

LASTEN JA NUORTEN MASENNUSLÄÄKKEIDEN KÄYTTÖ

Kathy Hou

Kirjallisuuskatsaus

Helsingin yliopisto

Farmasian tiedekunta

Farmakologian ja lääkehoidon osasto

Kliinisen farmasian ryhmä

Sosiaalifarmasia

Toukokuu 2020



Tiedekunta Farmasian tiedekunta		Osasto Farmakologian ja lääkehoidon osasto, kliinisen farmasian ryhmä	
Tekijä Kathy Hou			
Työn nimi Lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttö			
Oppiaine Sosiaalifarmasia			
Työn laji Kirjallisuuskatsaus		Aika Toukokuu 2020	Sivumäärä 46
Tiivistelmä			
<p>Lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttö on yleistynyt useissa maissa. Lapsuusiässä poikien masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys on suurempaa kuin tyttöjen, mutta nuoruusiässä tyttöjen masennuslääkkeiden käyttö kasvaa suuremmaksi kuin poikien. Aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu, että serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) esiintyvyys on kasvanut. Tässä tutkimuksessa tavoitteena oli selvittää suomalaisten 1–17-vuotiaiden lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytön muutosta vuosina 2008–2018. Tutkimuksessa verrattiin masennuslääkkeiden käyttöä eri ikäluokkien ja sukupuolien välillä. Lisäksi tavoitteena oli tutkia tarkemmin viiden käytetyimmän masennuslääkeaineen käytön ja kustannuksien muutoksia tutkimusvuosina.</p> <p>Tutkimus tehtiin rekisteritutkimuksena, jonka aineisto saatiin Kansaneläkelaitoksen (Kela) Kelastotilastotietokannasta. Sieltä oli poimittu vuosilta 2008–2018 tilastoaineisto, jossa oli lääkkeiden käyttäjät iän, sukupuolen, lääkeaineen ja kustannuksien mukaan. Poimitut tiedot olivat 1–17-vuotiaista lapsista ja nuorista, jotka olivat ostaneet masennuslääkettä Kela-korvattuna avoapteekista. Aineisto analysoitiin Microsoft Officeen Excel-ohjelmalla. Tulokset taulukoitiin ja raportoitiin esiintyvyyksinä ikäluokkien, sukupuolien, lääkeaineryhmien ja kustannuksien mukaan.</p> <p>Lasten ja nuorten masennuslääkkeiden esiintyvyys oli 5,0 tuhatta lasta kohden vuonna 2008 ja 10,3 tuhatta lasta kohden vuonna 2018. Masennuslääkkeiden käyttö väheni 1–6-vuotiailla. Käytön esiintyvyys kasvoi hieman 7–12-vuotiailla. Masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys kasvoi voimakkaimmin 13–17-vuotiaiden ikäluokassa. Suurin masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys koko tutkimusjaksona oli 13–17-vuotiailla tytöillä. Samalla ryhmällä oli myös suurin esiintyvyyden kasvu: tutkimusjakson aikana masennuslääkkeiden käyttö kasvoi 2,4-kertaisesti. Käytetyin masennuslääkeaineryhmä oli SSRI-lääkkeet. Lasten ja nuorten masennuslääkekustannukset kasvoivat 73,7 % tutkimusjakson aikana.</p> <p>Yleisimmin käytetyt masennuslääkkeet olivat fluoksetiini, sertraliini, essitalopraami, mirtatsapiini ja venlafaksiini. Koko tutkimusjakson aikana fluoksetiini oli käytetyin masennuslääke. Vuonna 2014 sertaliini ohitti essitalopraamin ja siirtyi toiseksi eniten käytetyimmäksi masennuslääkeaineeksi. Essitalopraamin ja venlafaksiinin potilaskohtaiset kustannukset pienenevät tutkimusjakson aikana. Mirtatsapiinin kustannus pysyi tasaisena, kun taas fluoksetiinin ja sertraliinin potilaskohtaiset kustannukset kasvoivat.</p> <p>Kelasto-tietokannasta ei selviä, mihin käyttöaiheeseen lääkeaineita on määrätty. Masennuslääkkeiden käyttö ei välttämättä korreloi suoraan lasten ja nuorten masennuksen esiintyvyyteen, koska niitä käytetään myös muihin käyttöaiheisiin kuin masennukseen. Tarvitaan lisää tutkimuksia masennuslääkkeiden käyttöaiheista lapsilla ja nuorilla. Tässä tutkimuksessa analysoitiin tarkemmin vain viiden yleisimmän masennuslääkeaineen kustannuksia. Lasten ja nuorten masennuslääkkeiden kustannuksia, niiden muutosta ja vaikutuksia tulisi selvittää aiempaa tarkemmin tulevaisuudessa. Lisäksi lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytön esiintyvyyden kasvun syitä tulisi tutkia.</p>			
Avainsanat Masennuslääkkeet, lapset, nuoret, lääkkeiden käyttö, esiintyvyys			
Säilytyspaikka Farmakologian ja lääkehoidon osasto, kliinisen farmasian ryhmä; Helsingin yliopiston digitaalisten opinnäytteiden arkisto			
Muita tietoja Ohjaaja: erikoistutkija, dosentti, FaT Leena Saastamoinen, Kansaneläkelaitos			



Faculty Faculty of Pharmacy		Department Division of Pharmacology and Pharmacotherapy, Clinical Pharmacy	
Author Kathy Hou			
Title Antidepressant Use among Children and Adolescents			
Subject Social Pharmacy			
Level Literature Review	Month and year May 2020	Number of pages 46	
Abstract			
<p>Antidepressant use among children and adolescents has become more common in many countries. The prevalence of antidepressants is higher for boys but during adolescence girls' have a higher antidepressant prevalence. In previous studies, the prevalence of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) has increased. The aim of this study was to investigate antidepressant use among Finnish children and adolescents aged 1–17 years during 2008–2019. The differences of antidepressant use in different age groups and genders were investigated. Furthermore, the secondary objective was to examine the trends in prevalence and costs of the five most commonly used antidepressant agents.</p> <p>This was a nation-wide register study. The data for this study was from Kelasto which is a statistical database maintained by the Social Insurance Institution of Finland. The extracted data was from 2008–2018 and included each persons' age, gender, dispensed drug and costs. The data extracted was for 1–17-year-olds who had been dispensed reimbursed antidepressants from community pharmacies. The data was analyzed with Microsoft Office's Excel program. The results were transferred in to tables and reported as prevalences by age groups, genders, antidepressants and costs.</p> <p>The prevalence of antidepressant use among children and adolescents was 5,0 per 1000 in 2008 and it increased to 10,3 by 2018. In the youngest age group of 1–6-year-olds, antidepressant use decreased. Antidepressant use increased slightly among 7–12-year-olds. Antidepressant use increased the most among 13–17-year-olds. 13–17-year-old girls had the higher antidepressant use prevalence throughout the study. The same group had a 2,4-fold increase in prevalence during the study period which accounted for the biggest increase in the study. The most used group of antidepressants was SSRIs. The total cost for antidepressants among children and adolescents increased by 73,7 % during the study period.</p> <p>The most commonly used antidepressant agents were fluoxetine, sertraline, escitalopram, mirtazapine, and venlafaxine, respectively. Fluoxetine was the most used agent throughout the study. In 2014, sertraline surpassed escitalopram and became the second most used antidepressant agent. Escitalopram and venlafaxine's cost per user decreased during the study. The cost per user stayed stable for mirtazapine. Fluoxetine and sertraline's cost per user increased.</p> <p>The Kelasto database does not include data on indications for prescriptions. The prevalence of antidepressants does not necessarily correlate directly to depression among children and adolescents because antidepressants can be used to treat other diseases. More studies need to be conducted on different off-label uses for antidepressants among children and adolescents. This study only investigated the trends on cost for the five most commonly used antidepressants. Further studies on antidepressant costs among children and adolescents are needed. Additionally, it is essential to investigate the reasons for the increase in antidepressant use among children and adolescents.</p>			
Keywords Antidepressants, children, adolescents, drug use, prevalence			
Where deposited Division of Pharmacology and Pharmacotherapy, Clinical Pharmacy; University of Helsinki Digital Theses			
Additional information Supervisor: Senior Researcher, Adjunct Professor, PhD (Pharm) Leena Saastamoinen, The Social Insurance Institution of Finland			

KESKEISET KÄSITTEET JA LYHENTEET

ATC-luokitus	Anatomis-terapeuttis-kemiallinen lääkeluokituksessa lääkkeet on luokiteltu eri ryhmiin niiden ominaisuuksien mukaan (WHO 2018). (Anatomical Therapeutical Chemical classification system)
Esiintyvyys	Olemassa olevien tautitapausten osuus jossakin väestössä (EUPATI 2015). Tässä työssä esiintyvyyden määritelmänä on käytetty tapausten määrä väestössä tuhatta henkilöä kohti vuoden aikana
Kelasto	Tilastotietokanta Kansaneläkelaitoksen hoitamasta sosiaaliturvasta (Tietokanta Kelasto 2019).
Masennuslääke	ATC-luokkaan N06A kuuluvat lääkeaineet
SSRI	ATC-luokkaan N06AB kuuluvat masennuslääkeaineet, joita kutsutaan serotoniinin takaisinoton estäjiksi. (Selective serotonin re-uptake inhibitor)

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ

KESKEISET KÄSITTEET JA LYHENTEET

1 JOHDANTO	1
KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2 LASTEN JA NUORTEN KEHITYS	2
2.1 Lapsuusiän kehitys	2
2.2 Nuoruusiän kehitys	4
3 MASENNUS	5
3.1 Masennuksen etiologia	5
3.2 Lapsen masennuksen oireet	7
3.3 Nuoren masennuksen oireet	8
4 MASENNUKSEN ESIINTYVYYS	9
4.1 Masennuksen esiintyvyys lapsilla	9
4.2 Masennuksen esiintyvyys nuorilla	9
4.3 Samanaikaissairastavuus	10
5 MASENNUKSEN HOITO	11
5.1 Lasten masennuksen hoitoketju	11
5.2 Nuorten masennuksen hoitoketju	12
6 MASENNUSLÄÄKKEET	13
6.1 Masennuslääkkeiden määrittely	13
6.2 Masennuslääkkeiden vaikutusmekanismit	14
6.3 Masennuslääkkeiden käyttö lapsilla ja nuorilla	15
6.3.1 Käyttöaiheet lapsilla ja nuorilla	16

6.3.2 Masennuslääkkeiden teho lapsilla ja nuorilla.....	17
6.3.3 Itsemurhariski.....	17
7 AIEMMAT TUTKIMUKSET LASTEN JA NUORTEN MASENNUSLÄÄKKEIDEN KÄYTÖSTÄ.....	18
7.1 Kirjallisuushaun toteutus	18
7.2 Rekisteritutkimukset lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytöstä.....	20
7.2.1 Masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys ja sen muutokset.....	21
7.2.2 Masennuslääkkeiden käyttö eri ikäluokissa.....	22
7.2.3 Sukupuolien väliset erot masennuslääkkeiden käytössä.....	1
7.2.4 Masennuslääkkeiden käytön jakautuneisuus lääkeaineittain	2
7.3 Lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttö eri maissa	3
KIRJALLISUUSLUETTELO	7
 LIITTEET	

1 JOHDANTO

Masennus on toimintakykyä heikentävä sairaus, joka voi hidastaa lapsen tai nuoren normaalia kehitystä (Karlsson ym. 2016). Varhain alkanut masennus on vakava ja helposti uusiutuva sairaus. Masennuksen jatkuvuus nuoruudesta aikuisuuteen on suhteellisen vahva, noin puolet masennukseen sairastuneista nuorista kärsii masennuksesta aikuisiällä. Erilaiset mielenterveyden häiriöt ovat nykyisin yleisin syy nuorten aikuisten työkyvyttömyyseläkkeelle (Raitasalo ja Maanniemi 2008). Koska masennus uusiutuu herkästi ja vaikuttaa normaaliin kehitykseen, lasten ja nuorten masennuksen varhainen ja asianmukainen tunnistaminen ja hoito on tärkeää (Karlsson ym. 2016). Masennuksen hoidossa psykososiaaliset keinot, esimerkiksi psykoterapia, ovat ensisijaisia hoitokeinoja. Lääkehoito voidaan aloittaa, jos muut hoitokeinot eivät ole lieventäneet oireita. Lääkehoidon ei kuitenkaan tulisi olla ainoa hoitomuoto lasten ja nuorten masennuksessa.

Lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttö on lisääntynyt eri maissa (Olfson ym. 2002, Bachmann ym. 2016, Wesselhoeft ym. 2020). Lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytön teho ja turvallisuus on ollut kiistelty aihe (Vitiello ja Swedo 2004). Keskustelu kiihtyi, kun 2000-luvun alussa julkaistiin varoitus kohonneesta itsemurhariskistä, joka liittyi masennuslääkkeiden käyttöön. Toisin kuin monissa muissa maissa, Suomessa alle 20-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttö jatkoi kasvamista varoitusten jälkeen (Foulon ym. 2010).

Tuoreimmissa tutkimuksissa lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttö on alkanut uudelleen kasvamaan varoitusten jälkeen (Bachmann ym. 2016, Wesselhoeft ym. 2020). Uutta ja kattavaa tutkimustietoa lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytöstä ei ole paljon. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia 1–17-vuotiaiden masennuslääkkeiden käytön esiintyvyyttä ja kustannuksia Suomessa 2008–2018 aikana. Tarkoituksena oli selvittää, miten masennuslääkkeiden käyttö on jakautunut eri ikäluokkien, sukupuolien ja lääkeaineiden välillä. Lisäksi tutkimuksessa haluttiin selvittää, miten lasten ja nuorten masennuslääkekustannukset olivat muuttuneet tutkimusjakson aikana.

KIRJALLISUUSKATSAUS

2 LASTEN JA NUORTEN KEHITYS

2.1 Lapsuusiän kehitys

Lapsuusajan merkitys mielenterveydelle ja mielelle on kiistämätön (Puura ja Laukkanen 2016). Ensimmäisten kolmen elinvuoden ajan aivot ja mieli kehittyvät nopeasti. Nuoruusiän psyykinen kehitys valmistaa aikuisikään. Lapsuuden ja nuoruuden kokemukset, kasvuympäristö ja elämäntavat vaikuttavat kehitykseen, jonka tulos vaikuttaa loppuelämään.

Ihmiset ovat syntymästä asti valmiita vuorovaikutukseen (Mäntymaa ym. 2016). Vauva oppii vuorovaikutustaitoja tavallisesti vanhemmiltaan. Vastasyntynyt tuntee aluksi vain mielihyvää ja mielihyvä. Tunteet erilaistuvat vanhempien vuorovaikutuksen avulla ensimmäisten kuukausien aikana, vauva alkaa esimerkiksi tuntemaan iloa, nälkää ja kiukkua. Kiintymyssuhteen kehittyminen on tärkeää lapsen ensimmäisen ikävuoden aikana. Hyvä kiintymyssuhde vaikuttaa varhaisessa vaiheessa lapsen stressihormonien eritykseen ja säätelyyn vähentäen kortisolireaktiivisuutta (Gunnar ja Donzella 2002). Turvallisessa kiintymyssuhteessa lapsi tutkii ympäristöään vanhemman ollessa läsnä ja hakeutuu vanhemman luokse, jos hän kohtaa jotain vierasta (Mäntymaa ym. 2016). Turvallisessa kiintymyssuhteessa olevilla lapsilla kortisolitasot eivät nouse huomattavasti vieraita asioita kohdatessa (Gunnar ja Donzella 2002). Vastaavassa tilanteessa lapsen, jolla on turvaton kiintymyssuhde huoltajansa kanssa, kortisolin erityks lisääntyy ja lapsi kokee stressiä.

Symbolifunktio kehittyy vuoden ikäiselle lapselle, mikä näkyy puheen kehityksessä (Mäntymaa ym. 2016). Sanat ovat symboleja muun muassa eri tunteille ja tapahtumille. Vuoden ikäisenä lapselle kehittyy myös tietoisuus itsestä ja omasta käyttäytymisestä. Lapsi tuntee aiempaa monimutkaisempia tunteita kuten nolostuminen. Empatiakyky alkaa kehittymään vuoden ikäiselle lapselle.

Kyky muodostaa tarinoita ja muistaa tapahtumia tulee 2–3-vuotiaalle lapselle (Mäntymaa ym. 2016). Tässä iässä lapsella on jo selkeä oma tahto, joka aiheuttaa konfliktitilanteita vanhempien kanssa. Aikuisten käyttäytyminen näissä tilanteissa vaikuttaa lapsen tunteiden säätelyyn. Ottamalla mallia aikuisten tavasta reagoida erilaisiin tilanteisiin ja konflikteihin lapsi oppii säätelemään omia tunteitaan (Gross ja Muñoz 1995). Tunteiden säätelyllä on merkittävä rooli mielenterveydessä. Lapsi alkaa 2–3-vuotiaana sisäistämään sääntöjä ja oppii toimimaan entistä itsenäisemmin (Mäntymaa ym. 2016). Itsenäisyys tuo lapselle onnistumisen tunnetta ja itseluottamusta. Tässä iässä lapsi alkaa tuntemaan myös häpeää ja syyllisyyttä. Lapsen ensimmäisien vuosien kehitystä, muun muassa vuorovaikutustaitoja ja tunne-elämän kehitystä, voidaan arvioida havainnoimalla leikkimistä eri kehitysvaiheissa.

Lapsen käyttäytymisen ja tunteiden säätelytaidot kehittyvät edelleen 3–5-vuotiaana (Mäntymaa ym. 2016). Oppiminen lisää itsetuntoa ja vaikuttaa positiivisesti lapsen minäkuvaa. Lapsi alkaa tunnistamaan sukupuolten välisiä eroja. Leikillä on suuri rooli lapsen mielen kehityksessä ja leikit voivat heijastaa lapsen sisäistä kokemusmaailmaa. Leikki-ikäinen lapsi voi olla hyvin joustamaton, mikä näkyy tarkkana sääntöjen noudattamisena. Tässä iässä kaverisuhteet kehittyvät ja leikit harjoittavat sosiaalisia taitoja. Criss (2002) tutkimusryhmineen selvitti, että ystävyysuhteilla ja ikätoverien hyväksynnällä on suojaava vaikutus sellaisen leikki-ikäisen lapsen kehitykselle, jolla on epävakaa perhe-elämä.

Kouluiässä sosiaaliset taidot vahvistuvat jatkuvasti ja kaverisuhteiden merkitys korostuu (Mäntymaa ym. 2016). Lapsesta tulee myös entistä itsenäisempi ja hän alkaa arvostaa kaverisuhteiden lisäksi harrastuksia. Itsenäisyydestä huolimatta varhaislapsuudessa muodostettu turvallinen kiintymyssuhde helpottaa lapsen sopeutumista kouluympäristöön ja vaikuttaa positiivisesti lapsen sosiaalisiin taitoihin (Granot ja Mayselless 2001). Tiedon lisääntyminen ja taitojen oppiminen ovat tärkeitä kouluikäiselle (Mäntymaa ym. 2016). Hyvä kiintymyssuhde vaikuttaa positiivisesti myös lapsen oppimiseen (Granot ja Mayselless 2001). Ryhmässä toimimisen kyky kehittyy kouluiässä (Mäntymaa ym. 2016). Tämä kehitysvaihe jatkuu nuoruusikään asti.

2.2 Nuoruusiän kehitys

Nuoruusiässä, jonka katsotaan yleensä sijoittuvan ikävuosiin 12–24, kehityksen päämäärä on oppia olemaan itsenäinen (Christie ja Viner 2005; Aalberg 2016). Nuoruusikä kehittää sekä omaa identiteettiä että seksuaalista identiteettiä. Ajanjaksoa, jolloin lapsi kypsyy fyysisesti aikuiseksi, kutsutaan puberteetiksi eli murrosiäksi (Aalberg 2016). Nuoruusikä on ajanjakso, jolloin lapsi kasvaa aikuiseksi myös psyykkisesti. Psyykinen kehitys tapahtuu hyvässä ja turvallisessa ympäristössä vaihteittain. Kehitys jaetaan esinuoruuteen, varhaisnuoruuteen, varsinaiseen nuoruuteen ja myöhäisnuoruuteen. Varhaiset vaiheet vaikuttavat suuresti kehityskaareen seuraaviin vaiheisiin.

