

Sammenhengen antidepressiva og selvmord

En litteraturstudie



Prosjektoppgave skrevet av:

Attiq Ahmad Sohail

Medisinstudent ved UIO, 11 Semester, H04. 2009

Innholdsfortegnelse

Abstract.....	3
Forord.....	4
Innledning depresjon.....	5
Innledning selvmord.....	7
Innledning antidepressiva.....	8
Formål.....	11
Metoder.....	11
Resultater.....	12
Diskusjon/konklusjon.....	17
Referanser.....	21
Vedlegg.....	26

Abstract

There are two kinds of antidepressants the old TCA and the new SSRI. Both have side effects, but the SSRI has less. One grave side effect with antidepressants is the risk of suicide. 5, 3 % of men and 9, 3 % of woman had one receipt on antidepressant in 2004 in the age group 0-69 years.

The aim of this article is to find the relation between antidepressants use and suicide rates. Does antidepressants like SSRI and TCA trigger suicide? Is it any difference between SSRI and TCA on suicide. Which patient groups are at risk?

METHOD: I searched in Pubmed with following keywords: Antidepressants and suicide, and SSRI and suicide. I also searched in Medline and Google with the same keywords antidepressants and suicide.

Results: It is a higher suicide risk for younger patients under 25 years on SSRI compared with placebo. The risk for suicide is not higher for patients above 25 years according to most of the articles that I have used. Most studies show the same risk for suicide risk with SSRI and TCA.

Conclusion: It is a risk of suicide with SSRI compared to placebo for patients under 25 years. Carefulness is therefore important with these patients. If they have a serious depression they should be hospitalized with SSRI. The risk for suicide is high in the first weeks after starting an antidepressant. In this time the patients should be seen often from psychiatrist and general practice doctors.

Sammenhengen antidepressiva og suicidalitet

Forord

Problemstillingen min var å se om antidepressiva, med hovedvekt på SSRI øker faren for selvmord. Dessuten så jeg på forskjellen mellom ulike antidepressiva i forhold til selvmord. Grunnen til at jeg velger det som tema er interessen min for psykiatri og viktigheten av problemstillingen. Det er ytterst vesentlig og finne mer ut av denne sammenhengen, da antidepressiva bruk er svært vanlig i allmennpraksis. Vi trenger mer opplysning om faren ved bruk av antidepressiva særlig hvis det kan føre til fatale konsekvenser som selvsykdom, selvmordsforsøk og komplette selvmord. Om utfallet er så alvorlig bør man være ytterst forsiktig med å foreskrive dem. Hvilke pasienter må man være mer påpasselig med? Det interessante med denne problemstillingen er vurderingen av når man skal foreskrive antidepressiva og når man skal være tilbakeholden. Hvilken antidepressiva bør brukes av TCA og SSRI til suicidale pasienter er også en interessant problemstilling. En av hovedgrunnene for at SSRI ble foretrukket overfor TCA var deres reduserte fare for suicid. SSRI er ikke toksiske i overdose i motsetning til TCA, men har likevel suicidalitet som en kjent bivirkning. Alvorlig deprimerte kan begå selvmord og bør beskyttes med antidepressiva mens for noen kan det bli enklere å begå selvmord da tiltaksløsheten forsvinner. Imidlertid vil effekten av alle antidepressiva fremtre etter noen dager og i mellomtiden er pasienten utsatt for selvmord. Derfor er det en vanskelig situasjon. Norske og amerikanske undersøkelser anslår ett-års prevalensen av ikke-bipolare depressive lidelser å ligge i området 7-10 %. Livstidsprevalensen er anslått til 17-18 %. Depresjoner er hyppig i allmennpraksis. 20 % av pasientene som får somatisk medisinsk hjelp, lider av depresjoner. Det er en økning i depresjoner i vår tid. Særlig lettere depresjoner. (1)

Selvmord har flere definisjoner blant annet denne: "En bevisst og villet handling individet har gjort for å skade seg selv og hvor skaden førte til døden". En annen definisjon på selvmord fra WHO "Selvmord er en handling med dødelig utgang som avdøde, med viten og forventning om et dødelig utfall, selv hadde foranstaltet og gjennomført med det formål å fremkalle de av den avdøde ønskede forandringer. WHO sin definisjon på selvmordsforsøk: Er en handling uten dødelig utgang, hvor en person med vilje inntar en overdose medisin eller lignende, eller utviser annen ikke vanemessig atferd som vil være skadeforvoldende hvis andre ikke griper inn, og der hensikten har vært å fremme vedkommendes ønskede forandringer via

handlingens forventede fysiske konsekvenser. (2)

Gjennomsnittlig antall selvmord per år fra perioden 2001-2005 har for alle aldre vært 373 for menn og 148 for kvinner. Tallene har vært stabile for alle aldre i denne perioden. (3)

Jeg begynner oppgaven min med generelle fakta om depresjon, selvmord og antidepressiva.

Innledning

Depresjon

Depresjon er en tilstand med hovedsymptomene redusert stemningsleie, nedsatt lyst og interesse for omgivelsene og økt trettbarhet. En enkel depressiv episode må ha vart i minst 2 uker. Se vedlegg med diagnosekriterier for depressiv enkeltepisode.

Andre symptomer er skyldfølelse eller dårlig samvittighet, mindreverdighetstanker, selvmordstanker, konsentrasjonsvansker, psykomotoriske forstyrrelser som rastløshet og uro, søvnforstyrrelser, nedsatt appetitt og vekttap. (1)

En depresjon kan også vise seg som legemlige symptomer. Slik kan en diagnose innenfor gruppen stemningslidelser forsinkes og ofte ikke stilles før etter lang tid. Symptomer som parestesier, tåkedis for øynene, brennende tunge, en følelse av nummenhet, spesielt unilateralt og fordøyelsesplager kan gi mistanke om en depressiv episode. Depressive episoder kan også skjule seg bak spiseforstyrrelser og vekttap. Smerter i hele kroppen og spesielt i arm og benmuskulatur er meget hyppig ved depressive episoder. (1)

Årsaken til depresjon: Tvillingstudier har påvist en genetisk disposisjon. Hos disponerte individer vil depresjon utløses av psykososiale påkjenninger for eksempel brudd i nære relasjoner og tap av sosial status. Somatiske sykdommer for eksempel hjerneslag og hjerteinfarkt og bruk av rusmidler kan også utløse depresjoner. Langvarige påkjenninger kan via forhøyet kortisolnivå disponere for senere depresjon. Nyere nevrobiologisk forskning antyder at en viktig forandring ved alvorlige depresjoner er nedsatt funksjonell aktivitet i serotoninreseptoren 5-HT. (4)

Komorbiditet ved depresjon:

Komorbiditet er vanlig ved depressive lidelser. I en norsk undersøkelse av 372 pasienter med

en MADRS skår på minst 20, hadde halvparten samtidig somatisk sykdom og omtrent det samme antall brukte ikke-psykofarmakologisk medisin. (5) I en amerikansk undersøkelse av 479 pasienter fant man at 64 % hadde minst en annen psykisk lidelse og en tredjedel hadde minst to andre psykiske lidelser. (6)

Depresjon har komorbiditet med alkoholisme, stoffmisbruk, angstlidelse som panikkangst, generalisert angst og fobiske lidelser, obsessiv kompulsiv lidelse, somatiske symptomer, spiseforstyrrelser og personlighetsforstyrrelser.

