

Behandling av depression hos barn och ungdomar

Håkan Jarbin

Sammanfattning

Depression förekommer hos barn och är vanligt bland ungdomar. Det är den viktigaste och vanligaste förklaringen till funktionsnedsättning och självmord. Risken för återinsjuknande vid depression är mycket hög.

Depression uppstår i samspelet mellan ärftlig risk och en lång rad faktorer hos individ och familj samt belastningar i miljön. Detta kräver en bred och systematisk diagnostisk utredning och kartläggning av symtom, funktionspåverkan och påverkande faktorer.

Psykopedagogisk basbehandling (PB) bör vara första steget i behandlingen och ges före specifik psykoterapi eller läkemedelsbehandling. PB innebär att strukturerat genomföra psykopedagogiska insatser med fokus på depression. PB fokuserar på att återfå vardagsrutiner, öka aktivitetsnivån, minska skolbelastningen och hantera stress i familjen inklusive en eventuell pågående depression hos förälder. Exempelvis behöver behoven av adekvat sömn, mat och fysisk aktivitet tillgodoses.

Strukturerad psykopedagogisk (psykosocial) behandling tillsammans med kognitiv beteendeterapi (KBT) eller interpersonell terapi (IPT) har god effekt vid lindrig depression. KBT kan vara särskilt gynnsamt för att förhindra återinsjuknanden och kan kombineras med medicinering, men vid medelsvår till svår depression ges KBT först efter initial förbättring med PB eller läkemedelsbehandling.

Fluoxetin är förstahandsmedel och bör övervägas om PB inte gett effekt efter cirka fyra till åtta veckor vid medelsvår depression eller två veckor vid svår depression. Suicidalitet och aggressivitet ska monitoreras jämte längdtillväxt, biverkningar och symtom.

Sertralin eller escitalopram är andrahandsmedel men inte godkända för behandling av depression hos barn och ungdomar.

Vid svårbehandlad (terapieresistent) depression kan kombinationsbehandling med selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och bupropion, mirtazapin eller litium övervägas, men då med särskilt noggrann uppföljning av effekt och biverkningar då vetenskaplig dokumentation är otillräcklig eller saknas.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT) bör övervägas vid svår depression med påtaglig suicidrisk och där läkemedelsbehandling inte gett effekt.

Bakgrund Symtom

Kärnan i depression är ett episodiskt förlopp och minst ett kärnsymtom i form av nedstämdhet eller anhedoni enligt DSM-5, och är detsamma för både barn och vuxna. En skillnad är att nedstämdhet hos barn och unga istället kan uttryckas som irritabilitet. Man ska addera duration och

omfattning av nedstämdhet och irritabilitet när kriteriet ska värderas diagnostiskt. En annan skillnad är att diagnosen kronisk depression, som i ICD-10 benämns ”dystymi” och i DSM-5 ”ihållande depression”, hos barn sätts efter ett år av depressiva besvär istället för efter två år hos vuxna.

Depression har mycket olika svårighetsgrad och symtombilden färgas också av ålder och utvecklingsnivå. Hos yngre ser man mer irritabilitet, utbrott, kort stubin och kroppsliga symtom, medan melankola symtom är mindre vanliga jämfört med hos vuxna (1).

Samsjuklighet vid depression är mycket vanligt och uppemot hälften har två eller fler samtidiga diagnoser. Det rör sig om både emotionella och beteendestörningar, och vanligast är ångeststörningar följt av beteendestörningar, adhd och substansbrukssyndrom (1).

DSM-5 har infört en ny depressionsdiagnos i form av dysforiskt syndrom med debut under barndom och tonår (DMDD). Denna diagnos ska enbart ställas mellan sex och 18 års ålder. Kärnsymtomen är en irritabel eller argstint sinnesstämning och återkommande häftiga vredesutbrott under minst ett år. DMDD introducerades i DSM-5 främst för att minska överdiagnostik av bipolära syndrom bland barn i USA. Retrospektiva studier anger förekomst runt 1 % (2). Långtidsuppföljning av en av dessa studier visar en förhöjd risk för depression och ångest, samt mycket dålig psykosocial prognos vid 25 års ålder för de cirka 4 % av barn som någon gång uppfyllt kriterier för DMDD (3). Det saknas studier av behandling då diagnosen är helt ny. I förarbetena till ICD-11 betonas att långvarig irritabilitet hos barn är lite studerat och behäftat med allvarlig prognos, men man föreslår att symtombilden blir en specifikation till trotsyndrom, som DMDD har mycket gemensamt med. Detta beslut grundar sig på att empiriskt och neurobiologiskt stöd för DMDD som en separat diagnos är bristfälligt.