Ensimmäisten fyysisten murrosikään liittyvien muutosten ilmaantuessa alkaa esinuoruus (Aalberg 2016). Epäkypsyys on yleistä tässä kehitysvaiheessa. Kehon hormonaaliset ja fyysiset muutokset tapahtuvat nopeasti, hallitsemattomasti ja epäsymmetrisesti, mikä aiheuttaa nuorena hämmennystä, levottomuutta ja erilaisuuden tunnetta. Uuteen ja muuttuvaan kehonkuvaan on haastava sopeutua (Christie ja Viner 2005; Aalberg 2016). Hormonaaliset muutokset horjuttavat psyykkistä tasapainoa ja nuoruusiän alussa nuori voi taantua psyykkisesti (Aalberg 2016). Taantumana aikana osa nuoren psykososiaalisista taidoista taantuu varhaisemmalle tasolle. Nuori käyttää lapsenomaisia puolustusmekanismeja, esimerkiksi kieltämistä ja eristäytymistä, hallitsemaan nuoruusiän liittyvää levottomuutta ja ärtyneisyyttä. Pojilla taantuma on yleensä voimakkaampi kuin tytöillä.

Varhaisnuoruudessa korostuu tarve irrottautua vanhemmista (Aalberg 2016). Nuori kokee, että vanhemmat ovat esteenä ja kyseenalaistaa näiden asettamia sääntöjä ja arvoja. Varhaisnuoruudessa psyyke on heilahteleva, nuori käyttäytyy vuoroin lapsenomaisesti hakiessa tukea vanhemmilta ja vuoroin itsenäisesti vaatiessa etäisyyttä vanhempiinsa. Psyykinen tasapaino muuttuu, sillä nuori ei hae vanhempien hyväksyntää samalla tavalla kuin lapsuudessa. Saman ikäisten kavereiden merkitys korostuu. Hyvät ystävyysuhteet ja yhteenkuulumisen tunne esi- ja varhaisnuoruudessa suojaavat nuoria ongelmakäyttäytymiseltä (Lansford ym. 2003).

Varsinaisessa nuoruusiässä nuori alkaa sopeutumaan fyysisiin muutoksiin (Aalberg 2016). Nuori ymmärtää, että lapsuus on ohi. Varsinaisessa nuoruusiässä on kaksi perustunnetilaa, iloitaan uusista mahdollisuuksista ja surraan menetettyä lapsuutta. Vanhempien merkitys vähenee ja muiden ihmissuhteiden merkitys korostuu. Psykkinen taantuma ja levottomuus helpottuu varsinaisessa nuoruudessa, jolloin nuori muuttuu energiseksi ja aktiiviseksi. Nuoren mielikuvamaailma rikastuu ja hän syventää tietojaan ja taitojaan. Konkreettisen ajattelun rinnalle kehittyy abstraktin ajattelun kyky. Nuori pystyy abstraktin ajattelun avulla miettimään omaa tulevaisuuttaan pidemmälle ajalle ja punnitsemaan erilaisia mahdollisia vaihtoehtoja (Christie ja Viner 2005). Varsinaisessa nuoruusiässä rakentuu myös seksuaalinen identiteetti.

Myöhäisnuoruudessa mielen toiminnat, persoonallisuus ja mielenkiinnot vakiintuvat (Aalberg 2016). Itsenäisyys vahvistuu, mikä on koko nuoruusiän tärkein tehtävä. Myöhäisnuoruudessa oman seksuaalisen identiteetin käsitys vakiintuu. Nuoren kuva omasta itsestään muuttuu ja selkeytyy. Muuttuva käsitys itsestään ja maailmasta saattaa johtaa identiteetikriisiin myöhäisnuoruudessa (Stark ja Traxler 1974). Valinnoilla ylläpidetään itsetuntoa ja itsearvostusta (Aalberg 2016). Epäkypsyys ja pettymykset kuuluvat nuoruusiän kehitykseen.

3 MASENNUS

3.1 Masennuksen etiologia

Masennuksen tunne on yksi ihmisen perustunteista (Kampman ym. 2017). Monet tekijät voivat aiheuttaa lyhytaikaista ja ohimenevää alakuloisuutta, joka on osa normaalia tunne-elämää. Pitkäaikainen masentunut mieliala on useimmiten mielialahäiriöiden oire ja niiden diagnoosin perusta. Masennustila eli depressio tai masennus on sairaus, joka on yleinen ja herkästi uusiutuva ja voi myös pitkäikaistua. Masennustila vaikuttaa potilaan elämään monella tavalla, se heikentää esimerkiksi arjesta selviytymistä ja ihmissuhteiden ylläpitämistä.

Masennukselle on esitetty monia sairausmekanismiteorioita. Monoamiinihypoteesi on niistä vallitsevin teoria, vaikka uuden tiedon mukaan se on ilmeisesti vain osatekijä masennuksen sairausmekanismeissa (Belmaker ja Agam 2008; Isometsä ja Karlsson 2017). Monoamiinihypoteesi perustuu siihen, että aivoissa on monoamiinivälitteisen hermovälityksen vajaatoiminta. Hypoteesin monoamiineilla tarkoitetaan serotoniinia, noradrenaliinia ja dopamiinia. Lääkeaineet, jotka on kehitetty lisäämään monoamiinien pitoisuutta aivoissa, ovat olleet suhteellisen tehokkaita masennuksen hoidossa. Tämä vahvistaa monoamiinihypoteesin vaikutusta yhtenä masennuksen keskeisimpänä mekanismina. On myös arvioitu, että akuutin ja ohimenevän masennuksen tunteen patogeneesi on erilainen verrattuna kroonisen ja toistuvan masennussairauden patogeneesiin (Belmaker ja Agam 2008).

Kaufmanin (2001) ja kumppaneiden katsausartikkelissa selvisi, että lasten ja nuorten masennus muistuttaa aikuisten masennusta, mutta niillä on myös selkeitä eroavaisuuksia. Neurobiologisia eroja on muun muassa kortisolin erityksessä. Masentuneista aikuispotilaista noin puolella on havaittu kortisolin ylituotantoa. Masentuneilla lapsilla ei kuitenkaan ole havaittu kortisolin ylituotantoa verrattuna terveisiin lapsiin (Birmaher ym. 1992). Lasten ja nuorten kehityksellä selitetään masennuksen patofysiologisia eroja aikuisten masennukseen. Keskushermosto on täysin kehittynyt ja kypsynyt vasta aikuisiän kynnyksellä (Kaufman 2001; Aalberg 2016).

Lasten ja nuorten masennuksen syntyyn on esitetty kehityspsykopatologista näkökulmaa (Cicchetti ja Toth 1998). Kehityspsykopatologia yhdistää eri tieteenaloja, muun muassa psykologiaa ja biologiaa, ja tutkii yksilön kehitykseen vaikuttavien tekijöiden välisiä suhteita (Cicchetti 1993). Kognitiiviset, biologiset, sosioemotionaaliset tekijät sekä skeemat ja kasvuympäristö vaikuttavat kaikki yhdessä masennuksen syntyyn (Cicchetti ja Toth 1998). Lasten ja nuorten masennuksen yhdeksi tärkeimmäksi riskitekijäksi on havaittu vanhemman masennus (Fendrich ym. 1990; Cicchetti ja Toth 1998). Vanhemman masennus vaikuttaa perheen dynamiikkaan, jolla on myös merkittävä rooli masennuksen synnyssä (Fendrich ym. 1990). Perheissä, joissa vähintään yksi vanhemmista on masentunut, esiintyy useammin eripuraa lasten ja aikuisten välillä, vähemmän yhteenkuuluvuuden tunnetta, sekä enemmän parisuhdeongelmia ja avioeroja. Nämä kaikki lisäävät masennuksen ja ahdistuksen riskiä lapsuudessa tai nuoruudessa.

Lisäksi Fendrich tutkimusryhmineen havaitsi, että huono lapsen ja vanhemman suhde Parental Bonding Indexillä mitattuna lisäsivät masennuksen puhkeamisriskiä lapsuudessa ja nuoruudessa vanhempien masennuksesta riippumatta.

3.2 Lapsen masennuksen oireet

Masennustilojen diagnostiset kriteerit eivät riipu potilaan iästä (Karlsson ym. 2016). Masennuksen keskeisimmät oireet ovat muun muassa uupumus, masentunut mieliala ja mielihyvän kokemisen menetys. Lasten eri kehitysvaiheisiin liittyy tiettyjä tyypillisiä oireita, jotka helpottavat masennuksen tunnistamista. Alle kolmevuotiaan masennuksen oireet näkyvät nukkumisessa, syömisessä ja vuorovaikutuksessa. Masentunut vauva syö huonosti ja vetäytyy kontaktista. Vauva voi olla myös erityisen itkuinen ja vaikeasti tyynyteltävä. Vaikea masennus vauvaiässä hidastaa kasvua ja kehitystä. Motorinen kehitys hidastuu ja ikätasoinen jokeltelu ja kiinnostus puuttuvat. Vauvan masennus liittyy usein ympäristöön, jossa vauvan tarpeita ei kohdata. Murrayn (1992) tutkimuksen mukaan äidin synnytyksen jälkeinen masennus vaikutti vauvan kognitiiviseen kehitykseen. Tutkimuksessa selvisi myös, että äidin masennus heikensi kiintymyssuhdetta.

Leikki-ikäisen (3–6-vuotiaat) masennus näkyy arkisissa toiminnoissa ja lapsen olemuksessa, joka saattaa olla onnettoman oloinen tai vakava (Karlsson ym. 2016). Myös menetetty mielihyvän tunne ja itkuisuus ovat yleisiä masennuksen oireita. Usein masentunut lapsi turhautuu herkästi ja reagoi voimakkaasti pettymyksiin. Masentunut lapsi voi olla ärtynyt, levoton ja aggressiivinen. Masentuneen lapsen leikeissä voi esiintyä itsetuhoisia ja tuhoisia piirteitä (Luby ym. 2003). Jos lapsella on vaikea masennus, hän ei yleensä leiki ollenkaan ja vetäytyy kaverisuhteista (Karlsson ym. 2016). Selittämättömät fyysiset oireet, esimerkiksi vatsakipu ja unihäiriöt, voivat kuulua leikki-ikäisen masennuksen oirekuvaan.

Alakouluikäisen (6–12-vuotiaat) masennus oireilee usein koulunkäyntivaikeuksina (Karlsson ym. 2016). Tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi keskittymisvaikeudet, aggressiivinen ja muita häiritsevä käytös. Lapsi on usein passiivinen ja univaikeudet ovat yleisiä. Masentunut kouluikäinen lapsi on erittäin kyllästynyt ja turhautuu helposti. Toistuvat vatsakivut ja jännityspäänsärkymäinen kipu liittyvät usein tämän ikäryhmän

mielenterveyden häiriöihin (Liakopolou-Kairis ym. 2002). Lapsi välttelee kavereita tai riitelee heidän kanssaan, minkä takia hän jää ulkopuoliseksi (Karlsson ym. 2016). Masentuneella lapsella on matala itsetunto, ja vaikeisiin masennustiloihin liittyy puhe itsensä tai toisten vahingoittamisesta.

3.3 Nuoren masennuksen oireet

Varhaisnuorten (12–14-vuotiaat) masennuksen oireet muistuttavat alakouluikäisen masennusta (Karlsson ym. 2016). Masentuneen varhaisnuoren koulunkäynti takkuilee ja ihmissuhteissa saattaa esiintyä paljon riitelyä. Häiriökäyttäytymisen, levottomuuden ja fyysisten oireiden lisäksi esiintyy riskialtista käyttäytymistä, joka johtuu heikentyneestä itsearvostuksesta. Tällaista käyttäytymistä ovat esimerkiksi varhaiset ja vastuuttomat seksi- ja päihdekokeilut (Shrier ym. 2001; Karlsson ym. 2016).

Varsinaisessa nuoruusiässä (15–18-vuotiaat) masennuksen oirekuva alkaa muistuttamaan aikuisten masennusta (Karlsson ym. 2016). Oireet kääntyvät sisäänpäin ja ilmenevät muun muassa alakuloisuutena, pessimistisyytenä, synkkyytenä ja arvottomuudentunteina. Itsetuhoisuus on myös yleinen masennustilan oire. Nuorten mielenterveyden häiriöillä, erityisesti masennuksella ja ahdistuksella, on selkeästi yhteys sekä itsensä vahingoittamiseen että itsemurhaan (Hawton ym. 2012). Itsetuhoisuuden riskiin vaikuttavat mielenterveyden häiriöiden lisäksi moni eri asia, esimerkiksi sosioekonomiset tekijät, ihmissuhteiden muutokset ja päihteiden käyttö. Itsetuhoisuus ja puheet itsemurhasta on otettava aina vakavasti (Karlsson ym. 2016). Nuoruusiässä puhjennut masennus heijastuu yleensä aikuisikään (Weissman ym. 1999). Weissmanin ja työtovereiden tutkimuksessa selvisi, että nuoruudessa sairastettu masennustila lisäsi itsemurhan riskiä aikuisiässä viisinkertaisesti verrattuna kontrolliryhmään. Masennustila uusiutuu herkemmin aikuisiässä, jos on nuorena sairastanut masennusta (Weissman ym. 1999; Karlsson ym. 2016).

4 MASENNUKSEN ESIINTYVYYS

4.1 Masennuksen esiintyvyys lapsilla

Lasten ja nuorten masennuksen esiintyvyyttä on haastavaa tutkia ja seurata maailmanlaajuisesti, koska olemassa olevat tutkimukset poikkeavat toisistaan suuresti (Fleming ja Offord 1990; Polanczyk ym. 2015). Lasten ja nuorten masennuksen diagnosointi ja määrittely ovat erilaisia eri tutkimuksissa. Lisäksi esiintyvyys vaihtelee paljon tutkimusten aineistojen mukaan, koska muun muassa tutkimukseen valitut ikäluokat ja potilasryhmät vaikuttavat tuloksiin. Alle kouluikäisillä lapsilla masennus on suhteellisen harvinaista (Fleming ja Offord 1990; Karlsson ym. 2016). Egger ja Angoldin (2006) katsausartikkelista selvisi, että kyseisessä ikäluokassa masennuksen esiintyvyys oli alle kaksi prosenttia. Katsauksesta ilmeni myös, että masennus on merkittävästi yleisempää vanhemmilla päiväkotikäisillä kuin nuoremmilla taaperokäisillä. Sukupuolien välillä ei havaittu merkittäviä eroja.

Costellon (2006) ja työtovereiden tekemän kansainvälisen meta-analyysin mukaan alle 13-vuotiailla lapsilla masennuksen esiintyvyys oli 2,8%. Merikankaan (2009) ja kumppaneiden katsausartikkelissa huomattiin, että masennuksen ilmaantuvuus alkaa suurenemaan 11 vuoden iästä eteenpäin. Alakouluikäisistä lapsista pojilla esiintyi masennusta enemmän kuin tytöillä. Poikien masennuksen esiintyvyys pienenee yhdeksän ikävuoden jälkeen, mutta tyttöjen masennuksen esiintyvyys kasvaa selvästi ikävuosien 12–14 aikana (Angold ym. 1998).

4.2 Masennuksen esiintyvyys nuorilla

Kattavassa meta-analyysissä, johon oli otettu tutkimuksia muun muassa Euroopasta ja Amerikoista, todettiin nuorten masennuksen esiintyvyyden olevan 5,6 % (Costello ym. 2006). Masennuksen esiintyvyys vaihteli 13–18-vuotiailla noin kahdesta prosentista kahdeksaantoista prosenttiin tutkimuksesta riippuen. Meta-analyysin mukaan 30 vuoden aikana lasten ja nuorten masennuksen esiintyvyys ei ollut kuitenkaan lisääntynyt merkittävästi. Edellistä tuoreemmassa katsauksessa nuorten masennuksen esiintyvyyden todettiin olevan 10–20 % (Kieling ym. 2011).

Vaikka masennuksen esiintyvyyttä on vaikea tutkia kattavasti ja luotettavasti, tyttöjen ja poikien väliset erot murrosiän kynnyksellä ovat selvät (Thapar ym. 2012). Angold (1998) tutkimusryhmineen havaitsivat, että 14-vuotiaat tytöt sairastivat masennusta kolme kertaa useammin kuin saman ikäiset pojat. Masennus yleistyy pojilla myöhemmin kuin tytöillä, ja vaikka sukupuolien välinen ero pienenee, on masennus edelleen tytöillä yleisempää. Murrosiän ja nuoruusiän kehitysvaihe vaikuttaa masennuksen puhkeamiseen enemmän kuin ikä.

4.3 Samanaikaissairastavuus

Lasten ja nuorten masennukseen liittyy usein oheissairauksia (Karlsson ym. 2016). Oheissairauksia voi esiintyä ennen, jälkeen tai samanaikaisesti masennuksen kanssa. Lapsilla, joilla on krooninen, somaattinen sairaus, on hieman suurempi riski sairastua masennukseen (Bennett 1994). Tietyillä potilasryhmillä, esimerkiksi astmasta, sirppisoluanemiasta ja kroonisista vatsakivuista kärsivillä, esiintyy masennusta muita enemmän. Syöpää sairastavilla esiintyy myös usein masennusta tai muita mielialahäiriöitä (Bennett 1994; Mitchell ym. 2011).

Muut mielenterveyden häiriöt ovat yleisiä masennuksen oheissairauksia (Angold ym. 1999; Egger ja Angold 2006; Karlsson ym. 2016). Päiväkoti-ikäisillä lapsilla masennuksella ja uhmakkuushäiriöillä on selkeä yhteys (Egger ja Angold 2006). Lapsilla ja nuorilla uhmakkuus- ja käytöshäiriöt ovat yleisiä oheissairauksia (Angold ym. 1999). Ahdistusta ja tarkkaavuus- ja yliaktiivisuushäiriötä (ADHD) esiintyy myös masennuksen kanssa (Angold ym. 1999; Thapar ym. 2012). Masennusta sairastavista nuorista kaksi kolmasosaa sairastaa masennuksen lisäksi jotain muuta mielenterveydenhäiriötä (Thapar ym. 2012). Nuoruusiän masennus lisää myös syömis- ja päihdehäiriöiden riskiä (Swendsen ja Merikangas 2000; Fulkerson ym. 2004; Thapar ym. 2012).

5 MASENNUKSEN HOITO

5.1 Lasten masennuksen hoitoketju

Lääkärin käsikirjan mukaan lapsen masennuksen diagnosointi ja hoito kuuluvat erikoissairaanhoidon, lastenpsykiatriaan (Puura 2018). Lapsen masennusta tutkittaessa käytetään kyselylomakkeita, jotka lapsi ja hänen vanhempansa täyttävät. Kyselylomakkeiden lisäksi lasta ja vanhempia haastatellaan diagnosointivaiheessa. Vanhemmilta kysytään usein taustatietoja suvusta, perhe-elämästä ja perheeseen vaikuttaneista tapahtumista. Lasta haastateltaessa on kysyttävä suoraan oireista ja lapsen elämäntapahtumista. Strukturoidut haastattelut ovat luotettavia lapsen masennuksen diagnosoinnissa (Shaffer ym. 1996; Reich 2000). Haastattelujen ja lomakkeiden täytön yhteydessä lasta ja hänen vanhempiaan tarkkaillaan (Puura 2018). Pienillä lapsilla kiinnitetään erityisesti huomiota lapsen ja vanhempien väliseen vuorovaikutukseen.

Aikuisen on tuettava masentunutta lasta (Puura 2018). Mitä pienemmästä lapsesta on kysymys, sitä suurempi rooli vanhemmilla on. Lyhytkestoiset, elämänmuutoksista johtuvat masennustilat voidaan yleensä hoitaa neuvolassa tai kouluterveydenhuollossa yhteistyössä perheen kanssa. Jos tila jatkuu yli kaksi kuukautta, tai lapsi kärsii vakavasta toimintakykyyn vaikuttavasta masennuksesta ja käytösoireista, lapsi ohjataan erikoissairaanhoidon eli perheneuvolaan tai lastenpsykiatrilalle.