Ulike typer depresjon

Det finnes flere undergrupper av depresjon. Vi har bipolar lidelse der depressive episoder forekommer vekslende med maniske episoder. Den andre hovedgruppen er kjennetegnet ved en enkelt eller gjentatte depressive episoder. Dysthymi som er definert som kronisk senket stemningsleie av flere års varighet, uten at kriteriene for depresjon er tilfredstilt.

Tilbakevendende kortvarige depresjoner er av kort varighet og man kan ha flere slike i løpet av et år. Dessuten har vi post-partum depresjoner og vinterdepresjoner. (1)

Depresjonens alvorlighetsgrad kan vurderes med et testskjema som heter Stuart Montgomery og Marie Åsbergs graderingsskala (MADRS). MADRS inkluderer de vanligste symptomer og tegn som forekommer ved depresjoner som observert depresjon, rapportert depresjon, indre spenning, søvnproblemer, appetittap, konsentrasjonssvikt, initiativløshet, redusert evne til å kjenne følelser, pessimistiske tanker og selvmordstanker. Det blir valgt behandling etter hvor mange skår man får på MADRS.

Ulike behandlingsmåter ved depresjon

Samtale terapi: Her benyttes kognitive og dynamiske terapier. Med kognitiv terapi er målet til terapeuten å endre pasientens negative tankemønstre. Terapeuten utfordrer pasientens irrasjonelle tanker og forsøker å forandre dem til mer rasjonelle. Pasienten gjøres oppmerksom på angstfremkallende, urimelige og selvdestruktive tanker. Det er et mål å styrke pasientens ferdighet til å identifisere slike selvdestruktive sirkler ved vurdering av holdbarheten i slike tanker. Pasienten vil gjennom utforskning stille spørsmål ved sine fastlåste forventninger og at disse derved kan løses opp hvis de viser seg for å være feilaktige. Terapeuten og pasienten må ha en felles forståelse av problemene og drøfte ulike alternative tankemønstre. Dynamisk terapi er ofte mer langvarig og har som mål å avdekke og forløse

intrapyskiske konflikter som skal være et resultat av traumatiske opplevelser. Denne retningen innbefatter psykoanalysen.(7)

Farmakologisk behandling: Brukes ved moderat til alvorlig depresjon. Førstevalget er serotonin-reopptakshemmere (SSRI). SSRI bør benyttes med forsiktighet hvis depresjonen er ledd i en bipolar lidelse. TCA brukes mindre enn SSRI grunnet flere bivirkninger og toksisitet ved overdoser.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT): ECT brukes spesielt ved dype depresjoner kjennetegnet ved næringsvegring, uttalt selvmordsfare, stupor eller sterk angst og forvirring. Det brukes også ved kroniske og markerte depresjoner som ikke reagerer på medikamentell og psykologisk behandling. En behandlingsserie består vanligvis av 6-12 behandlinger gitt 2-3 ganger per uke. Først gis korttidsvirkende sovemiddel (barbiturat). Etter dette korttidsvirkende muskelavslappende. Det gis oksygen og det festes elektroder på utsiden av hodeskallen. Et apparat stimulerer hjernen elektrisk med små energimengder. Virkningsmekanismen er ikke kjent, men man antar at ECT påvirker hjernecellenes følsomhet for signalsubstans. ECT har få bivirkninger. Bare en viss forbigående hukommelsessvekkelse. (8)

Selv mord

Suicidale metoder: Forgiftning er den vanligste døds måte i Norge for kvinner, mens for menn er det skyting som dominerer. Dette kan også forklare den økte forekomsten av selvmord blant menn. Fordi skytevåpen er raskt, voldsomt og nokså ugjenkallelig. Derimot vil en overdose tabletter kunne ta lengre tid slik at man kan ombestemme seg eller bli funnet i tide av andre personer. TCA er toksiske ved overdose og kan brukes av suicidale pasienter til å begå selvmord. Derfor brukes i dag stort sett SSRI som ikke er toksiske.

Risikofaktorer for selvmord: Tidligere forsøk, traumer i barndommen, brudd i viktig relasjon, stoffmisbruk og psykiske lidelser som depresjon og psykoser. Tilgang på selvmordshjelpemidler som potensielt farlige medikamenter, skytevåpen eller andre gjenstander som hengning, utsprang og skarpe gjenstander.

Beskyttende faktorer for selvmord: Personlige egenskaper som impuls kontroll og

personlighet. Sosialt nettverk som familie og venner. Dessuten etablert relasjon og tillit til behandler og positive erfaringer med behandling.

Selve suicidalprosessen: En suicidal prosess er veien mot selvmordet. Belastende livshendelser kombinert med en høy sårbarhet hos personen legger grunnlaget for håpløshet. Depresjon kan gi opphav til håpløshet, men håpløshet kan også oppstå uavhengig av en manifest psykisk lidelse på bakgrunn av skuffelser og krenkelser i nære relasjoner. Håpløsheten kan forverres ved lite sosial støtte. Veien videre fra håpløsheten til selvmord er påvirkelig for impuls kontroll, rus, smitte og tilgang på metode. For å ta sitt eget liv må man overstige en terskel. Terskelen består i normer og tabuer mot selvmord, men også av angst og smerte for hva døden innebærer. Mange unge overstiger terskelen ved å ruse seg. Sosial støtte fra mennesker rundt seg virker bremsende på selvmordsprosessen. (2)

