn/unge.	Medikamentell behandling med antidepressiva var assosiert med nesten dobbelt så høy frekvens av alvorlige suicidale hendelser som placebo.
Tarek A. Hammad et al. (2006)	Meta-analyse	Undersøke sammenhengen mellom antidepressiva og suicidalitet i pediatriske pasienter inkludert i randomiserte, placebokontrollerte studier.	En inkludert multisenterstudie var den eneste som viste en statistisk signifikant økt risiko, og konkluderte med at bruk av antidepressiva hos barn var assosiert med en beskjeden økt risiko for suicidalitet.
John S March et al. (2007)	RCT	Evaluere effektiviteten av fluoksetin hydroklorid terapi, kognitiv atferdsterapi (CBT) og kombinasjonen av disse hos ungdommer med MDD.	Selvmordstanker ble redusert ved behandling, men mindre med fluoksetinbehandling enn med kombinasjonsterapi eller CBT. Suicidale hendelser var vanligere hos pasienter som fikk fluoksetinbehandling enn kombinasjonsbehandling eller CBT alene.
Sefi Kronenberg et al. (2007)	Kohort-studie	Undersøke sammenhengen mellom ulike polymorfismer i serotonintransportergen og effektivitet og bivirkninger av citalopram hos barn/unge med MDD og/eller angstlidelser.	5-HTTLPR ss genotypen var assosiert med en dårligere klinisk respons med hensyn til depressive symptomer, samt færre rapporter om agitasjon.

Forfattere	Studie-design	Målsetting	Hovedfunn oppsummert
<b>I. M. Goodyer et al. (2008)</b>	RCT	Undersøke effekt av behandling med kun SSRI sammenlignet med aktiv klinisk behandling, behandling med SSRI pluss kognitiv atferdsterapi (CBT) hos ungdommer med depresjon.	Betydelig bedring av selvmordstanker og selvskading ved alle målepunkter i begge gruppene. Det var ingen signifikant økning i desinhibisjon, irritabilitet og vold sammenlignet med nivåer ved baseline.
<b>Marc Stone et al. (2009)</b>	Meta-analyse	Undersøke risikoen for selvmordsadferd i kliniske studier som tok for seg antidepressiv behandling hos voksne og unge under 25 år. De viktigste resultatmålene var selvmordsadferd (utført selvmord, selvmordsforsøk eller forberedende handlinger) og selvmordstanker.	For deltakere med ikke-psykiatrisk indikasjon var suicidal adferd og selvmordstanker ekstremt sjelden. For de med psykiatriske indikasjoner var risiko assosiert med alder; med økt risiko for suicidal adferd eller selvmordstanker og bare selvmordsadferd kun blant de under 25 år.
<b>Sarah Hetrick et al. (2012)</b>	Oversikts-artikkel	Estimere effekten og bivirkninger, inkludert selvmordsadferd og selvmordstanker, av nyere generasjon antidepressiva hos barn og unge, sammenlignet med placebo ved behandling av depressive lidelser hos barn og ungdom.	Det var tegn på økt risiko av selvmordsrelatert adferd for de som fikk antidepressiva sammenlignet med placebo.
<b>M. Bortolato et al. (2013)</b>	Oversikts-artikkel	Beskrive det serotonerge systemets rolle ved aggresjon og suicidalitet.	Beskriver 5-HT-innervasjonene i fremre hjerneområder, som er involvert i impulsiv-aggressiv oppførsel og suicidal adferd. Oversikt over prekliniske og kliniske funn relatert til voldelig og suicidal adferd som kan sees i lys av 5-HT-aktivitet.
<b>Michael S. Gordon &amp; Glenn A. Melvin (2014)</b>	Oversikts-artikkel	Gjennomgang av studier som undersøker sammenhengen mellom selvmord og bruk av antidepressiva hos barn og ungdom siden Black Box-advarselen i 2003.	Ingen av RCT'ene rapporterte selvmord, men alle metaanalysene rapporterte økt risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd sammenlignet med placebo i den tidlige behandlingsfasen med SSRI. Fem observasjonsstudier viste en risikogradient; høyest i måneden før oppstart av antidepressiva, nest høyest i måneden etter. De andre inkluderte studiene hadde varierende funn.
<b>Ryogo Umetsu et al. (2015)</b>	Kohortestudie	Undersøke sammenhengen mellom SSRI-behandling og suicidalitet på aldersstratifiserte data fra «Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database».	Analysene indikerte assosiasjoner mellom behandling med SSRI og suicidale- eller selvskadingshendelser. Begge assosiasjoner var sterkere i aldersgruppen < 18 år enn andre aldersgrupper.
<b>Lesley Cousins &amp; Ian M. Goodyer (2015)</b>	Oversikts-artikkel	Oppsummere kunnskap om hjernens utvikling hos ungdom, og hvordan utviklingsprosessen kan påvirkes av depresjon og SSRI.	Ingen klar indikasjon på at ungdomshjernen har økt utviklingsmessig risiko ved bruk av SSRI. Ikke entydige bevis som støtter bekymringer om selvmordsrelaterte bivirkninger. Det understrekes likevel at det p.t. ikke er tilstrekkelig grunnlag for å avvise alle slike bekymringer.