Vauvojen ja pienten lasten masennuksen hoidossa on tärkeää, että lapsi saa tarpeeksi tyydyttävää vuorovaikutusta vanhempiensa kanssa (Puura 2018). Jos tyydyttävää vuorovaikutusta ei ole, vauvalle tai leikki-ikäiselle järjestetään perheen ulkopuolinen hoitaja. Pienilläkin lapsilla voidaan käyttää yksilöterapiaa. Kognitiivis-behavioraalista terapiaa suositellaan lapsille. Jos lapsella on itsemurhaan viittaavia ajatuksia tai tekoja, oleellisinta on huolehtia lapsen fyysisestä turvallisuudesta avo- tai osastohoidossa. Lapset, joiden masennus häiritsee vahvasti psykososiaalista selviytymistä, voivat tarvita myös osastohoitoa. Lasten masennuksen lääkehoito on aina lastenpsykiatrian erikoislääkärin vastuulla. Vaikean tai pitkäkestoisen masennuksen hoitoon voidaan muiden hoitomuotojen lisäksi käyttää lääkaineista fluoksetiinia. Trisyklisillä masennuslääkkeillä on huono vaste lasten masennuksen hoidossa, mikä viittaa myös

lasten masennuksen neurobiologiseen eroon aikuisten masennukseen verrattuna (Kaufman 2001).

5.2 Nuorten masennuksen hoitoketju

Tutkittaessa nuoren masennusta on tärkeää ottaa huomioon kehitysvaiheisiin liittyvät normatiiviset masennuksen tunteet (Laukkanen 2018). Nuoren masennuksen diagnosoinnissa on tärkeää sulkea pois somaattiset syyt oireisiin, esimerkiksi väsymys ja kivut. Diagnosoinnissa suositellaan keskustelumaista haastattelua, jolle on varattu tarpeeksi aikaa. Nuoren alentunut itsetunto ja vaikeus puhua vieraille ihmisille on otettava keskustelussa huomioon. Haastattelussa on kartoitettava oireiden kesto ja niiden vaikutusta jokapäiväiseen elämään. Lisäksi on selvitettävä, onko nuorella itsetuhoisia ajatuksia. Näihin pitää reagoida mahdollisimman pian. Masennusta, johon liittyy itsetuhoisuutta, psykoottisia oireita tai psykomotorista hidastumista, hoidetaan erikoissairaanhoidossa, nuorisopsykiatrialla. Myös pitkittynyttä, nopeasti alkanutta ja vakavaa masennusta sairastavat lähetetään erikoissairaanhoidon. Lievät masennustilat ja myöhäisnuoruudessa puhjennut masennus voidaan hoitaa perusterveydenhuollossa.

Lääkärin käsikirjan mukaan nuoren masennusta hoidetaan perusterveydenhuollossa keskustellen (Laukkanen 2018). Oireita voidaan lievittää tilapäisillä lääkehoidoilla, kuten nukahtamislääkkeillä tai lyhyellä ahdistuslääkejaksolla. Jos nuoren oireet eivät helpotu tai pahenevat, nuorisopsykiatrian konsultaatio on tarpeen. Vakavan masennustilan hoito kuuluu erikoissairaanhoidon. Pitkäjänteisyys ja mahdollisten oheissairauksien hoito ovat keskeisessä roolissa vakavan masennuksen hoidossa. Tiivis yhteistyö huoltajien kanssa on tärkeää, sillä ristiriidat perhesuhteissa heikentävät nuoren toipumista vakavasta masennuksesta (Asarnow ym. 1993).

Nuorten lieviin ja keskivaikeisiin masennustiloihin suositellaan kognitiivisia yksilö- ja ryhmäterapioita tai interpersonaalisia yksilöterapiota (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Suomessa nuorten masennuksen hoidossa käytetään ensisijaisesti erilaisia psykoterapeuttisia hoitoja yhdistettynä tarpeenmukaiseen lääkehoitoon (Laukkanen 2018). Nuori saattaa tarvita lääkehoitoa vaikeiden oireiden lievittämiseen ja toimintakyvyn palauttamiseen. Jos psykoterapeuttisilla hoidoilla ei saada vastetta kuukaudessa, masennuslääkityksen aloittaminen on suositeltavaa (Depressio: Käypä

hoito –suositus, 2016). Masennuslääkityksen olisi hyvä kestää ainakin neljästä kuuteen kuukauteen. Puolen vuoden jatkohoito on suositeltavaa, sillä se ennaltaehkäisee masennuksen uusiutumista. Lääkehoito aloitetaan ensisijaisesti fluoksetiinilla. Jos fluoksetiinilla ei saada toivottua hoitovastetta, voidaan kokeilla muita serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI). Trisyklisiä masennuslääkkeitä ei suositella nuorille, sillä ne eivät ole lumelääkkeitä tehokkaampia (Hazell ja Mirzaie 2013). SSRI-lääkkeisiin liittyvän itsetuhoisuuden takia nuorten masennuslääkehoitoa on seurattava säännöllisesti (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016).

Taulukko 1. ACT-luokat, jotka sisältävät Suomessa myyntiluvallisia masennuslääkeaineita (ATC-luokitus 2018)

N06AA	N06AB	N06AG	N06AX	N06CA01
amitriptyliini	essitalopraami	moklobemidi	agomelatiini	amitriptyliini +
klomipramiini	fluoksetiini		bupropioni	klooridiatsepoksidi
nortriptyliini	fluvoksamiini		duloksetiini	amitriptyliini +
trimipramiini	paroksetiini		mianseriini	perfenatsiini
	sertraliini		milnasipraani	
	sitalopraami		mirtatsapiini	
			reboksetiini	
			tratsodoni	
			venlafaksiini	
			vortioksetiini	

6 MASENNUSLÄÄKKEET

6.1 Masennuslääkkeiden määrittely

Anatomis-terapeuttis-kemiallisen (ATC) luokituksen mukaan masennuslääkkeet kuuluvat hermostoon vaikuttavien lääkeaineiden ryhmään (N) (ATC-luokitus 2018). Masennuslääkkeet ovat ATC-luokituksen N06A-luokassa. Suomessa oli vuoden 2019 kesän lopussa markkinoilla 23 myyntiluvallista masennuslääkeainetta (taulukko 1). N06A-ryhmä on jaettu kuuteen alaryhmään, joista viidessä on myyntiluvallisia lääkeaineita: N06AA (epäselektiiviset monoamiinien takaisinoton estäjät), N06AB (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), N06AG (selektiiviset monoamiinioksidaasin estäjät) ja N06AX (muut masennuslääkkeet). Lisäksi N06CA masennuslääkkeiden ja muiden psyykenlääkkeiden yhdistelmävalmisteet -luokassa on myyntiluvallisia masennuslääkeaineita.

6.2 Masennuslääkkeiden vaikutusmekanismit

Epäselektiiviset monoamiinien takaisinoton estäjät eli trisykliset masennuslääkkeet helpottavat masennuksen oireita salpaamalla serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton kuljetusproteiineja, transporttereita (Korpi ja Piepponen 2018). Saman ryhmän lääkeaineissa serotoniiniin ja noradrenaliiniin kohdistuvien vaikutusten suhde vaihtelee. Klomipramiini on ryhmän serotoniiniselektiivisin lääkeaine ja nortriptyliini vaikuttaa eniten noradrenaliinin takaisinottoon. Trisykliset masennuslääkkeet salpaavat myös perifeerisiä muskariinireseptoreja ja keskushermoston histamiinireseptoreja aiheuttaen erilaisia haittavaikutuksia. Muskariinireseptorien salpaus aiheuttaa antikolinergisia haittavaikutuksia, muun muassa ummetusta ja suun kuivumista. Histamiinireseptorien salpaus aiheuttaa väsymystä ja painonnousua (Frazer 1997). Trisykliset masennuslääkkeet saattavat aiheuttaa myös lievää sydämen tiheälyöntisyyttä.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät eli SSRI:t sitoutuvat spesifisesti serotoniinin takaisinoton transporttereihin, jolloin serotoniini ei sitoudu kyseisiin kuljetusproteiineihin ja serotoniinipitoisuus lisääntyy hermosolujen välisissä synapseissa (Stahl 1998). SSRI:t eivät vaikuta noradrenaliinin tai dopamiinin takaisinottoon, mikä vähentää haittavaikutuksia. SSRI-lääkkeiden yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, ripuli ja unettomuus. Hoidon alussa saattaa esiintyä levottomuutta ja kiihtyneisyyttä (Lindholm 2019). Kun serotoniinin takaisinottoa estetään, serotoniinioireyhtymän riski on huomioitava muita lääkkeitä määrätessä (Rytsälä 2019). Serotoniinioireyhtymässä elimistössä on liikaa serotoniinia, mikä aiheuttaa muun muassa huimausta, vapinaa, sekavuutta, kuumetta ja koordinaationhäiriöitä.

Duloksetiini ja venlafaksiini ovat serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä eli niin sanottuja SNRI-lääkkeitä (Korpi ja Piepponen 2018b). *In vitro* - ja *in vivo* - tutkimuksissa ilmeni, että duloksetiinin affiniteetti sekä noradrenaliinin että serotoniinin kuljetusproteiineihin on suurempi kuin venlafaksiinin (Bymaster ym. 2001). Venlafaksiini vaikuttaa enemmän serotoniinin kuljetusproteiineihin, minkä takia sen haittavaikutukset muistuttavat SSRI-lääkkeitä (Bymaster ym. 2001, Korpi ja Piepponen 2018b). Venlafaksiini saattaa nostaa joidenkin käyttäjien verenpainetta, ja tämä vaikutus verenpaineeseen on annosriippuvainen (Frazer 1997, Feighner 1999). Sekä duloksetiinia

että venlafaksiinia käytetään masennuksen hoidon lisäksi ahdistuneisuushäiriöissä ja neuropaattisen kivun hoidossa (Korpi ja Piepponen 2018b).

Mirtatsapiini salpaa serotoniini- ja α_2 -autoreseptoreja, mikä lisää serotoniinin ja noradrenaliinin vapautumista (Feighner 1999, Korpi ja Piepponen 2018b). Serotoniinireseptorien salpaus rajoittuu 5-HT₂- ja 5-HT₃-alatyyppeihin, mikä parantaa haittavaikutusprofiilia. Mirtatsapiinin haittavaikutuksia ovat muun muassa painonnousu, väsymys ja sedaatio. Mirtatsapiinin väsyttävän vaikutuksen takia sitä käytetään unettomuuden hoidossa (Feighner 1999). Vortioksetiini on uusin masennuslääkeaine, joka vaikuttaa sekä serotoniinitransporttereihin että joihinkin serotoniinireseptorien alatyyppeihin (Bang-Andersen ym. 2011). Vortioksetiini on suhteellisen hyvin siedetty. Sen yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi, päänsärky, ripuli ja huimaus (Jacobsen ym. 2015).

Suurin osa masennuslääkkeistä aiheuttaa erilaisia seksuaalisia toimintahäiriöitä (Balon ym 1993; Frazer 1997). Vähiten niitä on vortioksetiinilla ja bupropionilla (Frazer 1997; Jacobsen ym. 2015). Bupropioni lisää noradrenaliinin ja dopamiinin pitoisuuksia (Feighner 1999). Se ei vaikuta histamiini-, muskariini- tai adrenergisiin reseptoreihin. Bupropioni ei estä serotoniinitransporttereita (Frazer 1997). Vaikutusmekanisminsa takia sillä on erilainen haittavaikutusprofiili kuin muilla masennuslääkkeillä (Feighner 1999). Bupropioniin liittyy kohonnut kouristusriski. Bupropionia käytetään myös nikotiiniriippuvuuden hoitoon.

6.3 Masennuslääkkeiden käyttö lapsilla ja nuorilla

Masennuslääkkeiden käyttöä on tutkittu pääasiassa aikuisilla, ja tutkimuksia lapsilla ja nuorilla verrattain vähän (Haapasalo-Pesu ja Karukivi 2016). Masennuslääkkeiden käyttö alle 18-vuotiailla poikkeaa usein lääkkeiden virallisista käyttöaiheista (Lindholm 2019). Masennuslääkehoidon aloittaminen vaatii perusteellista harkintaa ja tarkkaa seuranta lääkäritiltä. Serotoniinin takaisinoton estäjiä käytetään lasten ja nuorten masennuksen hoitoon (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016; Puura 2018). Fluoksetiini on ensisijainen lääkeaine alle 18-vuotiaiden masennukseen. SSRI-lääkkeitä käytetään myös pakko-oireisen häiriön sekä paniikki- ja ahdistuneisuushäiriöiden hoitoon (Lindholm 2019).

6.3.1 Käyttöaiheet lapsilla ja nuorilla

Masennuslääkkeiden käyttö lapsilla ja nuorilla on usein off label -käyttöä, eli lääkettä käytetään muuhun kuin valmisteyhteenvedossa mainittuihin käyttötarkoituksiin (Lindholm 2019). Suomessa joillakin masennuslääkkeillä on kuitenkin lapsille ja nuorille hyväksytty käyttöaihe (taulukko 2). Amitriptyliiniä käytetään yli 6-vuotiaiden yökastelun hoitoon (Duodecim lääketietokanta 2019). Klomipramiinilla on valmisteyhteenvedossa käyttöaihe yli 5-vuotiaiden pakko-oireisen häiriön hoitoon. Myös fluvoksamiinia ja sertraliinia käytetään pakko-oireisen häiriön hoitoon, sertraliinia yli 6-vuotiailla ja fluvoksamiinia yli 8-vuotiailla. Fluoksetiini on ainoa lääkeaine, jolla on virallinen käyttöaihe lasten ja nuorten masennukseen. Sitä käytetään yli 8-vuotiaiden keskivaikean ja vaikean masennuksen hoitoon psykoterapiaan yhdistettynä. Fluoksetiinihoidon saa aloittaa valmisteyhteenvedon mukaan vasta, jos masennus ei ole reagoinut psykoterapiaan.

Taulukko 2. Suomen markkinoilla olevat masennuslääkeaineet, joiden valmisteyhteenvedossa on käyttöaihe alle 18-vuotiaille (Duodecim lääketietokanta 2019)

N06AA ja viralliset käyttöaiheet		N06AB ja viralliset käyttöaiheet	
amitriptyliini	yli 6-vuotiaiden yökastelun hoito	fluoksetiini	yli 8-vuotiaiden keskivaikean ja vaikean masennuksen hoito
klomipramiini	yli 5-vuotiaiden pakko-oireisen häiriön hoito	fluvoksamiini	yli 8-vuotiaiden pakko-oireisen häiriön hoito
		sertraliini	yli 6-vuotiaiden pakko-oireisen häiriön hoito

Moklobemidia, agomelatiinia, bupropionia, tratsodonia, vortioksetiinia ja amitriptyliinin yhdistelmiä ei suositella valmisteyhteenvedojen mukaan lainkaan alle 18-vuotiaiden käyttöön (Duodecim lääketietokanta 2019). Muiden masennuslääkeaineiden (taulukko 3) valmisteyhteenvedoissa ei suositella lääkkeen käyttöä alle 18-vuotiaille, mutta niistä löytyy maininta, että kliinisen tarpeen vuoksi hoito voidaan kuitenkin aloittaa.

Taulukko 3. Suomen markkinoilla olevat masennuslääkeaineet, joiden käyttöä saa harkita valmisteyhteenvedon mukaan alle 18-vuotiaille (Duodecim lääketietokanta 2019)

N06AA	N06AB	N06AX
nortriptyliini trimipramiini	essitalopraami paroksetiini sitalopraami	duloksetiini mianseriini milnasipraani mirtatsapiini reboksetiini venlafaksiini

6.3.2 Masennuslääkkeiden teho lapsilla ja nuorilla

Masennuslääkkeet ovat tehokkaampia aikuisten masennuksen hoidossa kuin alle 18-vuotiaiden masennuksen hoidossa (Tsapakis ym. 2008). Lasten masennuksen hoidossa lääkkeillä on vielä huonompi vaste kuin nuorten masennuksen hoidossa. SSRI-lääkkeillä saadaan parempi vaste lasten ja nuorten masennuksen hoidossa kuin trisyklisillä masennuslääkkeillä (Tsapakis ym. 2008; Thapar ym. 2012). Tsapakiksen (2008) ja työtovereiden meta-analyysin mukaan kyseisten lääkeaineryhmien tehokkuusero on nuorten masennuksessa kuitenkin pieni. Trisyklisillä masennuslääkkeillä ei saada hoitovastetta lasten masennuksen hoidossa (Hazell ja Mirzaie 2013).

Masennuslääkeaineista on olemassa vain vähän tutkimuksia, joissa olisi verrattu lääkeaineiden tehoa keskenään alle 18-vuotiaiden hoidossa (Cipriani ym. 2016). Olemassa olevat satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset ovat yleisimmin rajoittuneet yhden lääkeaineen ja lumelääkkeen vertailuun. Lisäksi tutkimuksissa oli usein pienet potilasryhmät ja ne olivat lääkeyhtiöiden rahoittamia. Tutkimusten heikon laadun takia meta-analyysien tulokset ovat olleet epämääräisiä. Melko yhtäpitävästi on kuitenkin osoitettu, että fluoksetiini on tehokas lasten ja nuorten masennuksen hoidossa (Tsapakis ym. 2008; Thapar ym. 2012; Cipriani ym. 2016).

6.3.3 Itsemurhariski

Paroksetiini oli ensimmäinen masennuslääkeaine, josta julkaistiin vuonna 2003 varoitus kohonneesta itsemurhariskistä alle 18-vuotiaille potilailla (Jureidini 2004; Hammad ym. 2006). Samana vuonna myös venlafaksiinista julkaistiin samanlainen varoitus (Jureidini

2004). Vuoden 2003 lopussa Ison-Britannian lääkitysturvallisuusviranomaisen julkaisi suosituksen, jossa kiellettiin kaikkien SSRI-lääkkeiden käyttö lapsilla ja nuorilla fluoksetiinia lukuun ottamatta. Tutkimusten mukaan masennuslääkkeillä on havaittavissa suurentunut itsemurhariski alle 10-vuotiailla (Hammad ym. 2006). Yhdysvaltain kansainvälinen lääkevirasto päätti 2004, että kaikkien masennuslääkkeiden pakkauksiin tulee lisätä varoitus suurentuneesta itsemurhariskistä.

Masennuslääkkeisiin liittyvästä suurentuneesta itsemurhariskistä on kuitenkin ristiriitaisia tutkimuksia. Gibbons (2007) työtovereineen havaitsivat, että vuosina 1998–2003 lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttö kasvoi ja itsemurhat vähenivät sekä Alankomaissa että Yhdysvalloissa. Varoitusten jälkeen 2003–2004 lapsille ja nuorille määrätyt masennuslääkereseptit vähenivät ja alle 19-vuotiaiden itsemurhat lisääntyivät huomattavasti. Gibbons työryhmineen päättelivät, että masennuslääkkeet suojaavat itsemurhilta. Tuoreemmassa meta-analyysissä huomattiin kuitenkin, että venlafaksiinilla oli tilastollisesti merkittävä yhteys itsetuhoiseen käytökseen verrattuna lumelääkkeeseen ja muihin masennuslääkeaineisiin (Cipriani ym. 2016).

7 AIEMMAT TUTKIMUKSET LASTEN JA NUORTEN MASENNUSLÄÄKKEIDEN KÄYTÖSTÄ

7.1 Kirjallisuushaun toteutus

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli selvittää, millaisia rekisteritutkimuksia on aiemmin julkaistu lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytöstä. Tavoitteena oli selvittää masennuslääkkeiden esiintyvyyttä ja sen muutoksia, lasten ja nuorten masennuslääkkeiden kustannuksia sekä käytön jakautumista eri sukupuolien, ikäluokkien ja lääkeaineryhmien välillä. Kirjallisuushaku tehtiin Scopus- ja PubMed-tietokannoissa, jotka sisältävät kattavasti muun muassa lääketieteellisiä julkaisuja. Scopusin kirjallisuushaku tehtiin tammikuussa 2020 ja PubMed-haku tehtiin saman vuoden huhtikuussa. Hakustrategiassa masennuslääkkeitä koskevat hakutermit yhdistettiin lapsia ja nuoria kuvaaviin termeihin (taulukko 4). Nämä yhdistettiin vielä lääkkeiden käyttöön

liittyviin termeihin. Scopusin kirjallisuushaussa hyödynnettiin läheisyshakua, jota PubMedin haussa ei ole mahdollista käyttää.