Antidepressiva

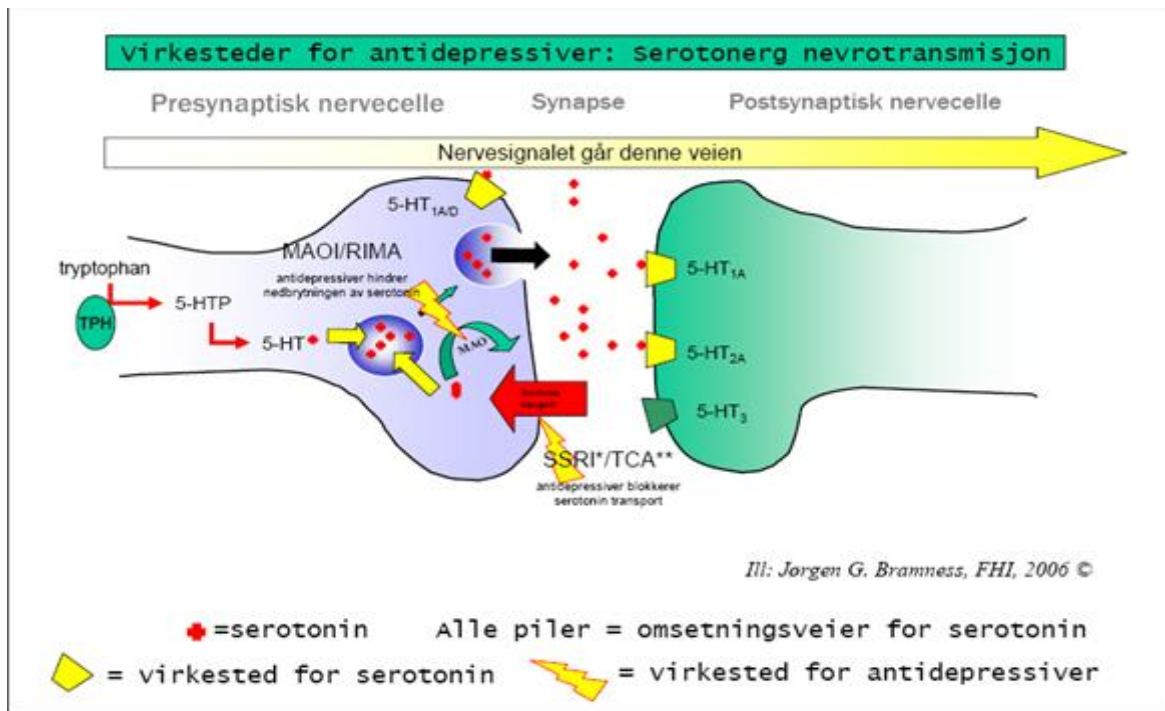
Det finnes mange ulike typer antidepressiva. Det mest vanligste er selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI). Ellers har vi serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SSNaRI), noradrenalin reopptakshemmere, reversible hemmere av Monoaminoxidase A (MAO-A), alfa og histamin reseptor antagonist og trisykliske antidepressiva (TCA).

Alle antidepressiva har en uspesifikk dempende virkning som kommer fra start. Særlig gjelder dette TCA. En psykostimulerende og hemningsløsende virkning som kommer etter noen dagers behandling og en antidepressiv stemningshevende virkning som kommer etter 1-3 ukers behandling. (1)

TCA virker ved å påvirke de stoffene som overfører impulser fra en nervecelle til den neste i hjernen. Overføringsstoffene tas saktere opp i nervecellene og konsentreres utenfor nervecellene der man har behov for dem. TCA virker på mange av overføringsstoffene i hjernen, også noen som ikke er viktig ved depresjon. Det er årsaken til de fleste bivirkningene.

Serotonin reopptakshemmere (SSRI) populært kalt "lykkepillen". Betegnelsen er misvisende fordi den impliserer at legemidler vil gi lykke. SSRI vil kun dempe nevrotiske hemninger og bekymringsangst. Den brukes ikke av friske folk for å oppnå lykke, men brukes som

behandling på indikasjon. Med disse nye medisinene har man klart å få mer spesifikt effekt på serotonin nivået i hjernen uten å virke på alle de andre stoffene som også er viktige for hjernefunksjonen. Slik oppnår man en effekt uten de ubehagelige bivirkningene. SSRI sørger for at serotonin holder seg rundt nerveendene uten å bli tatt opp i selve nervecellen, altså hemmer reopptakspumpen. Slik oppnår man høy konsentrasjon av stoffet utenfor cellen.



Figur 1. Den serotonerge neurotransmisjon, hvor også virkested for de ulike antidepressiver er angitt. Ulike antidepressiver kan også virke på andre neurotransmittersystemer (se tabell 1). 5-HT er forkortelse for 5-hydroksytryptofan eller serotonin. (9)

Indikasjoner for bruk av SSRI: SSRI brukes ved depresjoner, generalisert angstlidelse (GAD), panikklidelse, sosial angst, posttraumatisk stresslidelse (PTSD), tvangslidelse (OCD) og spiseforstyrrelser med impulsiv symptomatologi (bulimi). SSRI synes også å ha effekt på personlighetstrekk slik som blant annet tendens til grubling over livshendelser, nærtagenhet og impulsivitet som ikke nødvendigvis er forbundet med en psykisk lidelse. (1) Ved MADRS skår over 20 er det indikasjon for antidepressiva. (1)

Indikasjoner for bruk av TCA: Hovedindikasjonen er de depresjoner som hører under de egentlige affektive lidelser. Spesielt ved tilstedeværelse av somatisk syndrom. Reaktive og organisk betingede depresjoner for eksempel etter hjerneslag. Brukes også ved angsttilstander

som panikk lidelse og tvangslidelse. (1)

Bivirkninger ved alle antidepressiva: Vi har psykiske bivirkninger fra CNS som forvirring, mani, angst, rastløshet, kramper og ikke minst suicidalrisiko som jeg skal se nærmere på. Dessuten har vi autonome kardiovaskulære bivirkninger som antikolinerge det vil si tørr munn og bradycardi. Andre autonome bivirkninger er orthostatisk blodtrykksfall, effekter på ledningssystemet i hjertet, kvalme, diaré og seksuell dysfunksjon. Andre bivirkninger er hodepine, svimmelhet, hyponatremi, vektendring og agranulocytose. (1)

En samleanalyse viser at hver 6 til 7 pasient (16%) slutter med SSRI på grunn av plagsomme bivirkninger. For TCA var andelen 22 %. Tallene på bivirkningene med SSRI er som følger: kvalme (26 %), munntørrhet (22%), hodepine (18 %), diaré (16 %), skjelving (15 %), svimmelhet (14 %), nervøsitet (14 %) og angst (14 %) (10)

Ved brå seponering av alle antidepressiva, særlig SSRI kan man få abstinenssymptomer som irritabilitet, desorientering, angst, rastløshet, søvnforstyrrelser, hodepine, svimmelhet, kvalme, brekninger, diaré og parestesier. Pasientene kan også få noe som heter serotonerg syndrom med forandret mental status, autonome forandringer, hypertermi og nevromuskulære forandringer som muskelstivhet og spasmer. SSRI med kort halveringstid skal trappes ned med 20-25 % av opprinnelig dose hver uke for å unngå serotonerg syndrom. (1)

Grunnet mange bivirkninger er det viktig med regelmessige blodprøver og EKG av pasienter som bruker antidepressiva som fast medikasjon. Dette gjøres ikke regelmessig i dag. Pasienter som står fast på TCA bør ta serumspeil regelmessig da TCA er toksisk. (1)