<b>Göran Högberg et al. (2015)</b>	Oversikts-artikkel	Utdyping og beskrivelse av forholdet mellom SSRI og fullført selvmord hos barn og unge i Sverige, med utgangspunkt i TADS-studien fra 2007 (se ovenfor).	TADS-studien undersøkte selvmordsrelaterte bivirkninger. Högberg et al. analyserte funnene og rapporteringen om selvmord knyttet til fluoxetin på nytt, og konkluderer med suicidalitet knyttet til fluoxetin er mer signifikant enn det ble framhevet i TADS-studien.

Forfattere	Studie-design	Målsetting	Hovedfunn oppsummert
<b>Maya Amitai et al. (2016)</b>	Kohortestudie	Undersøke assosiasjonen mellom polymorfismer i gener relatert til det serotonerge system og bivirkninger av citalopram blant barn og ungdom (7–18 år) med MDD.	Assosiasjonsanalyse mellom varianter i tre gener og bivirkninger av citalopram ble utført. 5-HTR1D $\beta$ polymorfisme er muligens involvert i citalopram-relatert agitasjon blant barn og ungdom behandlet for depresjon og/eller angst. Agitasjon kan være en mellomliggende fenotype for selvmordsatferd.
<b>Tarang Sharma et al. (2016)</b>	Systematisk oversikt/meta-analyse	Undersøke alvorlige bivirkninger forbundet med SSRI og SNRI. Hovedutfall var mortalitet og suicidalitet, sekundære utfall var aggressiv oppførsel og akatisi.	Forskjeller i mortalitet, suicidalitet og akatisi var ikke signifikant, men pasienter som brukte antidepressiva viste mer aggressiv oppførsel, og i høyere grad hos barn/unge enn hos voksne.
<b>E. Christensen et al. (2016)</b>	Observasjonsstudie	Undersøke sammenheng mellom resept på SSRI og risiko for selvmordsforsøk blant unge.	Signifikant assosiasjon mellom innløsning av minst én resept på SSRI og senere selvmordsforsøk. Risikoen for selvmordsforsøk var høyest de tre første månedene etter innløsning av resept.
<b>Suresh Durgam et al. (2018)</b>	RCT	Evaluerer effektivitet, sikkerhet og toleranse av vilazodon hos pasienter fra 12–17 år med MDD.	Effekten av vilazodon kunne ikke bli bekreftet i studien, men vilazodon var generelt trygt og bra tolerert. Selvmordstanker og -atferd var like mellom alle tre behandlingsgruppene.
<b>Marissa J. Luft et al. (2018)</b>	Oversiktsartikkel	Beskrive patofysiologi for antidepressiv-relatert aktivering, prediktorer for aktivering og klinisk behandling hos ungdom med depressive lidelser og angstlidelser.	Sammenhengen mellom SSRI-indusert aktivering, suicidalitet og selvmordstanker er uklar. Ulike risikofaktorer for aktivering diskuteres.
<b>Haseena Hussain et al. (2018)</b>	Oversiktsartikkel	Beskrive utviklingen innen behandling av depresjon hos barn og ungdom.	Studien gjennomgår ulike behandlingsintervensjoner, og deriblant potensielle skadelige virkninger fra behandling med antidepressiva.
<b>Christopher G. Davey et al. (2019)</b>	RCT	Undersøke om behandling med CBT og fluoxetin var mer effektiv enn behandling med CBT og placebo hos yngre pasienter med depressiv lidelse.	Ingen signifikant forskjell mellom gruppene i bedring av depresjon. Fem selvmordsforsøk i CBT pluss placebogruppen og ett selvmordsforsøk i CBT pluss fluoxetingroupen. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene for annen suicidal oppførsel.
<b>Xinyu Zhou et al. (2020)</b>	Meta-analyse	Sammenligne tilgjengelige behandlingsintervensjoner for akutt behandling av depressive lidelser hos barn og ungdom.	Signifikant økt risiko for selvmordstanker ved bruk av venlafaxin (et SNRI) hos barn og unge, men ingen signifikant sammenheng mellom bruk av antidepressiva og selvmordsforsøk eller selvpåført skade.
<b>Katharine Boaden et al. (2020)</b>	Meta-analyse (meta-review)	Vurdere effekt av antidepressiva for akutt behandling av ADHD, angstlidelse (AD), autistisk spektrumforstyrrelse (ASD), MDD, OCD og PTSD blant barn og ungdom.	For selvmordsatferd og selvmordstanker var venlafaxin (blant de med MDD) og paroksetin (blant de med AD) assosiert med en betydelig økt risiko, derimot var sertralin (blant de med AD) assosiert med en redusert risiko.