Taulukko 4. Kirjallisuushaun hakustrategia

#	Hakutermit
1.	antidepressant*
2.	medication
3.	drug*
4.	pharmaceutical*
5.	1 or 2 or 3 or 4 w/2 depression (Scopus)
6.	1 or 2 or 3 or 4
7.	child*
8.	adolescent*
9.	youth
10.	pediatric*
11.	paediatric*
12.	teenager*
13.	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14.	use
15.	utilization
16.	expense*
17.	cost*
18.	expenditure*
19.	14 or 15 or 16 or 17 or 18
20.	6 and 13 and 19 (PubMed)
21.	5 and 13 and 19 (Scopus)

Haut rajattiin englanninkielisiin lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttöä koskeviin rekisteritutkimuksiin, jotka oli julkaistu vuosina 2000–2020. Kirjallisuuskatsauksen hyväksyttiin rekisteritutkimukset, jotka koskivat vain 18-vuotiaiden tai nuorempien masennuslääkkeiden käyttöä avohoidossa. Tutkimuksesta suljettiin pois rekisteritutkimukset, jotka keskittyivät vain vuonna 2003 julkaistun itsemurhariskivaroituksen lyhytaikaisiin vaikutuksiin. Lisäksi pois suljettiin tutkimukset, joissa tarkasteltiin masennuslääkkeiden käyttöä tietyissä potilasryhmissä, koska näiden tutkimusten tulokset eivät olleet siirrettävissä koko väestöön. Myös tutkimukset, joissa tarkasteltiin masennuslääkkeiden ja muiden lääkkeiden yhteiskäyttöä sekä pelkkää off label –käyttöä, suljettiin pois. Haussa rajattiin pois myös tutkimukset, joiden tutkimusaika oli vähemmän kuin viisi vuotta, ei ollut jatkuva tai tutkimusaika ei yltänyt 2000-luvulle. Tutkimukset, joissa selvitettiin vain masennuslääkereseptien määräämistä ja sen muutoksia yksittäisellä lääkärin vastaanotolla tai lääkärin käsityksiä

masennuslääkkeiden määräämisestä, ei otettu kirjallisuuskatsaukseen mukaan, koska niissä masennuslääkkeiden käyttöä ei tutkittu koko väestössä.

7.2 Rekisteritutkimukset lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytöstä

Kirjallisuushaun perusteella valittiin kymmenen julkaistua rekisteritutkimusta lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytöstä (taulukko 5). Näistä norjalaisessa Hartzin (2016) ja kumppaneiden tutkimuksessa käsiteltiin pelkästään nuorten masennuslääkkeiden käyttöä. Irlantilaisessa tutkimuksessa selvitettiin 15-vuotiaiden ja nuorempien masennuslääkkeiden käytön esiintyvyyttä (O'Sullivan 2015). Tutkimukset olivat yhdeksästä eri maasta ja kolmesta eri maanosasta (Delate ym. 2004; Murray ym. 2004; Volkens ym. 2007; Chien ym. 2012; Pottegård ym. 2014; O'Sullivan 2015; Hartz ym. 2016; Morkem ym. 2016; Schröder ym. 2017; Revet ym. 2018). Haku tuotti tietoa lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytöstä kolmelta vuosikymmeneltä. Käytetyllä hakustrategialla ei löytynyt yhtäkään tutkimusta, jossa olisi tarkasteltu lasten ja nuorten masennuslääkekustannuksia.

Rekisteritutkimuksia pidetään yleisesti luotettavina tutkimuksina (Thygesen ja Ersbøll 2014). Rekisteritutkimuksissa on usein pitkät seuranta-ajat ja hyvä kattavuus. Rekisteritutkimus on kuitenkin yhtä luotettava kuin käytetty rekisteri. Kirjallisuushakuun valikoituneissa rekisteritutkimuksissa on käytetty eri tyyllisiä rekistereitä, sillä maiden välillä on eroja tilastointimenetelmissä. Tutkimukset, joiden aineistot kattavat valtion väestön kokonaan tai lähes kokonaan, ovat luotettavampia kuin ne, jotka kattavat vain osan väestöstä. Katsaukseen valikoituneet ikäluokat, tutkimusajat ja tutkimuksen ajankohta vaikuttavat tuloksiin.

Aineistojen eroavaisuuksien takia lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytön vertailussa eri maiden välillä on haasteita. Delate tutkimusryhmineen (2004) käyttivät Yhdysvaltalaisista tietokantaa, jossa on yksityisten terveysvakuutusyhtiöiden piiriin kuuluvien kansalaisten tietoa. Julkisen terveydenhuollon piiriin kuuluvien tietoja ei otettu huomioon tutkimuksessa. Kanadalaisessa tutkimuksessa ei raportoitu masennuslääkkeiden käytön esiintyvyyttä vaan reseptien määräämisen tiheyttä kuukaudessa yksityisillä perusterveydenhuollon lääkäriasemilla, joten tulokset eivät kuvaa Kanadan tilannetta väestötasolla (Morkem ym. 2016). Irlantilaisen tutkimuksen

aineistossa sosiaalisesti heikommassa asemassa olevat lapset ja nuoret olivat yliedustettuna, mikä saattaa vääristää ja suurentaa tutkimuksessa havaittuja esiintyvyyksiä (O’Sullivan ym. 2015). Tutkimuksen aineisto oli rajattu 15 vuoteen, joten vanhempien irlantilaisten nuorten masennuslääkkeiden käyttöä ei otettu huomioon. Hartzin ja kumppaneiden (2016) tutkimuksessa selvitettiin vain 13–17-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttöä. Tanskalaisessa tutkimuksessa aineisto sisälsi tietoa vain SSRI-lääkkeiden käytöstä (Pottgård ym. 2014).

Seuraavat luvut perustuvat kirjallisuushaun perusteella valittuihin tutkimuksiin. Tekstissä kuvataan tutkimusten perusteella esiintyvyyden muutosta sekä lääkkeiden käytön jakautumista eri ikäluokkien, sukupuolien ja lääkeaineiden välillä. Kirjallisuushaku tuotti kaksi tutkimusta, joissa verrattiin eri maiden lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttöä keskenään. Nämä tutkimukset otettiin mukaan kirjallisuuskatsaukseen, vaikka niissä kuvattiin masennuslääkkeiden käyttöä myös 18–20-vuotiailla.

7.2.1 Masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys ja sen muutokset

Kahdessa tutkimuksessa masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys pieneni tarkastelujaksolla (Volkers ym. 2007; O’Sullivan ym. 2016). Irlantilaisessa tutkimuksessa yläikärajana oli 15 vuotta, mikä voi selittää esiintyvyyden 1,7-kertaista pienenemistä kyseisessä tutkimuksessa (O’Sullivan ym. 2016). Tutkimuksen alussa 2002 esiintyvyys pieneni vuosittain ja oli pienimmillään vuonna 2008, jonka jälkeen se pysyi suhteellisen tasaisena. Alankomaihin sijoittuvassa tutkimuksessa alle 18-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttö väheni tutkimusaikana 2001–2005 (Volkers ym. 2007). Masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys pieneni viiden tutkimusvuoden aikana 2,3:sta 2,0:aan tuhatta lasta kohti. Pienenemistä voidaan selittää sillä, että vuoden 2003 lopussa julkaistiin ensimmäiset varoitukset kohonneesta itsemurhariskistä.

Ranskalaisessa, taiwanilaisessa ja yhdysvaltalaisessa tutkimuksissa esiintyvyys oli esitetty prosentteina, jotka muutettiin esiintyvyydeksi tuhatta lasta kohden, jotta tulosten tarkastelu olisi yhtenäisempää (Delate ym. 2004; Chien ym. 2012; Revet ym. 2018). Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys oli suurinta, vuonna 2002 Delaten (2004) ja kumppaneiden tutkimuksessa

esiintyvyys oli 24 tuhatta lasta kohden. Vastaavasti Saksassa lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys oli pienin (Schröder ym. 2017).

Lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys kasvoi suurimmassa osassa tutkimuksista. Suurin esiintyvyyden kasvu oli tanskalaisessa tutkimuksessa, jossa masennuslääkkeiden esiintyvyys 33-kertaistui (Pottegård ym. 2014). Tässä tutkimuksessa oli pisin tutkimusaika, masennuslääkkeiden käyttöä tutkittiin vuosien 1995–2011 välillä, mikä voi olla syy suurelle muutokselle. Lisäksi tanskalaisessa tutkimuksessa seurattiin vain SSRI-lääkkeiden käyttöä, mikä saattoi vaikuttaa esiintyvyyden suureen kasvuun. Sekä brittiläisessä että taiwanilaisessa tutkimuksessa esiintyvyys kasvoi 1,7-kertaiseksi (Murray ym. 2004; Chien ym. 2012). Molemmat tutkimukset sijoittuivat vuosituhannen vaihteeseen ja tutkimusajat olivat lähes yhtä pitkiä. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa esiintyvyys kasvoi 1,5-kertaiseksi (Delate ym. 2004). Pienimmät muutokset olivat saksalaisessa ja ranskalaisessa tutkimuksessa (Schröder ym. 2017; Revet ym. 2018). Saksalaisessa tutkimuksessa esiintyvyyden muutos oli 1,2-kertainen ja Ranskassa esiintyvyys pysyi tutkimusjakson aikana suhteellisen samana. Ranskassa 6–17-vuotiaiden masennuslääkkeiden esiintyvyys oli 5,0 tuhatta lasta kohden vuonna 2009 ja 5,3 tuhatta lasta kohden vuonna 2016.

Norjassa oli Euroopan ja Aasian tutkimuksista suurin esiintyvyys, mutta se voi johtua tutkimusasetelmasta (Hartz ym. 2016). Norjalaisessa tutkimuksessa tutkittiin vain 13–17-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttöä. Kaikissa muissa tutkimuksissa kävi ilmi, että juuri 13–17-vuotiaiden ikäluokassa masennuslääkkeiden käyttö on suurimmillaan alle 18-vuotiaista.

7.2.2 Masennuslääkkeiden käyttö eri ikäluokissa

Tutkimuksissa ikäluokat oli ryhmitelty eri tavoin. Tutkimustuloksien vertailtavuuden parantamiseksi tässä kirjallisuuskatsauksessa ikäkohtaisia muutoksia ja eroja käsitellään kolmessa ikäluokassa, 0–6-vuotiaat, 7–12-vuotiaat ja 13–18-vuotiaat. Vanhimmassa ikäluokassa masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys oli huomattavasti suurempi kuin muissa ikäluokissa.

Taulukko 5. Kirjallisuuskatsaukseen valikoituneet lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttöä koskevat rekisteritutkimukset

Tekijät, maa, vuosi	Tutkimuksen tavoitteet	Aineisto	Keskeisimmät tulokset
Delate ym. Yhdysvallat 2004	Tutkia alle 19-vuotiaiden masennuslääkereseptien esiintyvyyttä ja sen trendejä vuosina 1998–2002 Yhdysvalloissa.	Aineisto oli peräisin Express Scripts -yhtiön avohoidon reseptitietokannasta. Tutkimukseen poimittiin kaikki 18-vuotiaiden ja nuorempien tiedot vuosina 1998–2002.	Vuonna 1998 esiintyvyys oli 16/1000 tuhat lasta ja vuonna 2002 vastaava luku oli 24. Esiintyvyyden kasvu liittyi lisääntyneeseen SSRI-käyttöön.
Murray ym. Iso-Britannia 2004	Tutkia alle 19-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttöä Isossa-Britanniassa vuosina 1992–2001.	Tutkimuksen aineisto oli peräisin Ison-Britannian Lääke- ja tuotevalvontaviraston ylläpitämästä tietokannasta. Tutkimukseen otettiin mukaan lapsen ja nuoret, joista löytyi vähintään kuuden kuukauden tiedot ja joille oli määrätty vähintään yksi masennuslääkeresepti vuosina 1992–2001.	Masennuslääkkeiden esiintyvyys kasvoi 1,7-kertaisesti tutkimusjakson aikana. Trisyklisten masennuslääkkeiden käyttö väheni 30 %:lla. SSRI-lääkkeiden käyttö lisääntyi 10-kertaisesti.
Volkers ym. Alankomaat 2007	Tutkia alle 18-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttöä Alankomaissa 2001–2005.	Aineistona käytettiin Alankomaiden yleislääkäriasemien muodostaman tietoverkon tietokantaa, josta poimittiin alle 18-vuotiaiden tiedot tutkimusjaksolta.	Masennuslääkkeiden esiintyvyys oli 2,3/1000 lasta vuonna 2001 ja 2,0 vuonna 2005. Trisyklisten, SSRI-lääkkeiden ja muiden masennuslääkkeiden käyttö väheni.
Chien ym. Taiwan 2012	Tutkia alle 18-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttöä Taiwanissa 1997–2005.	Tutkimuksen aineisto kerättiin Taiwanin terveysviranomaisten ylläpitämästä tietokannasta. Alle 18-vuotiaiden tiedot poimittiin vuosilta 1997–2005.	Masennuslääkkeiden esiintyvyys oli 2,7/1000 lasta kohti vuonna 1997 ja tutkimuksen viimeisenä vuonna 4,7. Esiintyvyys kasvoi kaikissa masennuslääkeaineryhmissä.

Taulukko 5. Kirjallisuuskatsaukseen valikoituneet lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttöä koskevat rekisteritutkimukset

Tekijät, maa, vuosi	Tutkimuksen tavoitteet	Aineisto	Keskeisimmät tulokset
Pottegård ym. Tanska 2014	Tutkia 5–17-vuotiaiden SSRI-lääkkeiden käyttöä Tanskassa vuosina 1995–2011.	Tutkimuksen aineistona käytettiin Tanskan reseptitietokantaa. Tietokannasta poimittiin 5–17-vuotiaiden tiedot vuosilta 1995–2011.	Vuonna 1995 esiintyvyys oli 0,1/1000 lasta ja vuonna 2011 se oli 3,3.
O’Sullivan ym. Irlanti 2015	Tutkia alle 16-vuotiaiden masennuslääkkeiden käytön esiintyvyyttä Irlannissa vuosina 2002–2011.	Aineisto peräisin julkisen sairausvakuutuksen ja terveydenhuollon korvausjärjestelmän tietokannasta. Sieltä poimittiin 0–15-vuotiaiden tiedot vuosilta 2002–2011	Vuonna 2002 esiintyvyys oli 4,74/1000 lasta ja vuonna 2011 se oli 2,86. Fluoksetiini oli määrätyn masennuslääkeaine.
Hartz ym. Norja 2016	Tutkia 13–17-vuotiaiden nuorten masennuslääkkeiden esiintyvyyden muutoksia vuosina 2004–2013.	Aineisto oli peräisin Norjan reseptitietokannasta. Tiedot 13–17-vuotiaista poimittiin vuosilta 2004–2013.	Tutkimusjakson alussa esiintyvyys oli 6,4/1000 lasta ja lopussa 9,1. SSRI-lääkkeet olivat yleisimpiä.
Morkem ym. Kanada 2017	Tutkia alle 19-vuotiaiden masennuslääkkeiden esiintyvyyden muutoksia vuosina 2000–2014.	Aineisto oli peräisin tietokannasta, johon on kerätty Kanadan yksityisestä perusterveydenhuollosta tietoja. Tiedot 0–18-vuotiaista poimittiin vuosilta 2000–2014.	Masennuslääkkeiden esiintyvyys kasvoi, kunnes se alkoi pienenemään vuonna 2004. Vuonna 2009 esiintyvyys alkoi jälleen kasvamaan.
Schröder ym. Saksa 2017	Tutkia alle 18-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttöä Saksassa vuosina 2004–2011.	Aineisto oli peräisin Saksan farmakoepidemiologian tutkimukseen tarkoitettusta tietokannasta. Tietokannasta poimittiin 0–17-vuotiaiden tiedot vuosilta 2004–2011.	Masennuslääkkeiden esiintyvyys oli 1,7/1000 lasta vuonna 2004 ja 2,1 vuonna 2011. Trisyklisten masennuslääkkeiden käyttö väheni ja SSRI-lääkkeiden käyttö lisääntyi.
Revet ym. Ranska 2018	Tutkia 6–17-vuotiaiden masennuslääkkeiden käytön muutoksia vuosina 2009–2016 Ranskassa.	Aineisto oli peräisin Ranskan kansallisesta sairausvakuutustietokannasta. Tietokannasta on poimittu valmiiksi väestöä kuvaava otos tutkimustarkoitukseen. Sieltä poimittiin 6–17-vuotiaiden tiedot vuosilta 2009–2016.	Esiintyvyys oli vuonna 2009 5,1/1000 lasta kohti ja vuonna 2016 esiintyvyys oli 5,3. Sertraliini oli nuorten ja amitriptyliini lasten käytetyin masennuslääkeaine.

Suurimmassa osassa katsaukseen valikoituneissa tutkimuksissa nuorempien lasten masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys väheni, 7–12-vuotiaiden ikäluokassa masennuslääkkeiden käyttö lisääntyi maltillisesti ja esiintyvyys alkoi selkeästi kasvamaan 13 vuoden iän jälkeen. Poikkeuksena oli Delaten ja kumppaneiden (2004) tutkimus, jossa masennuslääkkeiden käyttö lisääntyi kaikissa ikäluokissa.

Kaikissa tutkimuksissa nuorimpien lasten masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys oli pienin verrattuna muihin ikäluokkiin. Yleisesti nuorimpien lasten, 0–6-vuotiaiden, masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys pieneni tai pysyi suhteellisen samana. Vain yhdessä yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa masennuslääkkeiden käyttö lähes kaksinkertaistui tässä ikäryhmässä vuosien 1998–2002 välisenä aikana (Delate ym. 2004). Taiwanilaisessa tutkimuksessa nuorimpien lasten masennuslääkkeiden käyttö pysyi suhteellisen tasaisena (Chien ym. 2012). Vuonna 1997 esiintyvyys oli 1,8 ja vuonna 2005 se oli 1,9 tuhatta lasta kohden. Masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys oli kyseisessä tutkimuksessa ja ikäluokassa suurimmillaan 2,5 tuhatta lasta kohti. Alankomaissa ja Saksassa tehdyissä tutkimuksissa oli havaittu vain yksittäisiä alle 6-vuotiaita masennuslääkkeiden käyttäjiä (Volkers ym. 2007; Schröder ym. 2017.).

Keskimmäisessä ikäluokassa, 7–12-vuotiaat, masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys pysyi suhteellisen samana tai kasvoi vähän. Ranskalaisessa tutkimuksessa masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys pieneni tässä ikäluokassa 1,8:sta 1,1:een tuhatta lasta kohti vuosien 2009–2016 aikana (Revert ym. 2018). Esiintyvyys kasvoi yksittäisinä vuosina, mutta vuoden 2012 jälkeen se vähentyi tasaisesti. Jokaisessa tutkimuksessa keskimmaisessä ikäluokassa masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys oli suurempi kuin nuorempien lasten ikäluokassa, mutta pienempi kuin 13–18-vuotiaiden nuorten ikäluokassa.

Tutkimusten suurimmat muutokset masennuslääkkeiden käytön esiintyvyydessä havaittiin vanhimmassa, 13–18-vuotiaiden nuorten ikäluokassa. Kaikissa tutkimuksissa masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys kasvoi iän myötä ja kokonaisesiintyvyyden kasvu tai väheneminen johtui nuorten masennuslääkkeiden käytön muutoksista. Norjalaisessa tutkimuksessa 13–17-vuotiaiden masennuslääkkeiden esiintyvyys pysyi tasaisena vuosien 2004–2009 välisenä aikana (Hartz ym. 2016). Tasaisuutta voidaan

selittää sillä, että vuoden 2003 lopussa julkaistiin ensimmäinen varoitus liittyen lasten ja nuorten lisääntyneeseen itsemurhariskiin masennuslääkkeen käytön yhteydessä. Vuosien 2009–2013 masennuslääkkeiden esiintyvyys alkoi taas kasvaa, ja se kasvoi selkeimmin 17-vuotiailla.

7.2.3 Sukupuolien väliset erot masennuslääkkeiden käytössä

Masennuslääkkeiden käyttö lisääntyi molemmilla sukupuolilla kaikissa tutkimuksissa, joissa kokonaisesiintyvyys oli kasvanut tutkimusjakson aikana. Tutkimuksissa, joissa esiintyvyys kasvoi, tyttöjen masennuslääkkeiden käyttö lisääntyi voimakkaammin kuin pojilla. Volkersin ja kumppaneiden (2007) tutkimuksessa, jossa esiintyvyys pieneni tutkimusjakson aikana, poikien masennuslääkkeiden käyttö väheni enemmän kuin tyttöjen. Lähes kaikissa tutkimuksissa tyttöjen masennuslääkkeiden käytön kokonaisesiintyvyys oli suurempi kuin poikien. Myös tyttöjen masennuslääkkeiden käyttö lisääntyi voimakkaammin kuin pojilla. Useimmassa tutkimuksissa nimenomaan esiintyvyyden kasvu 13–17-vuotiailla tytöillä kasvatti kokonaisesiintyvyyttä.