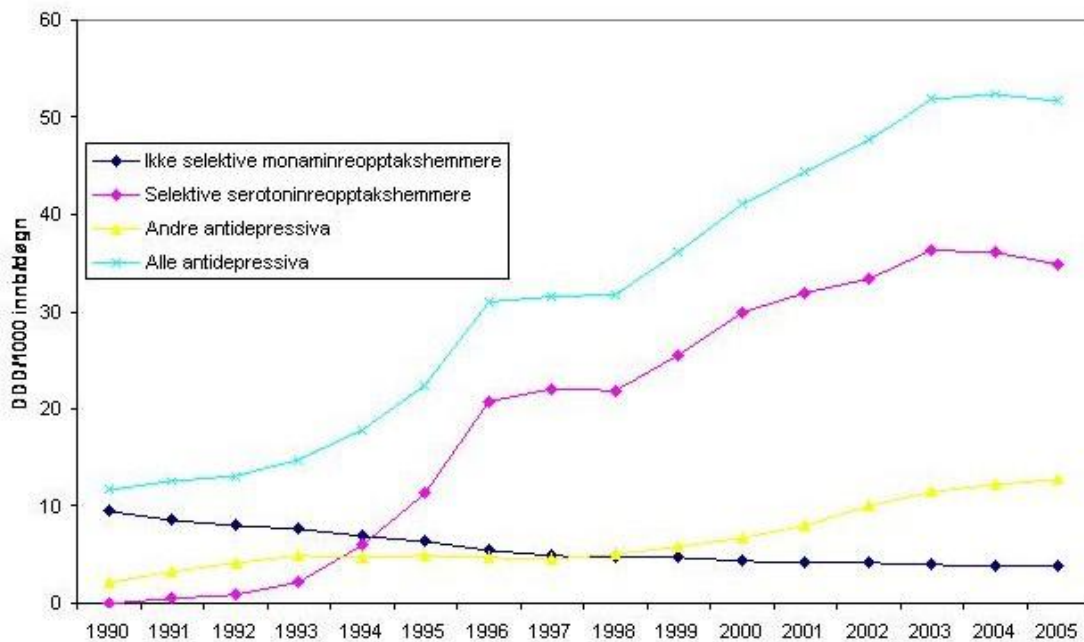
Antidepressiva forbruk i Norge

Salget av antidepressiver har økt hvert år siden det første SSRI-middelet kom på markedet i 1990. Salget økte med Paroxetin (SSRI) fram til år 2002. Paroxetin har de siste årene mistet sin dominerende stilling til fordel for nye virkestoffer som Citalopram (SSRI). Salget økte særlig mye i 94-96, men flatet ut da medieoppslagene om bivirkninger ble kjent i 97-98.

Det er høyere forbruk av antidepressiva blant kvinner enn menn. Dette har sammenheng med at kvinner rammes hyppigere av depresjon enn menn. 5,3 % av mennene og 9,3 % av kvinnene i alderen 0-69 år fikk forskrevet minst én resept på antidepressiva i 2004.

Forbruk blant 75-åringer er dobbelt så høyt som 35-åringer. I aldersgruppen 60-79 år brukte i gjennomsnitt 13 % av kvinnene antidepressiver i 2004, og hos kvinner over 80 år var det 15 %. For menn var det 7 % og 10 %. Halvparten av eldre fikk SSRI. Mange eldre står fortsatt på TCA fordi de har brukt det i lang tid og dessuten bruker noen eldre deprimerte TCA som sovemedikasjon. (9)

Figur: Salg av antidepressiva i Norge 1990-2005



Kilde: Norgeshelsa, 1990-2005

Formål

Mål med oppgaven: Fastslå sammenhengen mellom antidepressiva bruk og suicidalitet. Kan antidepressiva bruk øke faren for selvmord? Hvilke pasienter må man være forsiktig med å foreskrive antidepressiva til? Jeg vil også se på SSRI sammenlignet med TCA på suicidal risiko.

Metode

Jeg har søkt på pubmed med søkeordene SSRI and suicide, og antidepressant and suicide. Med førstnevnte fikk jeg 152 treff, og med sistnevnte 2730 treff. Fra pubmed har jeg ofte funnet lignende artikler. Jeg har også søkt på medline med søkeordene antidepressants and suicide. Dette gav 1100 treff. Min første prioritering har vært meta-analyser av randomiserte

kontrollerte forsøk. Jeg har sett på randomiserte kontrollerte forsøk der man sammenligner SSRI bruk og/eller TCA bruk med placebo på suicidal risiko. Det var mange sammenligninger av TCA og SSRI på selvmord med ovenstående søk. Jeg har også søkt på google.com med søkeordene antidepressants and suicide som resulterte i 1320 000 treff. Jeg valgte ut de mest relevante artiklene i forhold til tittelen og problemstillingen min. Slik endte jeg opp med til sammen 24 artikler som er brukt i resultat delen min. De fleste er randomiserte kontrollerte forsøk. I tillegg har jeg brukt 2 artikler i diskusjon/konklusjon delen min.

Resultater

Hirsch og Birnbaum har studert effekten av SSRI og andre nyere antidepressiva på selvmordsrisikoen. De har analysert en rapport fra Food and drug administration (FDA). FDA har vurdert en merkelapp på SSRI med advarsel om suicidal risiko og har forsket på dette i den forbindelsen. En analyse av Food and drug administration summeringsrapport av randomiserte kontrollerte studier viste 77 selvmord blant 48277 pasienter. Raten av suicidalitet var den samme hos pasienter som brukte SSRI, andre antidepressiva og placebo. (12)

Legemiddelfirmaet GlaxoSmithKline utførte en meta-analyse av randomiserte, placebo kontrollerte forsøk som sammenlignet suicidalitet hos unge og voksne behandlet med Paroxetine mot pasienter med placebo. Dataene bestod av ca 15000 pasienter fra 57 placebo kontrollerte Paroxetin forsøk. Insidensen for selvmordsforsøk og komplette selvmord var lik overalt unntatt pasienter med alvorlig depresjon der insidensen var høyere for pasienter med Paroxetin i forhold til placebo. Sistnevnte pasienter hadde en del fellestrekk som ung alder (18-30 år), psykososial stressor, overdose som selvmordsmetode og mild eller fraværende suicidale tanker på siste konsultasjonen før selvmordet. Forfatterne mener pasientene bør oppfølges grundig etter oppstart av Paroxetine. (13)

En systematisk review studerte raten av suicidalitet og suicidale forsøk i 345 publiserte randomiserte kontrollerte forsøk som sammenlignet SSRI behandling med placebo eller en aktiv kontroll. Sammenlignet med placebo viste pasienter som mottok SSRI for å ha flere selvmordsforsøk, men ikke flere selvmord. Selvmordsforsøkene var ikke hyppigere hos pasienter som mottok SSRI i forhold til de som brukte TCA. Den absolutte økningen i

selvmordsforsøk hos pasienter som tar SSRI i forhold til placebogruppen var 5,6 forsøk per 1000 pasienter. (14)

En meta-analyse eksaminerte raten av suicidalitet og suicidale tanker i 477 publiserte og ikke publiserte randomiserte kontrollerte studier som sammenlignet SSRI med placebo. Det viste seg at SSRI bruk ikke økte verken suicidalitet eller suicidale tanker. (15)

En case-kontroll studie av Medicaid mottagere i USA av pasienter mellom 19 og 64 år som ble innlagt for depresjon ble det ikke funnet noen korrelasjon mellom antidepressive medikamenter og selvmordsforsøk eller selvmord. Derimot ble det påvist en assosiasjon hos barn og unge mellom 6 og 18 år. (16)

I en observasjonsstudie av over 225000 U.S veterans som hadde en ny diagnose av depresjon over en 2 års periode med minst 6 måneders oppfølging viste det seg at selvmordsforsøk var lavere hos gruppen som mottok antidepressiva enn de uten. Pasienter på monoterapi med SSRI hadde en tredjedels risiko for selvmordsforsøk. (17)

En studie fra eldre i Ontario identifiserte 1329 selvmord hos pasienter som er 66 år og eldre, fra en populasjon av 1264686 folk over 66 år. Bruk av SSRI sammenlignet med andre antidepressiva var assosiert med økt risiko for komplett selvmord i første måneden, men ikke vedvarende. Den absolutte suicidale risiko med antidepressiva var lav. (18)

En meta-analyse for food and drug administration analyserte data fra ca 100000 pasienter på placebo eller antidepressiva. Selvmord eller selvmordstanker var sjeldent hos pasienter med ikke psykiatrisk bakgrunn. For pasienter med psykiatrisk bakgrunn var risikoen for selvmord med antidepressiva sterkt relatert til alder. Sammenlignet med placebo er risikoen for suicidalitet høyere blant pasienter under 25 år, nøytral hos pasienter fra 25 til 64 år og redusert for pasienter 65 år og eldre. (21)

En nested case-kontroll studie sammenlignet risikoen for ikke fatal selvskaade og selvmord hos pasienter som tar SSRI med pasienter som tar TCA. Studiet tok utgangspunkt hos pasienter i Storbritannia med sitt første utskrivelse på SSRI. Det er ingen evidens for at risikoen for ikke fatal selvskaade eller selvmord er høyere hos pasienter med SSRI enn TCA. (20)

Sammenligning av ulike antidepressiva: En matched case-kontroll studie i UK sammenlignet

4 pasientgrupper. Sammenligning av pasienter med Amitriptyline (TCA), Fluoxetine (SSRI), Paroxetine (SSRI) og Dothiepin (TCA). Det var lik risiko for selvmord hos gruppene med Amitriptyline, Fluoxetine og Paroxetine som Dothiepin. Sammenlignet med de som fikk en antidepressiva for mer enn 90 dager var risikoen for suicidalitet og suicidale tanker mye høyere de første 9 dagene etter oppstart av antidepressiva, og denne risikoen var lik hos alle 4 gruppene. Det er heller ingen forskjell i effekt for disse 4 antidepressiva hos pasienter fra 10 til 19 år. (19)

Ca 30 000 folk dør av suicidalitet i United States og 60 % av disse har en stemningslidelse. Tallene ble i undersøkelsen hentet fra Nasjonal Vital Statistikk fra Senter for sykdoms kontroll og forebygging. Her ble det sett på alle som begikk selvmord mellom 1996 og 1998. Sammenhengen mellom antidepressiva og suicidal rate var ikke signifikant. SSRI og andre nye andre generasjons ikke-SSRI antidepressiva er assosiert med lavere suicidale rater. En positiv assosiasjon mellom tricycliske antidepressiva utskrivelse og suicidal rate var observert. Høyere selvmords rater ble sett i områder med mindre antidepressiva utskrivelse, lavere inntekter og mer TCA forbruk. Områder med mest utskrivelse av SSRI er assosiert med lavere suicidale rater og kan reflektere antidepressiva effektivitet, compliance, en bedre mental helse og lavere intox forsøkt med overdose. (22)

Barbui, Esposito og Cipriani har utført en undersøkelse på SSRI bruk, selvmordsforsøk og komplette selvmord. De studerte en oversikt av observasjonsartikler. Det ble gjort en systematisk analyse av observasjonsstudier som rapporterte om komplett eller forsøkt selvmord hos pasienter som brukte SSRI sammenlignet med de uten antidepressiva bruk. 8 studier med mer enn 200 000 pasienter med moderat eller alvorlig depresjon var inkludert i meta-analysen. Resultatene viste at SSRI økte risiko for komplett og forsøkt selvmord hos unge. Risikoen var lavere hos voksne. Sensitivitetsanalyser støttet forfatterens resultater. Hos pasienter som var 65 år og eldre viste SSRI for å ha en beskyttende effekt. For studier som bare studerte komplett selvmord viste det seg at risikoen for selvmord var høyere ved SSRI hos unge og redusert blant voksne og eldre. Forfatterne konkluderer med at man trygt kan gi SSRI til voksne med dyp depresjon, men at man må være spesielt på vakt hos unge som får SSRI da det øker selvmordsrisikoen hos dem.(23)

En observasjonsstudie så på selvmords atferd hos pasienter som brukte SSRI og andre antidepressiva. Pasientene ble undersøkt ved innkomst til Psykiatrisk akutt klinikk ved

Universitetets psykiatriske hospital Ljubljana. Fra medisinsk dokumentasjon ble det sett på alle innleggelsene i 2004. Man sammenlignet de som var satt på SSRI med de på annen antidepressiva. 338 pasienter var allerede satt på medikasjon før innleggelsen hvorav 273 på SSRI og 65 på andre antidepressiva. Selvmordstanker og forsøk ble observert i 30 % av pasientene med SSRI og 38 % på andre antidepressiva. Forskjellen var likevel ikke statistisk signifikant. (24)

En retrospektiv kohort studie med nested case control av pasienter hentet fra en ikke randomisert prøve av allmennlegene i New Zealand fra 1996 til 2001. En total av 57361 pasienter som mottok en enkel antidepressiva ble identifisert fra New Zealand National Mortality Database. Resultatene viste 26 selvmord og 330 episoder av selvskading innen 120 dager med bruk av antidepressiva. Etter korrigering for alder, kjønn og depresjon/suicidale tanker viste det seg at det var en assosiasjon mellom SSRI og selvskading, men ikke for selvmord. Paroxetine var en signifikant risikofaktor for suicidalitet på univariate analyser, men ikke når korrigert for alder, kjønn og depresjon/suicidale tanker. Konklusjonen er at alder, kjønn og tidligere depresjon og suicidale tanker er viktige konfunderende faktorer i observasjonsstudier av assosiasjon mellom antidepressiva og selvmord eller selvskading. (25)