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa poikien masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys oli 90-luvulla suurempi kuin tytöillä, mutta vuosituhaten vaihtuessa esiintyvyys kasvoi tytöillä enemmän, jolloin tutkimusjakson lopussa tytöt käyttivät masennuslääkkeitä yhtä yleisesti tai hiukan yleisemmin kuin pojat (Delate ym. 2004). Taiwanilaisessa tutkimuksessa poikien masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys oli sama tai hieman suurempi kuin tytöillä koko tutkimusjakson ajan (Chien ym. 2012). Kaikissa muissa tutkimuksissa tyttöjen masennuslääkkeiden käyttö oli yleisempää kuin pojilla.

Kaikissa kirjallisuuskatsaukseen valikoituneissa tutkimuksissa alle 12-vuotiaat pojat käyttivät masennuslääkkeitä hieman yleisemmin kuin tytöt. Tutkimuksesta riippuen 12 tai 13 vuoden iässä tyttöjen masennuslääkkeiden käyttö alkoi lisääntyä ja he käyttivät masennuslääkkeitä huomattavasti yleisemmin kuin pojat. Norjalaisessa tutkimuksessa 13-vuotiaiden poikien ja tyttöjen masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys oli lähes sama, mutta 17-vuotiaana tytöt käyttivät masennuslääkkeitä 2,6 kertaa yleisemmin verrattuna saman ikäisiin poikiin vuonna 2013 (Hartz ym. 2016).

Katsaukseen valikoituneissa tutkimuksissa sukupuolien välisten erojen syyksi on ehdotettu diagnosointia (O’Sullivan ym. 2015; Hartz ym. 2016; Revet ym. 2018). Lääkärit diagnosoivat alle 13-vuotiaille pojille yleisemmin psykiatrisia sairauksia, kuin tytöille kun taas yli 12-vuotiaat tytöt saavat diagnoosin saman ikäisiä poikia yleisemmin. Alankomaissa tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että lääkärit määräsivät masennuslääkkeitä enemmän tytöille kuin pojille (Volkers ym. 2007).

7.2.4 Masennuslääkkeiden käytön jakautuneisuus lääkeaineittain

Melkein kaikissa tutkimuksissa SSRI:t olivat käytetyin masennuslääkeaineryhmä lapsilla ja nuorilla. SSRI-lääkkeiden esiintyvyys kasvoi kaikissa tutkimuksissa, joissa kokonaisesiintyvyys kasvoi. Trisykliset masennuslääkkeet olivat toiseksi käytetyin lääkeaineryhmä. Trisyklisten masennuslääkkeiden esiintyvyys pysyi tutkimusten aikana joko suhteellisen samana tai väheni. Monissa tutkimuksissa ei analysoitu tarkkaan muita lääkeaineryhmiä. Taiwanilainen tutkimus oli poikkeus, jossa koko tutkimuksen ajan trisykliset masennuslääkkeet olivat käytetyin masennuslääkeaineryhmä (Chien ym. 2012). Tutkimuksessa SSRI-lääkkeiden käytön esiintyvyys nelinkertaistui vuosien 1997–2005 välisenä aikana, mutta vuonna 2005 trisyklisten masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys oli edelleen suurempi kuin SSRI-lääkkeiden. Trisyklisten masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys vaihteli vuosittain ja lopulta kasvoi vähän tutkimusjakson aikana. Suurimmalla osalla trisyklisten masennuslääkkeiden käyttäjistä ei ollut psykiatrista diagnoosia. Kyseisiä lääkkeitä määrättiin luokittelemattomiin vaivoihin ja virtsaelinten sairauksiin. Lähes kaikilla SSRI-lääkkeiden käyttäjillä oli psykiatrinen diagnoosi.

Kanadalaisessa tutkimuksessa trisyklisten masennuslääkkeiden osuus kaikista määrättyistä masennuslääkkeistä muuttui tutkimuksen aikana (Morkem ym. 2017). Osuus pieneni tutkimuksen alusta vuoteen 2009, jonka jälkeen trisyklisten masennuslääkkeiden osuus kasvoi jälleen, mutta ei enää samalle tasolle kuin tutkimuksen alussa. SSRI-lääkkeet olivat tutkimuksen käytetyin masennuslääkeaineryhmä ja niiden osuus kasvoi koko tutkimusjakson ajan.

Suurimmassa osassa tutkimuksista SSRI-lääkkeiden käytön esiintyvyys kasvoi huomattavasti ja trisyklisten masennuslääkkeiden esiintyvyys väheni. Murrayn ja kumppanien tutkimuksessa (2004) SSRI-lääkkeiden käyttö kymmenkertaistui ja

trisyklisten masennuslääkkeiden käyttö väheni 30 %. SSRI-lääkkeiden käyttö lisääntyi enemmän tytöillä kuin pojilla (Delate ym. 2004, Revert 2018). Ranskalaisessa tutkimuksessa ilmeni, että lapsilla trisykliset lääkkeet ovat yleisempiä kuin SSRI:t ja vastaavasti nuorilla SSRI:t ovat yleisempiä kuin trisykliset masennuslääkkeet (Revert ym. 2018). Amitriptyliini oli 6–11-vuotiaiden käytetyin masennuslääkeaine ja sertraliini oli 12–17-vuotiaiden käytetyin.

Lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttö väheni Alankomaissa, ja trisyklisten masennuslääkkeiden käytön vähentyminen oli voimakkaampaa kuin SSRI-lääkkeiden vuosina 2001–2005 (Volkers ym. 2007). Trisyklisistä masennuslääkkeistä imipramiini oli käytetyin lääkeaine (Murray ym. 2004, Volkers ym. 2007). Vuonna 2001 paroksetiini oli käytetyin SSRI ja vuonna 2005 sitalopraami oli noussut käytetyimmäksi SSRI-lääkkeeksi. Sitalopraami oli vuoteen 2007 asti käytetyin SSRI-lääke Tanskassa, kunnes sertraliinin esiintyvyys kasvoi huomattavasti. Sertraliini oli joka vuosi käytetyin masennuslääkeaine sekä Ranskassa että Norjassa tutkimusjakson aikana.

Vuonna 2004 mäkikuisma oli lasten ja nuorten käytetyin masennuslääkeaine Saksassa (Schröder ym. 2017). Mäkikuisman käytön esiintyvyys pieneni puolella vuoteen 2011 mennessä. Sitä voi ostaa myös ilman reseptiä, joten tarkkaa tietoa mäkikuisman käytöstä ei ole saatavilla, koska tutkimuksen aineistossa oli vain lapsille ja nuorille määrätty reseptillä saatavat masennuslääkeaineet. Fluoksetiinin käytön esiintyvyys lähes nelinkertaistui ja se nousi vuonna 2011 käytetyimmäksi masennuslääkeaineeksi Saksassa. Fluoksetiinin käyttö oli yleisintä myös Irlannissa ja Kanadassa (O'Sullivan ym. 2015; Morkem ym. 2017). Monissa muissa maissa fluoksetiini oli yksi yleisimmin käytetyistä masennuslääkeaineista (Murray ym. 2004; Hartz ym. 2016; Revet ym. 2018).

7.3 Lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttö eri maissa

Kirjallisuushaku tuotti kaksi tutkimusta, joissa verrattiin eri maiden lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttöä keskenään (Bachmann ym. 2016, Wesselhoeft ym. 2020). Taulukoon 6 on kerätty näiden tutkimusten keskeiset tiedot.

Wesselhoeftin ja kumppaneiden (2020) tutkimuksessa on verrattu 5–19-vuotiaiden lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttöä Norjassa, Ruotsissa ja Tanskassa. Näissä maissa

terveydenhuoltojärjestelmät muistuttavat toisiaan ja aineistot on poimittu samantyylistä reseptitietokannoista, joissa on tiedot koko maan väestön lääkeostoista joten maita voidaan suhteellisen luotettavasti verrata keskenään. Bachmann tutkimusryhmineen (2016) tutki 0–19-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttöä viidessä eri maassa, joissa on erilaiset terveydenhuoltojärjestelmät. Aineistot on poimittu hyvin eri tyylistä tietokannoista, esimerkiksi Saksan aineisto on peräisin suurimman sairausvakuutusyhtiön tiedoista, Yhdysvaltojen aineisto on peräisin Marylandin osavaltion vähävaraisille suunnatun sairausvakuutusjärjestelmän tietokannasta ja Tanskan aineisto on poimittu koko maan kattavasta reseptirekisteristä.

Taulukko 6. Rekisteritutkimukset, joissa vertaillaan lasten ja nuorten masennuslääkkeiden käyttöä eri maissa

Tekijät, vuosi	Tutkimuksen tavoitteet	Tutkittavat maat ja aineisto	Keskeisimmät tulokset
Bachmann ym. 2016	Tutkia 0–19-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttöä viidessä eri länsimaassa vuosina 2005–2012.	Alankomaat, Iso-Britannia, Saksa, Tanska ja Yhdysvallat. Aineistot oli poimittu joko alueellisista tai kansallisista tietokannoista	Kaikissa maissa esiintyvyys kasvoi. SSRI:t oli käytetyin masennuslääkeaineryhmä.
Wesselhoeft ym. 2020	Tutkia 5–19-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttöä Skandinavian maissa vuosina 2007–2017.	Norja, Ruotsi ja Tanska. Aineistot oli poimittu kansallisista reseptitietokannoista.	Tanskassa masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys pieneni. Norjassa ja Ruotsissa esiintyvyys kasvoi. SSRI:t oli käytetyin masennuslääkeaineryhmä.

Kaikissa viidessä maassa masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys kasvoi (Bachmann ym. 2016). Saksassa esiintyvyys oli pienin ja Yhdysvalloissa suurin. Alankomaissa esiintyvyys kasvoi 17,6 %, mikä oli tutkimuksen pienin muutos. Tanskassa esiintyvyys kasvoi 60,5 %, mikä oli tutkimuksen suurin esiintyvyyden muutos vuosina 2005–2012. Kuitenkin Wesselhoeftin ja kumppaneiden tutkimuksessa Tanska oli ainoa maa, jossa masennuslääkkeiden esiintyvyys oli vähentynyt vuosina 2007–2017. Tanskalaisten lasten

ja nuorten masennuslääkkeiden käyttö väheni 19,4 %. Molemmissa tutkimuksissa oli havaittu, että Tanskassa vuonna 2010 esiintyvyys oli korkeimmillaan ja sitten se alkoi pienentyä (Bachmann ym. 2016, Wesselhoeft ym. 2020).

Norjassa ja Ruotsissa 5–19-vuotiaiden masennuslääkkeiden käyttö lisääntyi vuosina 2007–2017 (Wesselhoeft ym. 2020). Norjassa oli tutkimusjakson alussa pienin masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys, mutta Norjan esiintyvyyden kasvun ja Tanskan esiintyvyyden pienenemisen takia vuonna 2017 maissa oli sama masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys. Ruotsissa masennuslääkkeiden käytön esiintyvyys oli koko tutkimusjakson aikana suurempaa kuin Norjassa ja Tanskassa. Ruotsissa esiintyvyys lähes kaksinkertaistui tarkastelujaksolla, minkä takia vuonna 2017 ruotsalaiset lapset ja nuoret käyttivät kaksi kertaa yleisemmin masennuslääkkeitä kuin norjalaiset ja tanskalaiset. Vastaavasti Bachmannin ja kumppaneiden (2016) tutkimuksessa vuonna 2012 yhdysvaltalaiset lapset ja nuoret käyttivät kolme kertaa yleisemmin masennuslääkkeitä kuin saksalaiset.

Kummassakaan tutkimuksessa ei otettu huomioon alle 5-vuotiaiden lasten masennuslääkkeiden käyttöä, sillä kyseisessä ikäluokassa oli vain yksittäisiä käyttäjiä (Bachmann ym. 2016, Wesselhoeft ym. 2020). Masennuslääkkeiden käyttö lisääntyi iän myötä. Kaikissa maissa 15–19-vuotiaat käyttivät eniten masennuslääkkeitä. Tytöt käyttivät masennuslääkkeitä selkeästi yleisemmin kuin pojat molemmissa tutkimuksissa ja lähes kaikkina tutkimusvuosina (Bachmann ym. 2016, Wesselhoeft ym. 2020). Skandinavian maissa tehdyssä tutkimuksessa tytöt käyttivät yli kaksi kertaa yleisemmin masennuslääkkeitä kuin pojat (Wesselhoeft ym. 2020). Sukupuolien välinen ero masennuslääkkeiden käytössä oli suurinta 15–19-vuotiaiden ikäluokassa.

SSRI-lääkkeet oli käytetyin masennuslääkeryhmä kaikissa maissa yhtä poikkeusta lukuun ottamatta (Bachmann ym. 2016, Wesselhoeft ym. 2020). Vuonna 2005 Saksassa trisyklisten masennuslääkkeiden käyttäjiä oli hieman enemmän kuin SSRI-käyttäjiä, mutta vuoteen 2012 mennessä trisyklisten käyttö väheni 40 % (Bachmann ym. 2016). Kaikissa maissa paitsi Tanskassa SSRI-lääkkeiden käytön esiintyvyys kasvoi tutkimusjakson aikaa (Bachmann ym. 2016, Wesselhoeft ym. 2020).

Sitalopraami oli Alankomaissa ja Tanskassa käytetyin masennuslääkeaine lapsilla ja nuorilla vuosina 2005–2012 (Bachmann ym. 2016). Uudemmassa tutkimuksessa sitalopraami oli Tanskan käytetyin masennuslääkeaine aloitusvuonna 2007 (Wesselhoeft ym. 2020). Vuodesta 2008 eteenpäin sertraliinista tuli Tanskan käytetyin masennuslääkeaine. Sertraliini oli käytetyin masennuslääkeaine myös Norjassa, Ruotsissa ja Yhdysvalloissa (Bachmann ym. 2016, Wesselhoeft ym. 2020). Tutkimusjakson lopussa vuonna 2012 fluoksetiini oli käytetyin masennuslääkeaine sekä Isossa-Britanniassa että Saksassa (Bachmann ym. 2016). Samana vuonna Alankomaissa, Isossa-Britanniassa ja Saksassa amitriptyliini oli viidennen käytetyimmän masennuslääkeaineen joukossa. Amitriptyliini oli myös Skandinavian maissa käytetyin trisyklinen masennuslääkeaine, joskin sen käyttö oli erittäin vähäistä verrattuna SSRI-lääkeaineisiin (Wesselhoeft ym. 2020).

KIRJALLISUUSLUETTELO

- Aalberg V: Nuoruusiän psyykkinen kehitys. Lastenpsykiatria ja nuorisopsykiatria, s. 35–42, 1. painos. Toim. Kumpulainen K, Aronen E, Ebeling H, Laukkanen E, Marttunen M, Puura K, Sourander A, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2016
- Angold A, Costello E J, Erkanli A: Comorbidity. *J Child Psychol Psyc* 40: 57–87, 1999
- Angold A, Costello E J, Worthman C M: Puberty and Depression: The Roles of Age, Pubertal Status and Pubertal Timing. *Psychol Med* 28: 51–61, 1998
- Asarnow J R, Goldstein M J, Tompson M, Guthrie D: One-Year Outcomes of Depressive Disorder in Child Psychiatric In-patients: Evaluation of the Prognostic Power of a Brief Measure of Expressed Emotion. *J Child Psychol Psyc* 34: 129–137, 1993
- ATC-luokitus (online). Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, 2018 (viitattu 13.9.2019). Saatavilla Internetissä: www.fimea.fi/laaketieto/atc-luokitus
- Bachmann C J, Aagaard L, Burcu M, Glaeske G, Lakverdijk L J, Petersen I, Schuiling-Veninga C C M, Wijlaars L, Zito J M, Hoffmann F: Trends and Patterns of Antidepressant Use in Children and Adolescents from Five Western Countries, 2005–2012. *Eur Neuropsychopharm* 26: 411–419, 2016
- Balon R, Yeragani V K, Pohl R, Ramesh C: Sexual Dysfunction during Antidepressant Treatment. *J Clin Psychiat* 54: 209–212, 1993
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen K G, Zhong H, Nielsen S M, Hogg S, Mørk A, Stensøl T B: Discovery of 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): A Novel Multimodal Compound for the Treatment of Major Depressive Disorder. *J Med Chem* 54: 3206–3221, 2011
- Belmaker R H, Agam G: Major Depressive Disorder. *New Engl J Med* 358: 55–68, 2008

Bennett D S: Depression Among Children with Chronic Medical Problems: A Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol* 19: 149–169, 1994

Birmaher B, Ryan N D, Dahl R, Rabinovich H, Ambrossini P, Williamson D E, Novacenko H, Nelson B, Lo EE S, Puig-Antich J: Dexamethasone Suppression Test in Children with Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Psy* 31: 291–297, 1992

Bymaster F P, Dreshfielf-Ahmad L J, Threlkeld P G, Shaw J L, Thompson L, Nelson D L, Hemrick-Luecke S K, Wong D T: Comparative Affinity of Duloxetine and Venlafaxine for Serotonin and Norepinephrine Transporters *in vitro* and *in vivo*, Human Serotonin Receptor Subtypes, and Other Neuronal Receptors. *Neuropharmacology* 25: 871–880, 2001

Chien I-C, Hsu Y-C, Tan H K-L, Lin C-H, Cheng S-W, Chou Y-J, Chou P: Trends, Correlates, and Disease Patterns of Antidepressant Use Among Children and Adolescents in Taiwan. *J Child Neurol* 28: 706–712, 2012

Christie D, Viner R: Adolescent Development. *BMJ* 330: 301–304, 2005

Cicchetti D: Developmental Psychopathology: Reactions, Reflections, Projections. *Dev Rev* 13: 471–502, 1993

Cicchetti D, Toth S L: The Development of Depression in Children and Adolescents. *Am Psychol* 53: 221–241, 1998

Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick S E, Qin B, Whittington C, Coghill D, Zhang Y, Hazell P, Leucht S, Cuijpers P, Pu J, Cohen D, Ravindran A V, Liu Y, Michael K D, Yang L, Liu L, Xie P: Comparative Efficacy and Tolerability of Antidepressants for Major Depressive Disorder in Children and Adolescents: A Network Meta-analysis. *Lancet* 388: 881–890, 2016

Costello J E, Erkanli A, Angold A: Is There an Epidemic of Child or Adolescent Depression? *J Child Psychol Psyc* 47: 1263–1271, 2006

Criss M M, Pettit G S, Bates J E, Dodge K A, Lapp A L: Family Adversity, Positive Peer Relationships, and Children's Externalizing Behavior: A Longitudinal Perspective on Risk and Resilience. *Child Dev* 73: 1220–1237, 2002

Delate T, Gelenberg A J, Simmons V A, Motheral B R: Trends in the Use of Antidepressants in a National Sample of Commercially Insured Pediatric Patients, 1998 to 2002. *Psychiat Serv* 55:387–391,2004

Depressio (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (viitattu 14.11.2019). Saatavilla Internetissä: www.kaypahoito.fi

Duodecim lääketietokanta (online). Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 2.1.2020). Saatavilla Internetissä: <https://www.terveysportti.fi/apps/laake/>

Egger H L, Angold A: Common Emotional and Behavioral Disorders in Preschool Children: Presentation, Nosology, and Epidemiology. *J Child Psychol Psyc* 47: 313–337, 2006

EUPATI. Epidemiologic Concepts: Incidence and Prevalence. 2015. Haettu Internetistä 13.5.2020: www.eupati.eu/pharmacoepidemiology/epidemiologic-concepts-incidence-and-prevalence

Feighner J P: Mechanism of Action of Antidepressant Medications. *J Clin Psychiat* 60 (Suppl 4): 4–11

Fendrich M, Warner V, Weissman M M: Family Risk Factors, Parental Depression, and Psychopathology in Offspring. *Dev Psychol* 26: 40–50, 1990

Fleming J E, Offord D R: Epidemiology of Childhood Depressive Disorders: A Critical Review. *J Am Acad Child Psy* 29: 571–580, 1990