I 2003 og 2004, innførte legemiddelverkene i USA og EU helseadvarsler om mulig sammenheng mellom antidepressiva og selvmordstenkning og suicidal atferd. Forfatterne ville se om en slik advarsel ville føre til mindre bruk av antidepressiva hos barn og unge og hvorvidt det leder til økning i selvmordsraten som et resultat av ubehandlet depresjon. Forfatterne så på tall fra USA og Nederlandske data for SSRI bruk fra 2003 til 2005 hos barn og unge (pasienter opptil 19 år) og selvmordsraten for barn og unge ved tilgjengelig data (2004 i US og 2005 i Nederland.) Det ble korrigert for alder og kjønn. Resultatene viste at SSRI forbruk ble redusert med 22 % i United States og Nederland etter advarselen. I Nederland økte selvmordsraten hos unge med 49 % mellom 2003 og 2005 og viste en signifikant invers assosiasjon med reduksjonen i SSRI foreskrivelser i denne perioden. I United States økte selvmord hos unge med 14 % mellom 2003 og 2004. Forfatterne konkluderer med at på grunn av advarselen ble SSRI forbruk redusert i United States og Nederland og denne reduksjonen assosieres med en økning i antall selvmord hos barn og unge.(26)

I en case-kontroll undersøkelse sammenlignes suicidal atferd i løpet av behandling og etter

avbrutt behandling med TCA og SSRI. Det var 521 pasienter med stor depressiv lidelse og/eller dystymi. Resultatet viste en 5 ganger høyere risiko for suicidal atferd etter avbrutt behandling med TCA og SSRI. Selvmordsrisikoen var like høy for SSRI og TCA under behandling. Den suicidale atferden øker fortløpende etter endt behandling.(27)

En studie basert på meta analyser av randomiserte kontrollerte forsøk av SSRI, observasjonsstudier av suicidal risiko hos pasienter med foreskrevet SSRI og andre antidepressiva og økologiske studier av korrelasjon mellom populasjon SSRI forbrukere og populasjon suicidale rater. Meta analyser viser at SSRI øker suicidale tanker tidlig i behandlingen sammenlignet med placebo. Observasjonsstudier har vist en økt risiko for selvskaading innen 9 dager etter foreskrivelse av en antidepressiva. Risikoen er like stor for SSRI og TCA. Økologiske studier fra utviklede land har vist at suicidal risiko har minket eller viser ingen sammenheng mellom suicidale rater og økt forbruk av SSRI. (28)

Fra 1985-1999 har suicid raten falt med 13,5 % i USA med større reduksjon blant kvinner. Utskrivelse av SSRI og andre andregenerasjons antidepressiva var invers assosiert med suicidale rater. Reduksjonen i suicidal rate ser ut til å ha en viss sammenheng med økt forbruk av ikke-tricycliske antidepressiva. Det var korrigert for alkoholmisbruk og arbeidsledighet i undersøkelsen. Dessuten var SSRI assosiert med mindre suicidalitet med overdose enn TCA. (29)

Det ble gjort en undersøkelse på en studiepopulasjon som bestod av alle individer i Finland fra 1999 til 2003 som noen gang fikk foreskrevet en antidepressiva, men som ikke hadde noen forbruk av antidepressiva nå. Data kilder var Nasjonal Resept Register, dødsårsaksregisteret, Census data for statistikk Finland og det Nasjonale helse registeret. Nåværende forbruk av SSRI var assosiert med lavere risiko for selvmord sammenlignet med engangs foreskrivelse av antidepressiva gruppen. Nåværende antidepressiva behandling er assosiert med redusert dødelighets rater enn hos pasienter som aldri har brukt antidepressiva. (30)

Fergusson et al gjorde en systematisk analyse av randomiserte kontrollerte studier og sammenlignet SSRI med enten placebo eller annen aktiv behandling på antall selvmordsforsøk. Det var flere selvmordsforsøk hos pasienter som bruker SSRI i forhold til placebo. Mellom TCA og SSRI var det ingen forskjell i selvmordsforsøk. (31)

I en nested case kontroll undersøkelse av Martinez et al analyseres risikoen for ikke-fatal selvskaide og selvmord hos pasienter med en ny diagnose med depresjon som ble foreskrevet SSRI eller tricycliske antidepressiva. Undersøkelsen inkluderte 146095 pasienter. Det var ikke økt risiko for selvmord eller ikke fatal selvskaide hos pasienter med SSRI sammenlignet med TCA. (32)

I en undersøkelse fra Pharmacopsychiatri ble det tatt utgangspunkt i omfattende anmeldelser fra publikasjoner om SSRI og selvmord. Forfatterne konkluderer med at antidepressiva SSRI bærer en liten risiko for suicidale tanker og selvmord, hos pasienter under 25 år. Risikoen blir mindre til 30-40 års alder. Forfatterne oppfordrer legene til å ta en helhetsvurdering der man veier fordelene med SSRI mot ulempene. (33)

I en undersøkelse ble det sett på sammenhengen mellom suicidale forsøk og SSRI. Studiene her var randomiserte kontrollerte som sammenlignet SSRI med en placebo eller en aktiv ikke-SSRI kontroll. Det ble sett på studier der SSRI ble gitt på en klinisk indikasjon. Resultatene viste økt selvmordsforsøk med SSRI i forhold til placebo, men lik i forhold til TCA. (34)

I en artikkel var det en oppsummering og kritisk vurdering av all litteraturen på SSRI og suicidalitet via Pubmed database fram til mars 2008. Ulike analyser hvorav de fleste var meta analyser har vist at SSRI øker risikoen for suicidale tanker og suicidale forsøk hos voksne. Verken observasjonsstudier eller FDA funn har gitt noen indikasjon for økt selvmordsfare ved SSRI hos voksne. Derimot viser undersøkelsene at faren for suicidale tanker og suicidale forsøk blir større med yngre pasienter, altså unge og barn løper en høyere risiko. (35)

Diskusjon/ konklusjon

Norske og amerikanske undersøkelser anslår ett-års prevalensen av ikke-bipolare depressive lidelser å ligge i området 7-10 %. Livstidsprevalensen er anslått til 17-18 %. Det fins ulike behandlinger ved depresjon. Ved farmakologisk behandling anvendes antidepressiva som TCA og SSRI. SSRI er nyere antidepressiva med mindre bivirkninger. Salget av SSRI har økt siden det kom på markedet i 1990. Alle antidepressiva har en uspesifikk dempende virkning som kommer fra start. Særlig gjelder dette TCA. En psykostimulerende og hemningsløsende virkning som kommer etter noen dagers behandling og en antidepressiv stemningshevende virkning som kommer etter 1-3 ukers behandling.