Foulon V, Svala A, Koskinen H, Chen T F, Saastamoinen L K, Bell J S: Impact of regulatory safety warnings on the use of antidepressants among children and adolescents in Finland. *J Child Adol Psychop* 20: 145–150, 2010

Frazer A: Antidepressants. *J Clin Psychiat* 58 (Suppl 6): 9–25, 1997

Fulkerson J A, Sherwood N E, Perry C L, Neumark-Sztainer D, Story M: Depressive Symptoms and Adolescent Eating and Health Behaviors: A Multifaceted View in a Population-Based Sample. *Prev Med* 38: 865–875, 2004

Gibbons R D, Hrown H, Hur K, Marcus S M, Bhaumik D K, Erkens J A, Herings R M C, Mann J: Early Evidence on the Effects of Regulators' Suicidality Warnings on SSRI Prescriptions and Suicide in Children and Adolescents. *Am J Psychiat* 164: 1356–1363, 2007

Granot D, Mayseless O: Attachment Security and Adjustment to School in Middle Childhood. *Int J Behav Dev* 25: 530–541, 2001

Gross J J, Muñoz R F: Emotion Regulation and Mental Health. *Clin Psychol-Sci Pr* 2: 151–164, 1995

Gunnar M R, Donzella B: Social Regulation of the Cortisol Levels in Early Human Development. *Psychoneuroendocrino* 27: 199–220, 2002

Hammad T A, Laughren T, Racoosin J: Suicidality in Pediatric Patients Treated with Antidepressant Drugs. *Arch Gen Psychiat* 63: 332–339, 2006

Hartz I, Skurtveit S, Hjellvik V, Furu K, Nesvåg R, Handal M: Antidepressant Drug Use among Adolescents during 2004–2013: a Population-based Register Linkage Study. *Acta Psychiat Scand* 134: 420–429, 2016

Hawton K, Saunders K E A, O'Connor R C: Self-harm and Suicide in Adolescents. *Lancet* 379: 2373–2382, 2012

Hazell P, Mirzaie M: Tricyclic Drugs for Depression in Children and Adolescents. *Cochrane Db Syst Rev - Intervention* 6: CD002317, 2013

Isometsä E, Karlsson H: Masennus ja neurokemia – hermovälittäjäaineiden merkitys. Kirjassa: Masennus, s. 49–65, 1. painos. Toim. Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen M O, Tuulari J, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2017

Jacobsen P L, Mahableshwarkar A R, Serenko M, Chan S, Trivedi M H: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Vortioxetine 10 mg and 20 mg in Adults with Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiat* 76 571–582, 2015

Jureidini J N, Doecke C J, Mansfield P R, Haby M M, Menkes D B, Tonkin A L: Efficacy and Safety of Antidepressants for Children and Adolescents. *BMJ Brit Med J* 328: 879–883, 2004

Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen M O, Tuulari J: Mitä masennuksella tarkoitetaan? Kirjassa: Masennus, s. Ekirja, 1. painos. Toim. Kampman O, Heiskanen T, Holi M, Huttunen M O, Tuulari J, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2017

Karlsson L, Marttunen M, Kumpulainen K: Lasten ja nuorten masennus. Kirjassa: Lastenpsykiatria ja nuorisopsykiatria, s. 294–303, 1. painos. Toim. Kumpulainen K, Aronen E, Ebeling H, Laukkanen E, Marttunen M, Puura K, Sourander A, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2016

Kaufman J, Martin A, King R A, Charney D: Are Child-, Adolescent-, and Adult-onset Depression One and the Same Disorder? *Biol Psychiat* 49: 980–1001, 2001

Kieling C, Baker-Henningham H, Belfer M, Conti G, Ertem I, Omigbodun O, Rohde L A, Srinath S, Ulkuer N, Rahman A: Child and Adolescent Mental Health Worldwide: Evidence for Action. *Lancet* 378: 22–28, 2011

Korpi E R ja Piepponen P: Trisykliset masennuslääkkeet. Kirjassa: Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, s. 397–437, 2. painos. Toim. Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E R, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019a

Korpi E R ja Piepponen P: Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät ja reseptoriestäjät. Kirjassa: Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, s. 397–437, 2. painos. Toim. Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E R, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2019b

Lansford J E, Criss M M, Pettit G S, Dodge K A, Bates J E: Friendship Quality, Peer Group Affiliation, and Peer Antisocial Behavior as Moderators of the Link between Negative Parenting and Adolescent Externalizing Behavior. *J Res Adolescence* 13: 161–184, 2003

Laukkanen E: Nuorten depressio. Lääkärin käsikirja. 2018. Haettu Internetistä 12.11.2019: www.terveysportti.fi

Liakopoulou-Kairis M, Alifieraki T, Protagora D, Korpa T, Kondyli K, Dimosthenous E, Christopoulos G, Kovanis T: Recurrent abdominal pain and headache. *Eur Child Adoles Psy* 11: 115–122, 2002

Lindholm P: Psykykläkkeet lapsilla ja nuorilla. Lääkärinkäsikirja. 2019. Haettu Internetistä 30.12.2019: www.terveysportti.fi

Luby J L, Heffelfinger A K, Mrakotsky C, Brown K M, Hessler M J, Wallis J M, Spitznagel E L: The Clinical Picture of Depression in Preschool Children. *J Am Acad Child Psy* 42: 340–348, 2003

Merikangas K R, Nakamura E F, Kessler R C: Epidemiology of Mental Disorders in Children and Adolescents. *Dialogues Clin Neurosci* 11: 7–20, 2009

Mitchell A J, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, Meader N: Prevalence of Depression, Anxiety, and Adjustment Disorder in Oncological, Haematological, and Palliative-care Settings: A Meta-analysis of 94 Interview-based Studies. *Lancet Oncol* 12: 160–174, 2011

Murray M L, de Vries C S, Wong I C K: A Drug Utilisation Stud of Antidepressants in Children and Adolescents Using the General Practice Research Database. *Arch Dis Child* 89: 1098–1102, 2004

Mäntymaa M, Puura K, Aronen E, Carlson S: Lapsuusiän psyykkinen kehitys. *Lastenpsykiatria ja nuorisopsykiatria*, s. 23–35, 1. painos. Toim. Kumpulainen K, Aronen E, Ebeling H, Laukkanen E, Marttunen M, Puura K, Sourander A, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2016

Olfson M, Marcus S C, Weissman M M, Jensen P S: National Trends in the Use of Psychotropic Medications by Children. *J Am Acad Child Psy* 41: 514–521, 2002

O’Sullivan K, Boland F, Reulbach U, Motterlini N, Kelly D, Bennett K, Fahley T: Antidepressant Prescribing in Irish Children: Secular Trends and International Comparison in the Context of a Safety Warning. *BMC Pediatr* 15: 119

Polanczyk G V, Salum G A, Sugaya L S, Caye A, Rohde L A: Annual Research Review: A Meta-analysis of the Worldwide Prevalence of Mental Disorders in Children and Adolescents. *J Child Psychol Psyc* 56: 345–365, 2015

Pottegård A, Zoëga H, Hallas J, Damkier P: Use of SSRIs among Danish Children: a Nationwide Study. *Eur Child Adoles Psy* 23: 1211–1218, 2014

Puura K: Lapsen masennus. Lääkärin käsikirja. 2018. Haettu Internetistä 11.11.2019: www.terveysportti.fi

Puura K, Laukkanen E: Biopsykososiaalinen kehitys. *Lastenpsykiatria ja nuorisopsykiatria*, s. 20–23, 1. painos. Toim. Kumpulainen K, Aronen E, Ebeling H, Laukkanen E, Marttunen M, Puura K, Sourander A, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2016

Raitasalo R, Maaniemi K: Mielenterveyden häiriöt syrjäyttävät nuoria työelämästä. *Sosiaalivakuutus* 6: 8–11, 2008

Reich W: Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA). *J Am Acad Child Psy* 39: 59–66, 2000

Revet A, Montastruc F, Raynaud J-P, Baricault B, Montrastruc J-L, Lapeyre-Mestre M: Trends and Patterns of Antidepressant use in French Children and Adolescents from 2009 to 2016. *J Clin Psychopharmacol* 38: 327–335, 2018

Rytsälä H: Depression lääkehoito. Lääkärin käsikirja. 2019. Haettu Internetistä 11.1.2020: www.terveysportti.fi

Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, Blenk T, Dittmann R W, Garbe E, Riedel O: Outpatient Antidepressant Drug Use in Children and Adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidem Dr S* 26: 170–179, 2017

Shaffer D, Fisher P, Dulcan M K, Davies M, Piacentini J, Schwab-Stone M E, Lahey B B, Bourdon K, Jensen J P, Bird H R, Canino G, Regier D A: The NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version 2.3 (DISC-2.3): Description, Acceptability, Prevalence Rates, and Performance in the MECA Study. *J Am Acad Child Psy* 35: 865–877, 1996

Shrier L A, Harris S K, Sternberg M, Beardslee W R: Associations of Depression, Self-Esteem, and Substance Use with Sexual Risk among Adolescents. *Prev Med* 33: 179–189, 2001

The Social Insurance Institution of Finland. Kelasto. 2019. Haettu Internetistä 11.3.2020: www.kela.fi/web/en/statistical-database-kelasto.

Thygesen L C, Ersbøll A K: When the Entire Population Is the Sample: Strengths and Limitations in Register-based Epidemiology. *Eur J Epidemiol* 29: 551–558, 2014

Stahl S M: Mechanism of Action of Serotonin Selective Reuptake Inhibitors: Serotonin Receptors and Pathways Mediate Therapeutic Effects and Side Effects. *J Affect Disorders* 51: 215–235, 1998

Stark P A, Traxler A J: Empirical Validation of Erikson's Theory of Identity Crises in Late Adolescence. *J Psychol* 86: 25–33, 1972

Swendsen J D, Merikangas K R: The Comorbidity of Depression and Substance Use Disorders. *Clin Psychol Rev* 20: 173–189, 2000

Thapar A, Collishaw S, Pine D S, Thapar A K: Depression in Adolescence. *Lancet* 379: 1056–1067, 2012

Tsapakis E M, Soldani F, Tondo L, Baldessarini R J: Efficacy of Antidepressants in Juvenile Depression: Meta-analysis. *Brit J Psychiat* 193: 10–17, 2008

Vitiello B, Swedo S: Antidepressant Medications in Children. *N Engl J Med* 350: 1489–1491, 2004

Volkers A C, Heerdink E R, van Dijk L: Antidepressant Use and Off-label Prescribing in Children and Adolescents in Dutch General Practice. *Pharmacoepidem Dr S* 16: 1054–1062, 2007

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC. 2018. Haettu internetistä 13.5.2020: www.whocc.no/atc/structure_and_principles/

Weissman M M, Wolk S, Goldstein R B, Moreau D, Adams P, Greenwald S, Klier C M, Ryan N D, Dahl R E, Wickramaratne R: Depressed Adolescents Grown Up. *JAMA* 281: 1707–1712, 1999

Wesselhoeft R, Jensen P B, Talati A, Reutfors J, Furu K, Strandgerg-Larsen K, Damkier P, Pottegård A, Bliddal M: Trends in Antidepressant Use among Children and Adolescents: a Scandinavian Drug Utilization Study. *Acta Psychiat Scand* 141: 34–42, 2020

Antidepressant Use and Costs among Children and Adolescents during 2008–2018: A
Nationwide Register Study

Running head: Antidepressant Use and Costs among Children and Adolescents

The Journal of Child Psychology and Psychiatry

Kathy J Hou, B. Sc (pharm.), University of Helsinki

Leena K Saastamoinen, PhD (pharm.), adjunct professor, Research Unit, The Social
Insurance Institution

Word count 5951

ABSTRACT

Background: The use of antidepressants in children and adolescents have increased despite the lack of official indications for minors. In this study we aimed to describe the trends and patterns of antidepressant use and cost among 1–17-year-old children and adolescents in Finland.

Methods: Prescription data from 2008–2018 was used from a nation-wide statistical database maintained by the Social Insurance Institution of Finland. The prevalence was calculated from the entire population and costs were analyzed as cost per prescription.

Results: The prevalence of antidepressant use in 1–17-year-olds was 5.0 per 1000 children in 2008 and 10.3 per 1000 children in 2018. Antidepressant use decreased in the age group of 1–6 years and increased slightly in the group of 7–12-years. The largest increase was in the group of 13–17 years where the growth of prevalence in girls accounted for most of the increase. In 2018, the five most commonly used antidepressants were fluoxetine, sertraline, escitalopram, mirtazapine, and venlafaxine. Fluoxetine was the most commonly used drug throughout the study period. The total cost of antidepressant use among 1–17-year-olds increased during follow-up but the cost per user decreased. The girls had a larger cost per user than the boys (95% CI), and the difference grew larger during the study time even though the cost decreased for both genders.

Conclusions: The use of antidepressants increased significantly during the study period. Adolescent girls had a substantially higher prevalence of use than boys. The results suggest that the decreased cost per user has reduced the economic burden of the patients. Further research should focus on the reasons of the increase in antidepressant use and the decrease of the cost per user among children and adolescents.

Key words: Antidepressants, children, adolescents, drug use, prevalence

1 INTRODUCTION

Antidepressant use among children and adolescents has increased globally from the 1990s (Murray, de Vries, Wong, 2004; Chien et al., 2012; Meng, D'Arcy, Tempier, 2014; Pottegård, Zoëga, Hallas, Damkier, 2014; Bachmann et al., 2016; Wesselhoeft et al., 2019). In the beginning of the 2000s, the use of antidepressants in pediatric patients declined internationally but in recent years it has been increasing again (Bachmann et al., 2016; Wesselhoeft et al., 2020). At the same time unlike other countries, the prevalence of antidepressants among children and adolescents continued to increase in Finland (Foulon et al., 2010).

Antidepressants are commonly used among children and adolescents to treat a variety of disorders, including depression, anxiety disorders, and hyperkinetic disorders without any official indications (Schröder et al., 2017). In Finland, fluoxetine is the only antidepressant agent that has an indication in treating depression in 8-year-olds and older. The following three antidepressant agents have an indication for treating obsessive-compulsive behavior, clomipramine in 5-year-olds and older, sertraline in 6-year-olds and older, and fluvoxamine in 8-year-olds and older. Amitriptyline has an indication for nocturnal enuresis in 6-year-olds and older. These indications are obtained from the summaries of product characteristics approved by the Finnish Medicines Agency. Off-label use of drugs is common in the pediatric population because of the shortage of clinical trials and regulatory approvals (Turner, Nunn, Fielding, Choonara, 1999). Because of the significant morbidity of untreated depression, it is considered that the benefits of antidepressants outweigh the risks (Bridge, Salary, Birmaher, Asare, Brent, 2005; Hetrick, McKenzie, Cox, Simmons, Merry, 2012). Therefore, antidepressants are widely used in children and adolescents despite their off-label status.

In a review article, there was evidence that children 6-years-old and older and adolescents treated with fluoxetine, sertraline, and escitalopram had a small but statistically significant reduction in depression severity scores than those receiving placebo (Hetrick et al., 2012). However, the efficacy and safety of antidepressants has been a controversial topic (Vitiello & Swedo, 2004). In 2003, the first warnings of off-label selective serotonin-reuptake inhibitor (SSRI) use in children were published and in 2004 the U.S.

Food and Drug Administration (FDA) issued a black box warning to all SSRIs concerning the risk of suicidal behavior. Even studies published in recent years have conflicting results on self-harm and suicide (Högberg & Bremberg, 2018; Dragioti et al., 2019). The decrease of self-harm has been slower in countries with a high prevalence of antidepressant use which might indicate that antidepressants increase the risk of self-harm (Högberg et al., 2018). Yet, in a systematic review only venlafaxine had an association with an increased suicidality (Dragioti et al., 2019). In addition to the increased risk of suicidal behavior, SSRIs have other adverse effects for example headache, insomnia, and nausea (Wilens, et al. 2003). Long-term effects of antidepressants are unknown as there are few long-term studies on depression in children and adolescents (Hetrick et al., 2012).

The World Health Organization's Global Burden of Disease (GBD) study of 2019 estimated that depressive disorders are one of the ten most important drivers of increasing burden from teenage years to old age. Use of antidepressants means economic burden to the users and their families, but to our best knowledge, there is a lack of recent studies of costs and cost effectiveness of antidepressant treatment in children and adolescents. Children with depression have higher health care expenditures than children without depression (Lynch & Clarke, 2006). In Domino et al.'s (2009) study, the combination of cognitive-behavioral therapy and fluoxetine was more cost effective than either treatment alone. Due to the existing risks of antidepressants, pharmacotherapy for children and adolescent's depression should be closely monitored and the trends followed. Despite the controversy in risks and benefits, there is a limited number of studies on antidepressant use among children and adolescents from recent years and a lack of studies on the economic burden of pediatric antidepressant use.

The aim of this study is to investigate trends in prevalence and costs of antidepressant use among Finnish children and adolescents during 2008–2018. The secondary objective is to characterize differences between genders, age groups, and different antidepressant agents.

2 METHODS

2.1 Data source and data collection

This was a population-based descriptive drug utilization and cost study using data from Kelasto which is a statistical database maintained by the Social Insurance Institution of Finland (SII). The database's information on all Finnish residents' reimbursable prescriptions and reimbursed drugs dispensed in community pharmacies in Finland is based on the Finnish Prescription Registry. Drugs are classified in the database according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. The database contains data on number of patients who are dispensed prescription drugs, costs of reimbursed drugs, patients' age and gender which were extracted from the database for this study. Whereas, information on dosage or indications are not included in the database. Antidepressant drugs under the ATC code N06A were included in this study.

2.2 Study population

The study period was from 1st of January 2008 to 31st of December 2018. The study population comprised of 1 to 17-year-old children and adolescents who had gotten antidepressants dispensed at least once during the calendar year. The total number of children and adolescents aged 1–17 in each year in Finland was used as the denominator when calculating the prevalence of antidepressant users. Children younger than 1 year were excluded due to small discrepancies in the data furthermore the data was negligible. Since the objective of this study was to investigate antidepressant use in minors, adolescents aged 18 or older were excluded from this study. The study population was divided into three age groups: under school-age 1–6, elementary school-aged 7–12, and high school-aged 13–17-year-olds. In Finland, children requiring psychiatric care and aged 12 and younger are generally treated in child psychiatric units and 13-year-olds and over are treated in adolescent psychiatric units.

2.3 Analysis

The data extracted from the Kelasto database was analyzed with Microsoft Excel (version 16.16). The prevalence of antidepressant use was expressed as the number of users per

1000 children per year. Trends in the prevalence of antidepressants were observed by gender and age groups. The five most commonly used antidepressants were selected based on prescription rates and analyzed more closely. The costs were analyzed as costs per prescription. The age group of 1–6-year-olds was not included in the cost analysis due to the small number of antidepressant prescriptions in the group. The 95% confidence intervals (CI) were calculated and compared for yearly prevalences. If there was no overlapping of confidence intervals, the differences were considered to be statistically significant.

2.4 Ethics

According to Finnish legislation, there was no requirement for ethics committee approval since only aggregated and de-identified data were used.

3 RESULTS

3.1 Trend in prevalence

The prevalence of children and adolescents who used antidepressants increased steadily from 5.0 to 10.3 per 1000 children during the study period (Table 1). The yearly growth was fastest, 22%, between 2016 and 2017, i.e. from 7.4 to 9.0 per 1000 children.

The prevalence of antidepressant use in different ages in the years 2008, 2013, and 2018 is shown in Figure 1. The pattern was similar in all study years, but the level of prevalence increased by time. The prevalence decreased slightly in the age group of 1–6 years (Table 1). It increased in the group of 7–12 years and in the group of 13–17 years.

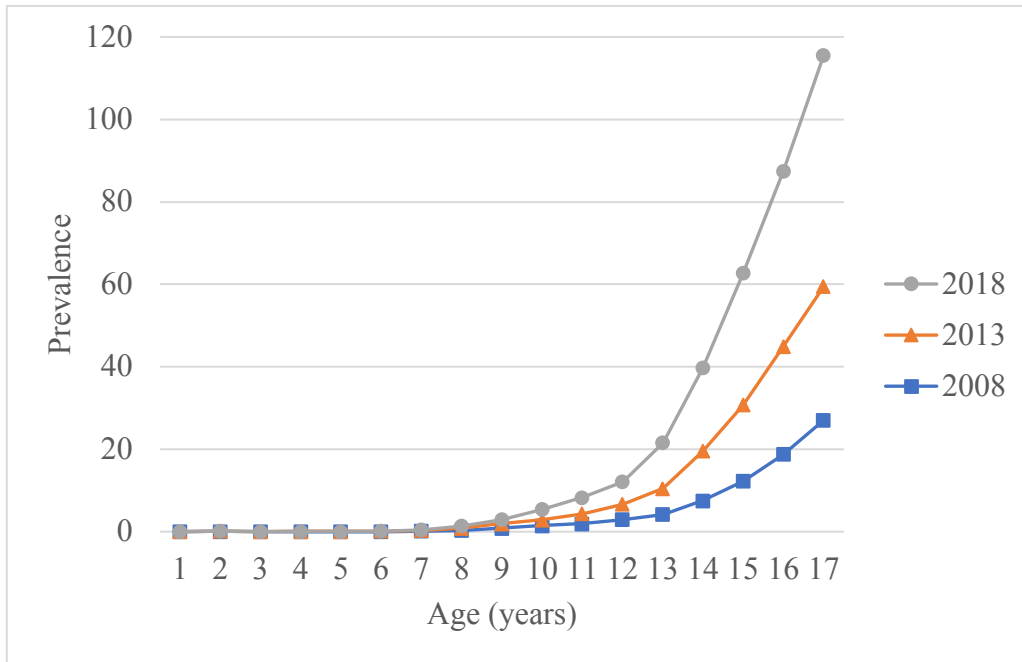


Figure 1. Prevalence of antidepressant use per 1000 children for children aged 1–17 years in 2008, 2013, and 2018.

3.2 Antidepressant use by age and gender

Adolescents aged 13–17 years had the highest prevalence of antidepressant use in all of the study years (Table 1). In addition, the same age group had the fastest increase of prevalence during the study years. The prevalence more than doubled in the age group of 13–17 from 14.07 to 32.16 per 1000 adolescents. In the age group of 7–12 years the prevalence increased from 1.33 in 2008 to 2.27 in 2018 per 1000 children. In children aged 1–6 years the prevalence was lowest and decreased during the study time, from 0.04 to 0.01 per 1000 children.

The overall prevalence of antidepressant use was higher in girls than in boys in all study years, and was increasing faster in girls than in boys (Table 1 and Figure 2). Girls had a 2.2-fold increase, and boys a 1.8-fold increase of prevalence during the study years (Table 1). The gender difference increased throughout the study time. In 2008, girls were 1.9 times more likely and in 2018 already 2.4 times more likely to use antidepressants than boys.

In the younger age group of 7–12 years, boys were more likely to use antidepressants than girls throughout the study period. Boys had a slightly higher prevalence of antidepressant use than girls at 12 years but at 14 years the prevalence began to rise notably for girls (Figure 2). The group of girls aged 13–17 had the largest increase of antidepressant use with a 2.4-fold increase during the study years and boys of the same age group had a 2.0-fold increase.

Table 1. Prevalence of antidepressant drug use per 1000 children per year

	2008			2009			2010		
	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI
Total	5129	4.97	4.84–5.11	5379	5.23	5.10–5.37	5595	5.47	5.33–5.61
Gender									
Boys	1809	3.34	3.28–3.60	1932	3.68	3.52–3.85	1988	3.81	3.64–3.98
Girls	3320	6.57	6.35–6.80	3447	6.85	6.63–7.08	3607	7.2	6.97–7.44
Age group (years)									
1–6	14	0.04	0.02–0.07	22	0.06	0.04–0.09	17	0.05	0.03–0.08
7–12	467	1.33	1.21–1.45	478	1.37	1.26–1.50	507	1.46	1.34–1.60
13–17	4648	14.07	13.67–14.48	4879	14.97	14.56–15.39	5071	15.91	15.48–16.35
	2011			2012			2013		
	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI
Total	5978	5.85	5.71–6.00	6222	6.11	5.96–6.26	6324	6.21	6.06–6.37
Gender									
Boys	2016	3.86	3.70–4.03	2002	3.84	3.68–4.02	2091	4.02	3.85–4.19
Girls	3962	7.93	7.69–8.18	4220	8.47	8.22–8.73	4233	8.5	8.25–8.76
Age group (years)									
1–6	17	0.05	0.03–0.08	12	0.03	0.02–0.06	11	0.03	0.02–0.05
7–12	515	1.48	1.36–1.61	496	1.42	1.30–1.55	534	1.51	1.39–1.65
13–17	5446	17.49	17.03–17.95	5714	18.76	18.28–19.24	5779	19.31	18.82–19.81

Table 1. Prevalence of antidepressant drug use per 1000 children per year

	2014			2015			2016		
	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI
Total	6563	6.45	6.29–6.60	6663	6.55	6.39–6.71	7516	7.37	7.21–7.54
Gender									
Boys	2158	4.15	3.98–4.33	2176	4.18	4.01–4.36	2292	4.39	4.22–4.58
Girls	4405	8.85	8.59–9.11	4487	9.02	8.76–9.29	5224	10.5	10.22–10.79
Age group (years)									
1–6	4	0.01	0.004–0.03	3	0.01	0.003–0.02	6	0.02	0.008–0.04
7–12	579	1.62	1.50–1.76	630	1.74	1.61–1.88	687	1.88	1.74–2.02
13–17	5980	20.24	19.73–20.75	6030	20.59	20.09–21.11	6823	23.16	22.62–23.71
	2017			2018					
	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI			
Total	9163	9.02	8.84–9.20	10394	10.28	10.09–10.48			
Gender									
Boys	2745	5.28	5.09–5.48	3117	6.03	5.82–6.25			
Girls	6418	12.93	12.62–13.25	7277	14.72	12.39–15.06			
Age group (years)									
1–6	3	0.01	0.003–0.03	5	0.01	0.006–0.03			
7–12	759	2.05	1.91–2.20	874	2.27	2.12–2.43			
13–17	8401	28.45	27.86–29.06	9542	32.16	31.53–32.80			

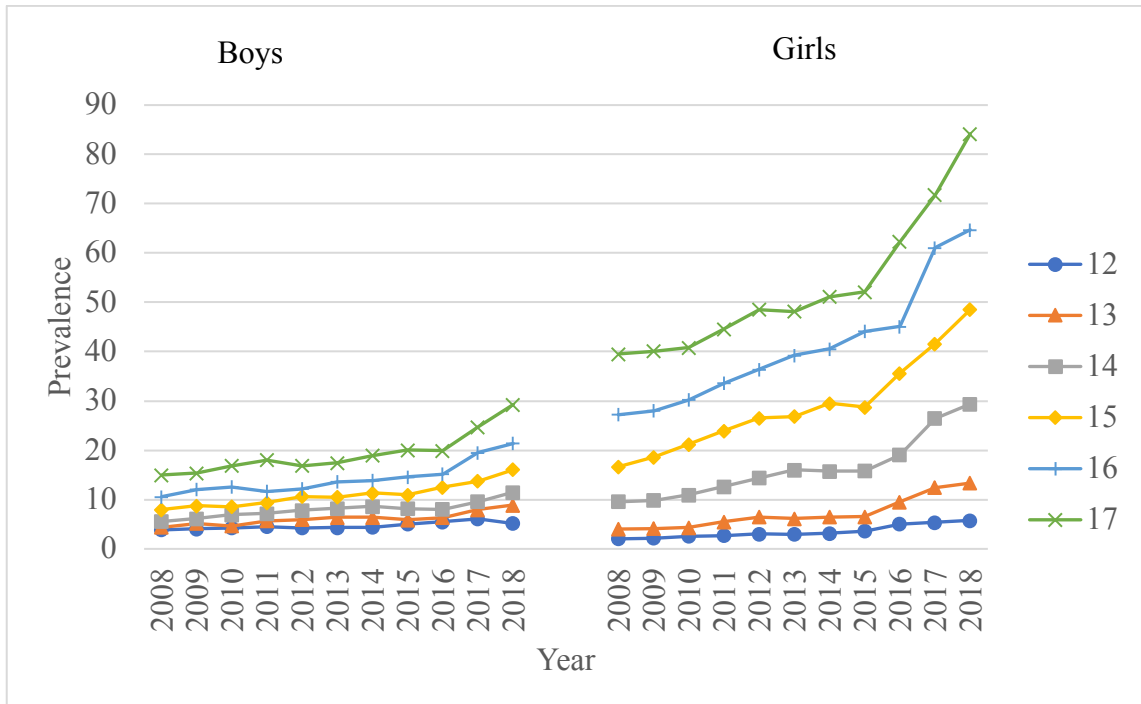


Figure 2. The gender difference of prevalence of antidepressant use per 1000 adolescent for adolescents aged 12–17 years during the study years 2008–2018.

3.3 Differences between antidepressant groups

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI, N06AB according to the ATC classification) was the most commonly used group of antidepressants during the study period (Table 2). In 2008, the prevalence of SSRI use was 4.36 and in 2018 it had increased to 9.30 per 1000 children. The group of other antidepressants (N06AX) was the runner-up, and had a steady increase of use. The prevalence of this group of antidepressants per 1000 children was 0.77 in the beginning of the study period and grew to 1.86 at the end. The use of tricyclic antidepressants (TCA, N06AA) decreased during the study period. The use of TCAs was highest in 2008 and 2010 with a prevalence of 0.13 per 1000 children. The prevalence was at its lowest in 2014 when it was 0.02.

Table 2. Prevalence of antidepressant group and agent use per 1000 children per year Tarvitaanko tätä taulukkoa?

	2008			2009			2010		
	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI
Antidepressant group									
TCA	131	0.13	0.11-0.15	102	0.10	0.08-0.12	124	0.12	0.10-0.14
SSRI	4 503	4.36	4.24-4.49	4 761	4.63	4.50-4.76	4 903	4.79	4.66-4.93
Other	792	0.77	0.72-0.82	844	0.82	0.77-0.88	936	0.91	0.86-0.98
Antidepressant agent									
Fluoxetine	2 191	2.12	2.04-2.21	2 284	2.22	2.13-2.31	2 321	2.27	2.18-2.36
Sertraline	661	0.64	0.59-0.69	787	0.77	0.71-0.82	824	0.81	0.75-0.86
Escitalopram	1 147	1.11	1.05-1.18	1 314	1.28	1.21-1.35	1 403	1.37	1.30-1.44
Mirtazapine	638	0.62	0.57-0.67	646	0.63	0.58-0.68	710	0.69	0.64-0.75
Venlafaxine	135	0.13	0.11-0.15	166	0.16	0.14-0.19	181	0.18	0.15-0.20
	2011			2012			2013		
	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI
Antidepressant group									
TCA	123	0.12	0.10-0.14	119	0.12	0.10-0.14	40	0.04	0.03-0.05
SSRI	5 251	5.14	5.00-5.28	5 521	5.42	5.28-5.56	5 637	5.54	5.39-5.68
Other	730	0.71	0.66-0.77	996	0.98	0.92-1.04	1 059	1.04	0.98-1.10
Antidepressant agent									
Fluoxetine	2 619	2.56	2.47-2.66	2 891	2.84	2.74-2.94	3 113	3.06	2.95-3.17
Sertraline	936	0.92	0.86-0.98	1 057	1.04	0.98-1.10	1 113	1.09	1.03-1.16
Escitalopram	1 447	1.42	1.35-1.49	1 368	1.34	1.27-1.42	1 320	1.30	1.23-1.37
Mirtazapine	734	0.72	0.67-0.77	689	0.68	0.63-0.73	729	0.72	0.67-0.77
Venlafaxine	203	0.20	0.17-0.23	234	0.23	0.20-0.26	240	0.24	0.21-0.27

Table 2. Prevalence of antidepressant group and agent use per 1000 children per year

	2014			2015			2016		
	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI
Antidepressant group									
TCA	24	0.02	0.016-0.04	27	0.03	0.02-0.04	25	0.02	0.017-0.04
SSRI	5 884	5.78	5.63-5.93	5 992	5.89	5.74-6.04	6 767	6.64	6.48-6.80
Other	1 139	1.12	1.06-1.19	1 159	1.14	1.08-1.21	1 316	1.29	1.22-1.36
Antidepressant agent									
Fluoxetine	3 266	3.21	3.10-3.32	3 334	3.28	3.17-3.39	3 762	3.69	3.58-3.81
Sertraline	1 339	1.32	1.25-1.39	1 507	1.48	1.41-1.56	1 828	1.79	1.71-1.88
Escitalopram	3 266	3.21	3.10-3.32	3 334	3.28	3.17-3.39	3 762	3.69	3.58-3.81
Mirtazapine	784	0.77	0.72-0.83	746	0.73	0.68-0.79	830	0.81	0.76-0.87
Venlafaxine	274	0.27	0.24-0.30	291	0.29	0.26-0.32	291	0.29	0.26-0.32
	2017			2018					
	n	Prevalence	95% CI	n	Prevalence	95% CI			
Antidepressant group									
TCA	31	0.03	0.02-0.04	44	0.04	0.03-0.06			
SSRI	8 205	8.07	7.90-8.25	9 406	9.30	9.12-9.49			
Other	1 705	1.68	1.60-1.76	1 875	1.85	1.77-1.94			
Antidepressant agent									
Fluoxetine	4 613	4.54	4.41-4.67	5 068	5.01	4.88-5.15			
Sertraline	2 347	2.31	2.22-2.40	2 969	2.94	2.83-3.04			
Escitalopram	1 640	1.61	1.54-1.69	1 887	1.87	1.78-1.95			
Mirtazapine	1 053	1.04	0.98-1.10	1 094	1.08	1.02-1.15			
Venlafaxine	362	0.36	0.32-0.39	426	0.42	0.38-0.46			

3.3.1 Five most commonly used antidepressant agents

The five most commonly used antidepressants were fluoxetine, sertraline, escitalopram, mirtazapine, and venlafaxine. Fluoxetine had the highest prevalence of use and the prevalence continued to increase throughout the study period (Table 2 and Figure 3). Fluoxetine use accounted for over 40% of antidepressant use during the study years. Fluoxetine use increased steadily with a 2.4-fold increase between 2008 and 2018. The prevalence of fluoxetine use per 1000 children was 2.12 in the beginning of the study period and it grew to 5.01 at the end.

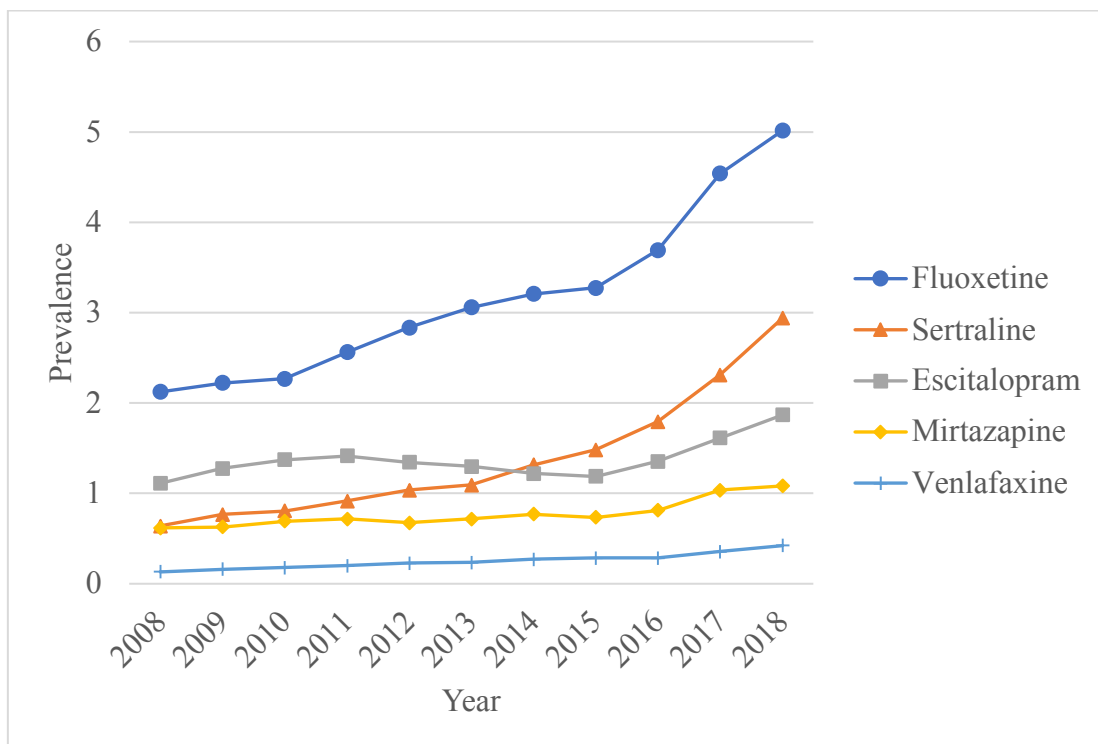


Figure 3. Prevalence (number of users per 1000 children per year) of the five most commonly used antidepressant agents during 2008–2018.

In 2018, sertraline was the second most used antidepressant for children and adolescents (Figure 3). The prevalence of sertraline grew steadily during the study period. Out of the five most commonly used antidepressant agents, sertraline use had the biggest growth, 4.6-fold increase, during the study period. The prevalence of sertraline use was 0.64 per 1000 children in the beginning of the study period and it grew to 2.94. Escitalopram had the smallest increase during the study years with a 1.7-fold increase. During the first study

years escitalopram was the second most used antidepressant but in 2014 sertraline surpassed it. At the end of the study period it was the third most used antidepressant agent with the prevalence of 1.87 per 1000 children.

3.4 Costs of antidepressants in children and adolescents

The total cost of antidepressants for children aged 1–17 years was EUR 406 500 in 2008 and EUR 706 100 in 2018 which accounted for a 73.7% increase in costs. The total cost grew steadily each year except for 2011 when it decreased for one year. The cost per user decreased during the study period from EUR 79.26 per prescription in 2008 to EUR 67.94 in 2018, accounting for a 14% decrease (Figure 4). The largest drop in cost per antidepressant user was from EUR 78.32 in 2010 to 69.60 in 2011 (11%). From 2011 the cost per user began to rise again and after 2015 the cost began to decrease. By the end of the study period in 2018, the cost per antidepressant user was at its lowest.

3.4.1 Costs by gender

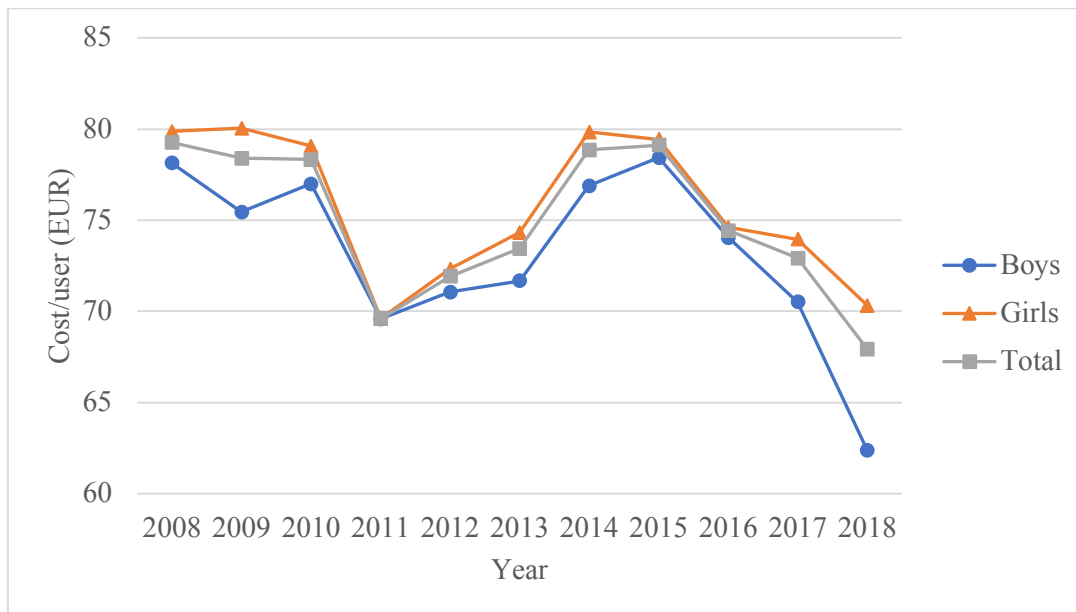


Figure 4. Cost per antidepressant user for children aged 1–17 years by gender and in total in 2008–2018.