Siden antidepressiva er hyppig brukt i allmennpraksis og i psykiatrien valgte jeg å se nærmere på om det er en reell fare for selvmord og hvem som er mest utsatt. Det er en svært relevant problemstilling. Antidepressiva beskytter mot selvmord ved alvorlig depresjon samtidig som den har selvmordsfare som en kjent bivirkning. Derfor er det en vanskelig problemstilling. De fleste undersøkelsene slår fast at selvmordsrisikoen øker for yngre pasienter ved bruk av antidepressiva. To oversiktsartikler som jeg har brukt har konkludert med at risikoen for selvmord øker hos pasienter under 25 år, men ingen endringer i risiko for pasienter over 25 år. For eldre over 65 år er det påvist mindre selvmordsrisiko i følge noen studier. En undersøkelse fra Nederland viser at mindre forbruk av SSRI grunnet selvmordsvarsel var assosiert med stigende selvmord hos barn og unge. Det er vanskelig å si om det er en direkte årsakssammenheng her eller om det kan forklares av konfunderende faktorer. I tilfelle det er en årsakssammenheng betyr det at SSRI kan være nødvendig for unge også, men de bør da holdes under tett oppfølging i hvert fall de første dagene etter oppstart av medikamentene.

The American college of neuropsychopharmacology (ACNP) ga ut en rapport om at antidepressiva ikke øker risikoen for selvmord blant pasienter under 18 år. Rapporten hevder at det er svak evidens for at SSRI fører til selvmord og at den mest nærliggende forklaringen på selvmord hos SSRI brukere er den underliggende depresjonen. En av forfatterne som heter Mann, sier videre at suicidale forsøk og tanker er vanlig blant yngre med depresjon, men utført selvmord er sjeldent. Han sier at sammenhengen er kompleks. Barn som har suicidale tanker eller forsøker selvmord er ikke de samme som gjør komplett selvmord. Det bør i følge Mann heller være en link mellom mislykket selvmord og komplett selvmord der mislykket selvmord hadde ført til døden uten medisinsk hjelp. (36)

ACNP går på akkord med konklusjonen til flere studier. Siden utfallet i vårt tilfelle er såpass alvorlig som selvmord mener jeg vi bør være på den sikre siden og være forsiktig med utskrivelse av antidepressiva til barn og unge.

Undersøkelsene viser også høyere risiko for suicidalitet de første 9 dagene etter oppstart av antidepressiva. Dette kan skyldes den sene effekten. Derfor bør det holdes tett oppfølging av pasientene den første tiden etter oppstart. Undersøkelsene viser også høy risiko for selvmord etter avbrutt behandling med SSRI og TCA. Derfor bør pasientene som har dårlig compliance helst legges inn.

Cipriani, Barbui og Geddes sier at selvmordsfaren er økt hos pasienter de første dagene etter påbegynt behandling. Derfor bør legene gi en grundig oppfølging de første dagene og pasientene bør rådes til ikke å avbryte behandlingen. Forfatterne sier videre at disse dataene gjelder voksne. Hos barn og unge bør man være forsiktig med å skrive ut antidepressiva da det gir liten evidens for effekt og økt evidens for en assosiasjon mellom antidepressiva og suicidale tanker og atferd. (37)

Noen undersøkelser viser mer selvmordsforsøk og selvskading med SSRI enn placebo, men ikke flere selvmord hos unge. Det er viktig å ta en grundig anamnese av pasienter som står på antidepressiva der man spør om selvskading og selvmordsforsøk og eventuelt ser etter merker fra selvskading og selvmordsforsøk

De fleste undersøkelsene viser ingen signifikant økning i selvmord med TCA i forhold til SSRI, mens en undersøkelse viser økt selvmord med TCA i forhold til SSRI. Antall selvmordsforsøk og ikke fatal selvskade er ifølge undersøkelsene likt for SSRI og TCA.

Etter gjennomgang av litteraturen konkluderer jeg med at man skal være uhyre forsiktig med foreskrivelse av antidepressiva hos yngre pasienter. Man bør være tilbakeholden hvis de er tiltaksløse i øyeblikket da initiativ og virketrang fort kan gjøre det enklere å begå selvmord. Det er særlig etter den psykostimulerende og hemningsløsende virkningen som kommer etter noen dagers behandling at pasientene bør holdes under tett oppsyn. Hvis antidepressiva er strengt nødvendig hos unge pasienter bør de helst legges inn under behandlingen.

Undersøkelsene gir ikke et entydig svar på om antidepressiva er trygt for voksne. Men de fleste undersøkelsene jeg har brukt viser ingen økt fare for suicid hos voksne. Undersøkelsene viser at faren er mindre for suicid hos voksne enn unge. Det er derfor mindre grunn til å være forsiktig med foreskrivelse av antidepressiva til voksne. Etter min mening bør man opplyse pasientene grundig om bivirkningene og en mulig fare for selvmord, men man trenger ikke være restriktiv i foreskrivelsen av medikamentene til voksne hvis det er indikasjon.

Før foreskrivelse av antidepressiva bør det tas opp en grundig anamnese med gradering av depresjonen med MADRS skjema. Dessuten bør den suicidale risikoen vurderes grundig. Antidepressiva bør ikke brukes som førstehåndspreparat hos unge med mild til moderat

depresjon. Kognitiv terapi og interpersonell terapi bør anvendes isteden. Er det en alvorlig depresjon som ikke reagerer på samtale terapi, når pasienten er suicidal eller er alvorlig deprimert bør det gis antidepressiva og helst av typen SSRI da den har mindre bivirkninger og er ikke toksisk ved overdose. Det er imidlertid lik risiko for selvmord ved TCA eller SSRI i følge de fleste studiene.

.