Throughout the study period girls had a higher cost per antidepressant user than boys, and the difference grew larger by time, because the cost for boys decreased faster than that

for the girls (Figure 4). The cost per user for boys was EUR 78.13 in 2008 and 62.38 in 2018 which accounted for a 20% decrease. The cost per antidepressant user for girls had a 12% decrease. Girls' cost per user was EUR 79.87 in 2008 and decreased to 70.31 in 2018.

3.4.2 Costs for the five most commonly used antidepressant agents

For the five most commonly used antidepressant agents, the costs per antidepressant user decreased for escitalopram, mirtazapine, and venlafaxine between 2008 and 2018 (Figure 5). Escitalopram had an 85% decrease in cost per user from EUR 167.34 per user in 2008 to EUR 25.83 in 2018. Mirtazapine had a 29% decrease in cost per user during the study period. In 2008, the cost was EUR 32.38 and in 2018 it was 23.14. The fluctuations in the costs of mirtazapine during the study time were moderate compared to the other commonly used antidepressant agents. The decrease for venlafaxine's cost during the study period was 56% from 278.51 in 2008 to EUR 122.70 per user in 2018. Venlafaxine had the most fluctuation in costs during the study time out of the five most commonly used antidepressant agents.

The cost per user for both fluoxetine and sertraline increased during the study period (Figure 5). In 2008, fluoxetine's cost per user was EUR 44.57 and it was EUR 62.02 by 2018 accounting for a 39% increase. Respectively, sertraline's cost per user increased by 87% from EUR 28.84 in 2008 to EUR 53.89 in 2018.

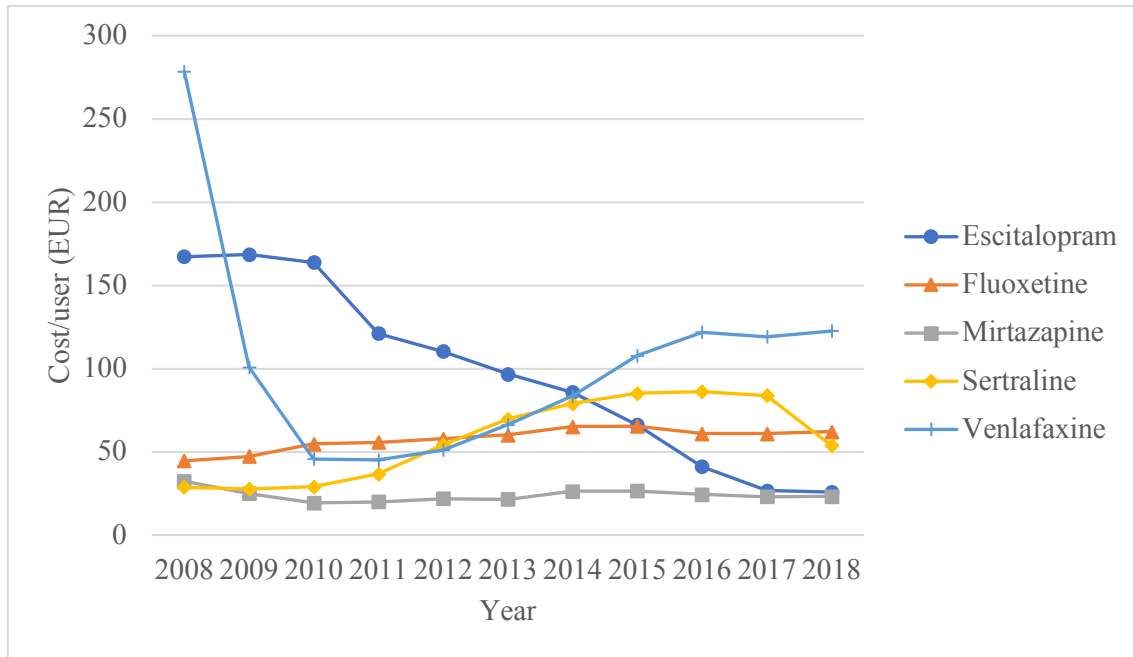


Figure 5. Cost of the five most commonly used antidepressant agents during 2008–2018.

4 DISCUSSION

This study showed trends in antidepressant use and costs among children and adolescents during 2008–2018. The overall prevalence had a 2.1-fold increase. Out of all age and gender groups, adolescent girls aged 12–17 had the highest prevalence throughout the study years. Fluoxetine was the most used antidepressant during the study time. Escitalopram was the second most used antidepressant until 2014 when sertraline became the second most used antidepressant. The total antidepressant cost for children and adolescents increased by 73.7% during the study period, but the cost per user decreased by 14.0%. The girls had a higher cost per antidepressant user than boys, and the difference grew larger during the study time despite the decrease of cost for both genders.

We found that antidepressant use doubled. Our finding was in line with other recent studies (Bachmann et al., 2016; Wesselhoeft et al., 2020). According to our findings, prevalence of antidepressant use among children and adolescents in Finland was lower than that in Sweden but higher than in Denmark and Norway (Wesselhoeft et al., 2020). The prevalence of antidepressant use among 0–19-year-olds has been increasing in many

western countries from 2005 (Meng et al., 2014; Bachmann et al., 2016; Wesselhoeft et al., 2020). However, the prevalence is not increasing in every western country, both in Denmark and in Ireland antidepressant use has been decreasing (O’Sullivan et al., 2015; Wesselhoeft et al., 2020). The reason for these changes is not entirely clear but the authors in both studies suggest that it might be a delayed reaction of the issued black box warnings. The increase in prevalence of antidepressants is in line with recent trends in other psychotropic drugs among children and adolescents (Olfson, Blanco, Liu, Wang, Corell, 2012; Bachmann et al., 2016; Vuori, Koski-Pirilä, Martikainen, Saastamoinen, 2019; Varimo, Saastamoinen, Rättö, Mogk, Aronen, 2020). Studies have shown that the increase in diagnosis of depressive disorders are connected to the increase in antidepressant use prevalence (Skovlund, Kessing, Mørch, Lidegaard, 2017; Skurtveit et al., 2018). Further information is needed on the reasons of increased antidepressant use among children and adolescents.

Fluoxetine was the most used antidepressant during the study years. Escitalopram was the second most used antidepressant agent until sertraline use passed it in 2014. Mirtazapine was the fourth most used and venlafaxine the fifth most used. The use of both of the latter antidepressants increased steadily. Yet in Finland, fluoxetine, clomipramine, sertraline, fluvoxamine, and amitriptyline are the only antidepressants with official indications for patients under 18-years-old. This suggests that there is substantial off-label use in Finnish children and adolescents as only two of the five most commonly used antidepressant agents have an indication to treat pediatric patients. Antidepressants are used to treat for example anxiety and eating disorders (Volkers, Heerdink, van Dijk, 2007). We speculate that clinicians prescribe off-label antidepressants to treat pediatric anxiety disorders reflecting the official anxiety disorder indication in the adult population. There is a need for more information on what diseases are treated with antidepressants among minors.

Our finding that adolescent girls aged 13–17 had the highest prevalence in antidepressant use is consistent with other studies (O’Sullivan et al., 2015; Bachmann et al., 2016; Wesselhoeft et al., 2020). In our and previously mentioned studies, girls had a higher prevalence of antidepressant use than boys. Controversially, in Taiwan the prevalence of antidepressant use was higher or similar among boys depending on the year (Chien et al.,

2012). This study also revealed that in the age group of 1–12, the prevalence of antidepressant use was higher in boys but after the age of thirteen the prevalence for girls was significantly higher than for boys. These findings were similar to other studies as well (O’Sullivan et al., 2015; Bachmann et al., 2016; Wesselhoeft et al., 2020). There is no evident reason for why teenage girls’ prevalence is higher than boys’. Some research show that girls aged 12–17 are perhaps more likely to meet the diagnostic criteria of depression than same aged boys (Keller et al., 2001). Teenage girls’ high antidepressant prevalence might be connected to women’s high prevalence of both anxiety and depressive disorders (Kessler, 2003; McLean, Asnaani, Litz, Hofmann, 2011). Throughout the lifespan, women are more likely to develop an anxiety or depressive disorder than men.

In our study we found that prevalence of antidepressants was significantly higher among adolescents than children. We suspect that there are a couple of reasons for this. Previous studies have shown that antidepressants are more efficient in adolescents than in children which could contribute to the higher antidepressant prevalence in adolescents than in children (Tsapaskis, Soldani, Tondo, Baldessarini, 2008). Additionally, according to Finnish guidelines only physicians who are specialized in child psychiatry can prescribe antidepressants for children under 13-years-old. General practitioners can prescribe antidepressants to adolescents with mild depression without consulting a specialized physician which improves the access to antidepressant medication for adolescents.

In this study, SSRIs were the most commonly used antidepressants and had the most significant increase in prevalence of antidepressant agents. Tricyclic antidepressant use decreased during the study period. Both of these findings are consistent with previous studies (Bachmann et al., 2016; Revet et al., 2018; Wesselhoeft et al., 2020). According to previous studies, tricyclic antidepressants are not efficient in treating depression among children and adolescents, which could explain why tricyclic antidepressants are not used anymore (Hazell, O’Connell, Heathcote, Robertson, Henry, 1995; Tsapaskis et al, 2008). After 2012, the prevalence of TCAs dropped. This could be explained by the fact that during 2013 amitriptyline lost its reimbursement status and thus was left out of the Kelasto database which only includes reimbursed drugs. In 2004, the Food and Drug Administration (FDA) requested a black box warning on all SSRIs regarding the risk of

suicidal behaviour in children and adolescents. This warning caused an immediate decrease in antidepressant use in some studies (Bhatia et al., 2008; O'Sullivan et al., 2015). Yet, after the immediate decrease the SSRI use began to increase again (Hartz et al., 2016). However, the black box warning did not decrease the prevalence of antidepressant use among children and adolescents in Finland (Foulon et al., 2010).

In this study, fluoxetine was the most used antidepressant agent which is in accordance with Finnish guidelines that states that fluoxetine is the recommended antidepressant agent to use among children and adolescents. According to guidelines it is recommended to prescribe other SSRIs to adolescents if fluoxetine is not efficient enough. This might be the reason for sertraline and escitalopram being the second and third most used antidepressant agent in 2018, respectively. The use of sertraline might also relate to the fact that sertraline had an official indication to treat OCD in patients over 6-years-old throughout the study time and thus clinicians prescribe sertraline more for other indications as well. Escitalopram is the most used SSRI and mirtazapine is the most used antidepressant agent for Finnish adults which might be a reason why both of them are one of the most used agents among minors. Mirtazapine also has sedative properties and has an off-label use to induce sleep, and this property might be utilized also in minors (San & Arranz, 2006).

Studies about antidepressant costs for children and adolescents are limited. Therefore, our study provides new information on this unstudied topic. Children with depression have higher health care expenditures than children without depression (Lynch et al., 2006). In the late 1990s, psychotropic drug expenditures of under 17-year-olds increased as a result of mainly more patients being prescribed drugs and preference of newer and more expensive drugs (Martin & Leslie, 2003). In our study, the total prevalence doubled but the total cost did not double which indicates that the costs are not completely dependent on prevalence.

In April of 2009, Finland introduced a reference price system for prescription pharmaceuticals which might explain some of the changes in cost per user. The generic substitution and reference price system in Finland have shown to have short-term effects on costs of prescription pharmaceuticals but the prices tend to either stagnate or increase

slightly after some time (Dylst, Vulto, Simoens, 2011; Koskinen, Mikkola, Saastamoinen, Ahola, Martikainen, 2015). The cost per user of sertraline fluctuated despite the fact that sertraline prevalence increased yearly. Venlafaxine had the most drastic changes in cost which can be explained by the expiration of its patent in late 2008 and joining the reference price system in 2009. After the patent expired the cost per user decreased immediately but after a few years it began to rise again. In 2011, the cost per user had the biggest decrease during the study period. This decrease might be explained by escitalopram joining the reference price system.

The most significant strength of this study was the use of a nationwide register data based on the entire population of Finland, which eliminates recall and selection biases. Most of the antidepressants are reimbursable which means that they are included in the used database with the exception of amitriptyline since 2013. The analysis was based on dispensed prescriptions but it might not reflect the actual intake of antidepressants or duration of treatment. Changes in treatment durations might affect the costs of antidepressants. Another limitation in this study was that the data source does not provide indications for prescribed medicine. Furthermore, the database excludes data of medicine use in hospitals. However, many patients receiving hospital care stay shorter periods in hospitals, and most likely have dispensings in community pharmacies during the calendar year. Thus, shorter periods in hospitals do not affect the annual prevalence.

5 CONCLUSIONS

This nationwide study proves novel findings on antidepressant utilization and costs in children and adolescents. We found that the use of antidepressants increased about two-fold among children and adolescents in Finland during 2008–2018 despite the risks and off-label use of antidepressant use among minors. In the age group of 1–12-year-olds boys had a slightly higher prevalence than girls of the same age but in the age group of 13–17-year-old girls had a substantially higher prevalence than the boys. The 13-17 year olds also had the biggest increase of prevalence and were mainly responsible of the increase of total prevalence. The five most used antidepressant agents in 2018 were fluoxetine, sertraline, escitalopram, mirtazapine, and venlafaxine, respectively. Fluoxetine was the most used antidepressant throughout the study period. Even though

the total cost of antidepressants increased, the cost per user decreased. Girls had a larger cost per user than boys. The difference in cost between genders grew yearly throughout the study period. Despite fluoxetine having the highest prevalence in the study, it did not have the highest cost per user. There is a very limited amount of information on minor's antidepressant cost which is why more research is needed in the costs and economic burden of antidepressant use among children and adolescents. Further research should also be conducted for the reasons of the increase in antidepressant use in children and adolescents.

REFERENCES

- Bachmann, C.J., Aagaard, L., Burcu, M., Glaeske, G., Lakverdijk, L.J., Petersen, I., Schuiling-Veninga, C.C.M., Wijlaars, L., Zito, J.M., Hoffmann, F. (2016). Trends and Patterns of Antidepressant Use in Children and Adolescents from Five Western Countries, 2005–2012. *European Neuropsychopharmacology*, 26, 411–419.
- Bhatia, S.K., Rezac, A.J., Vitiello, B., Sitorius, M.A., Buehler, B.A., Kratochvil, C.J. (2008). Antidepressant Prescribing Practices for the Treatment of Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18, 70–80.
- Bridge, J.A., Salary, C.B., Birhamer, B., Asare, A.G., Brent, D.A. (2005). The Risks and Benefits of Antidepressant Treatment for Youth Depression. *Annals of Medicine*, 37, 404–412.
- Chien, I-C., Hsu, Y-C., Tan, H.K-L., Lin, C-H., Cheng, S-W., Chou, Y-J., Chou, P. (2012). Trends, Correlates, and Disease Patterns of Antidepressant Use Among Children and Adolescents in Taiwan. *Journal of Child Neurology*, 28, 706–712.
- Domino, M.E., Foster, E.M., Vitiello, B., Kratochvil, C.J., Burns, B.J., Silve, S.G., Reinecke, M.A., Match, J.S. (2009). Relative Cost-Effectiveness of Treatments for Adolescent Depression: 36-Week Results from the TADS Randomized Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47, 711–720
- Dragioti, E., Solmi, M., Favaro, A., Fusar-Poli, P., Dazzan, P., Thompson, T., Stubbs, B., Firth, J., Fornaro, M., Tsartsalis, D., Carvalho, A.F., Vieta, E., McGuire, P., Young, A.H., Il Shin, J., Correll, C.U., Evangelou, E. (2019). Association of Antidepressant Use with Adverse Health Outcomes: A Systematic Umbrella Review, 76, 1241–1255.
- Dylst, P., Vulto, A., Simoens, S. (2011). The Impact of Reference-pricing Systems in Europe: A Literature Review and Case Studies. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcome Research*, 11, 729–737.
- Foulon, V., Svala, A., Koskinen, H., Chen, T.F., Saastamoinen, L.K., Bell, J.S. (2010). Impact of Regulatory Safety Warnings on the Use of Antidepressants among Children

and Adolescents in Finland. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 20, 145–150

Hartz, I., Skurtveit, S., Hjellvik, V., Furu, K., Nesvåg, R., Handal, M. (2016). Antidepressant Drug Use among Adolescents during 2004–2013: A Population-based Register Linkage Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134, 420–429.

Hazell, P., O’Connell, D., Heathcote, D., Robertson, J., Henry, D. (1995) Efficacy of Tricyclic Drugs in Child and Adolescent Depression: A Meta-analysis. *British Medical Journal*, 310, 897–902.

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 of Systematic Reviews*, 11, CD004851.

Högberg, G.N., Bremberg, S.G. (2019). Antidepressant Medication Might Increase the Risk of Self-harm Injuries: Findings in 17 OECD Countries. *European Journal of Public Health*, 29, 365–367

Kessler R.C. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders*, 74, 5–13

Koskinen, H., Mikkola, H., Saastamoinen, L.K., Ahola, E., Martikainen, J.E. (2015) Time Series Analysis on the Impact of Generic Substitution and Reference Pricing on Antipsychotic Cost in Finland. *Value in Health*, 18, 1105–1112.

Lynch, F.L., Clarke G.N. (2006). Estimating the Economic Burden of Depression in Children and Adolescents. *American Journal of Preventive Medicine*, 31, 143–151.

Martin, A., Leslie, D. (2003). Trends in Psychotropic Medication Costs for Children and Adolescents, 1997–2000. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 157, 997–1004.

McLean, C.P., Asnaani, A., Litz, B.T., Hofmann, S.G. (2011). Gender Differences in Anxiety Disorders: Prevalence, Course of Illness, Comorbidity and Burden of Illness. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 1027–1035

Meng, X., D'Arcy, C., Tempier, R. (2014). Long-Term Trend in Pediatric Antidepressant Use, 1983–2007: A Population-Based Study. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 59, 89–97.

Olfson, M., Blanco, C., Liu, S-M., Wanh, S., Correll, C. (2012). National Trends in the Office-Based Treatment of Children, Adolescents, and Adults with Antipsychotics. *Archives of General Psychiatry*, 69, 1247–1256.

O'Sullivan, K., Boland, F., Reulbach, U., Motterlini, N., Kelly, D., Bennett, K., Fahley, T. (2015). Antidepressant Prescribing in Irish Children: Secular Trends and International Comparison in the Context of a Safety Warning. *BMC Pediatrics*, 15, 119.

Revet, A., Montastruc, F., Raynaud, J-P., Baricault, B., Montrastruc, J-L., Lapeyre-Mestre, M. (2018) Trends and Patterns of Antidepressant use in French Children and Adolescents from 2009 to 2016. *Journal Clinical Psychopharmacology*, 38, 327–335.

San, L., Arranz, B. (2006). Mirtazapine: Only for Depression? *Acta Neuropsychiatrica*, 18, 130–143.

Schröder, C., Dörks, M., Kollhorst, B., Blenk, T., Dittmann, R.W., Garbe, E., Riedel, O. (2017) Outpatient Antidepressant Drug Use in Children and Adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26, 170–179.

Skovlund, C.W., Kessing, L.V., Mørch, L.S., Lidegaard, Ø. (2017). Increase in Depression Diagnoses and Prescribed Antidepressants among Young Girls. A National Cohort Study 2000–2013. *Nordic Journal of Psychiatry*, 71, 378–385.

Skurtveit, S., Bramness, J.G., Hjellvik, V., Hatrz, 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 Psychiatrica Scandinavica*, 137, 413–421.

Turner, S., Nunn, A.J., Fielding, K., Choonara, I. (1999). Adverse Drug Reactions to Unlicensed and Off-label Drugs on Paediatric Wards: A Prospective Study. *Acta Paediatrica*, 88, 965–968.

Volkers, A.C., Heerdink, E.R., van Dijk, L. (2007). Antidepressant Use and Off-label Prescribing in Children and Adolescents in Dutch General Practice. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16, 1054–1062.

Wesselhoeft, R., Jensen, P.B., Talati, A., Reutfors, J., Furu, K., Strandgerg-Larsen, K., Damkier, P., Pottegård, A., Bliddal, M. (2020). Trends in Antidepressant Use among Children and Adolescents: A Scandinavian Drug Utilization Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 141, 34–42.

Wilens, T.E., Biederman, J., Kwon, A., Chase, R., Greenberg, L., Mick, E., Spencer, T.J. (2003). A Systematic Chart Review of the Nature of Psychiatric Adverse Events in Children and Adolescents Treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13, 143–152.