Referanser

1. Ulrik Fredrik Malt, Nils Retterstøl og Alv A. Dahl: Lærebok i psykiatri. ISBN 82-05-28070-3. Gyldendahl Norsk Forlag AS 2003.
2. Retterstøl, Nils / Ekeberg, Øivind / Melum, Lars
I: Selvmord: et personlig og samfunnsmessig problem.
Oslo: Gyldendal akademisk, 2002.
ISBN 82-05-28077-0
3. Statistisk sentralbyrå. www.ssb.no (17.10.09)
4. Depresjon. Norsk legemiddelhandbok. Gunnar Mørken/Olav Thorsen, 29.04.09.
www.legehandboka.no (17.08.09)
5. Malt UF, Robak OH, Madsbu H-P, Bakke O, Loeb M. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practise (NORDEP-1): randomised double blind study. *BMJ* 1999; 319:1180-84
6. Zimmerman M, Chelminski I, McDermut W. Major depressive disorder and axis 1 diagnostic comorbidity. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:187-93
7. Kognitiv terapi. Det store norske leksikon. Karl Halvor Teigen. www.snl.no (10.09.09)
8. Elektrokonvulsiv behandling, Det store norske leksikon, Ulrik Malt. www.snl.no (10.09.09)
9. Antidepressiver - fakta om serotonin-reopptakshemmere (SSRI), Folkehelseinstituttet. Jørgen G. Bramnes, Kari Furu 26.09.07. www.fhi.no (22.08.09)
10. Vanlige bivirkninger ved SSRI, Rådet for psykisk helse, Odd Lingjærde. www.psykiskhelse.no (02.09.09)

11. Effekt og sikkerhet for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne, Rapport fra kunnskapssenteret nr 17-2007 Medisinsk metodevurdering, www.kunnskapssenteret.no
12. Khan, A, Khan, S, Kolts, R, Brown, WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160:790.
13. Kraus JE, Horrigan JP, Carpenter DJ, Fong R, Barrett PS, Davies JT. Clinical features of patients with treatment-emergent suicidal behavior following initiation of paroxetine therapy, *J Affect Disord.* 2009 May 11 PMID: 19439363
14. Fergusson, D, Doucette, S, Glass, KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330:396.
15. Gunnell, D, Saperia, J, Ashby, D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005; 330:385.
16. Olfson, M, Marcus, SC, Shaffer, D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:865.
17. Gibbons, RD, Brown, CH, Hur, K, et al. Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1044.
18. Juurlink, DN, Mamdani, MM, Kopp, A, Redelmeier, DA. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am J Psychiatry* 2006; 163:813.
19. Jick H, Kaye JA, Jick SS, antidepressants and the risk of suicidal behaviors, *JAMA.* 2004 Jul 21; 292 (3):338-43.

20. Carlos Martinez, Stephan Rietbrock, Lesley Wise, Deborah Ashby, Jonathan Chick, Jane Moseley, Stephen Evans, David Gunnell, Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal selfharm in first episode depression: nested case-control study, *BMJ* Martinez et al. 330 (7488): 38
21. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, Hammad TA, Temple R, Rochester G. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009 Aug 11;339:b2880
22. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. Arch Gen Psychiatry. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Feb; 62(2):165-72.
23. Barbui C, Esposito E og Cipriani A. SSRI and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ*. 2009 Feb 3;180(3):291-7.
24. Pregelj P, Zihelr S. Antidepressants and suicidal behaviour in the Psychiatric Emergency Clinic - preliminary report. *Psychiatr Danub*. 2008 Jun; 20(2):224-6.
25. Didham RC, McConnell DW, Blair HJ, Reith DM. Suicide and self-harm following prescription of SSRIs and other antidepressants: confounding by indication. *Br J Clin Pharmacol*.2005 Nov;60(5):519-25.
26. Medline: Gibbons RD. Brown CH. Hur K. Marcus SM. Bhaumik DK. Erkens JA. Herings RM. Mann JJ. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents.[see comment]. [Comparative Study. Journal Article. Research Support, N.I.H., Extramural] *American Journal of Psychiatry*. 164(9):1356-63
27. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2004 Dec;110(6):452-8

28. Hall WD, Lucke J. How have the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants affected suicide mortality? *Aust N Z J Psychiatry*. 2006 Nov-Dec; 40(11-12): 941-50.
29. Grunebaum MF, Ellis SP, Li S, Oquendo MA, Mann JJ. Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. *J Clin Psychiatry*. 2004 Nov;65(11):1456-62
30. Haukka J, Arffman M, Partonen T, Sihvo S, Elovainio M, Tiihonen J, Lönnqvist J, Keskimäki I. Antidepressant use and mortality in Finland: a register-linkage study from a nationwide cohort, *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jul;65(7):715-20
31. Dean Fergusson, Steve Doucette, Kathleen Cranley Glass, Stan Shapiro, David Healy, Paul Hebert, Brian Hutton, Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials, *BMJ* 2005;330:396 (19 February), doi:10.1136/bmj.330.7488.396
32. Carlos Martinez, Stephan Rietbrock, Lesley Wise, Ashby, Jonathan Chick, Jane Moseley, Stephen Evans, David Gunnell, Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study, *BMJ* 2005;330:389 (19 February), doi:10.1136/bmj.330.7488.389
33. Möller HJ, Baldwin DS, Goodwin G, Kasper S, Okasha A, Stein DJ, Tandon R, Versiani M; WPA Section on Pharmacopsychiatry, Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Aug; 258 Suppl 3:3-23
34. Dean Fergusson, Steve Doucette, Kathleen Cranley Glass, Stan Shapiro, David Healy, Paul Hebert, Brian Hutton, Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials, *BMJ* 2005;330:396
35. Tandt H, Audenaert K, van Heeringen C. SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) and suicidality in adults, adolescents and children, *Tijdschr Psychiatr*. 2009;51(6):387-93

36. J John Mann, Graham Emslie, Ross J Baldessarini, William Beardslee, Jan A Fawcett, Frederick K Goodwin, Andrew C Leon, Herbert Y Meltzer, Neal D Ryan, David Shaffer and Karen D Wagner , ACNP Task Force Report on SSRIs and Suicidal Behavior in Youth. (2006) 31, 473–492

37. Andrea Cipriani, Corrado Barbui, John R Geddes, Suicide, depression, and antidepressants, *BMJ* 2005;330:373-374

Vedlegg

ICD-10 kriterier for depressiv enkeltepisode

Generelle kriterier:

- 1) Varighet minst i 2 uker
- 2) Ingen tidligere episode med hypomani, mani eller blandingstilstand
- 3) Organisert etiologi utelukkes

A) Generelle kriterier for depressiv episode oppfylt

B) Minst 2 av følgende kjernesymptomer

- 1) Nedtrykthet
- 2) Nedsatt lyst eller interesse
- 3) Nedsatt energi eller økt tretthet

C) Minst 2 av følgende depressive ledsagersymptomer:

- 1) Nedsatt selvtillit eller selvfølelse
- 2) Selvbebreidelser eller skyldfølelse
- 3) Tanker om død eller selvmord
- 4) Tanke eller konsentrasjonsvansker
- 5) Agitasjon eller hemning
- 6) Søvnforstyrrelser
- 7) Appetitt eller vektendring

D) Ingen hallusinasjoner, vrangforestillinger eller depressiv stupor

Lett grad: A + 2B + 2C Moderat grad: A + 2B + 4C Svær grad: A + 3B + 5C