Epidemiologi

Depression är vanligt och når efter puberteten samma förekomst som hos vuxna. Före pubertet drabbas pojkar och flickor i lika stor utsträckning med en förekomst på 2 %, medan 4–8 % av tonåringar är drabbade och då mest flickor, 2–3:1 (4,5). Vid 18 års ålder har 15 % av unga någon gång haft en episod av depression, och 9 % en depression med svår funktionsnedsättning (6).

Dystymi förekommer hos 1 % av svenska tonåringar (5). Depressiva besvär utan att nå upp till kriterier för diagnos förekommer hos uppemot 10 % av unga (1). Detta är förenat med en betydande risk för att utveckla depression och funktionsnedsättning, samt för självmord (1,7).

Prognos

Depression är globalt den vanligaste sjukdomsorsaken till funktionsnedsättning. Detta är särskilt framträdande i en

yngre åldersgrupp i utvecklade länder, där depression är den mycket klart dominerande orsaken (8).

Självmod är efter trafikolyckor den näst vanligaste orsaken till dödsfall bland äldre tonåringar (9). Bland de tonåringar som suiciderat var depression den vanligaste diagnosen. Ungdomsdebut av depression medför en ökad risk för suicidalitet senare i livet jämfört med vuxendebut.

Depression leder till ökad risk för en lång rad negativa utfall. Depression försämrar skolresultat, utbildningsnivå, social mognad och både fysisk och psykisk hälsa som vuxen (10,11). Risken för senare substansbruk är ökad (1).

”Depression är globalt den vanligaste sjukdomsorsaken till funktionsnedsättning”

De allra flesta unga tillfrisknar efter en första episod av depression men risken för återinsjuknande är hög. Efter två år har 20–60 % och efter fem år har 50–70 % återinsjuknat i en ny episod (1,7). Inte sällan kvarstår funktionsnedsättning och vissa residualsymtom efter att depressionen har avklingat (1).

Ett insjuknande i depression kan vara del av en manodepressiv sjukdom. Livstidsrisken för en framtida episod av mani uppskattas till 1–2 % per år eller ungefär 20 % (1,12). Detta är i linje med uppföljning av TADS-studien där 6 % av ungdomar som haft en depressiv episod drabbats av en mani under fem års observation (13). Risken är större vid ungdomsdebut jämfört med vid vuxendebut av depression (12,14).

Prognostiska faktorer som ökar risken för insjuknande i depression eller för ett mer kroniskt förlopp, kopplas både till barnet och till faktorer i omgivningen. Depression hos mamman ökar risk för insjuknande hos barnet (15) och leder till att psykologisk behandling av barnet inte har effekt (16,17). Prognosen försämras vid ett mer långdraget förlopp, mer uttalade symtom, uppgivenhet, samsjuklighet, kvarstående symtom, konflikter i familjen och en negativ kognitiv stil hos barnet (1). TORDIA-studien lyfte särskilt fram betydelsen av anhedoni, agitation, sömnstörning, belastning i form av familjekonflikter och skolgången.

Etiologi

Ärftlighet är den enskilt viktigaste faktorn för depression och förklarar 40 % av insjuknandena. Miljöfaktorer som ökar risk för insjuknande är konflikter i familjen, skilsmässa hos föräldrar, bristande omsorg, övergrepp, fattigdom och påfrestande livshändelser. Risk för insjuknande påverkas även av barnets kognitiva stil men också av psykisk och somatisk samsjuklighet (1).

Diagnostik

Epidemiologiska studier har visat att underdiagnostik av depression är ett större problem hos tonåringar än hos vuxna. Man bör därför ha en hög beredskap för att screena för depression hos samtliga barn och ungdomar som söker för psykiska besvär. Screening bör innefatta frågor om ned-

stämdhet, irritabilitet, anhedoni och dödstankar (1) och ställas till både barn och förälder (7). Diagnosen ställs på symtombeskrivning där värdering av funktionsnedsättning för varje symptom krävs för att bedöma om diagnos uppfylls. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) fann 2012 att *Child Behavior Checklists* (CBCL:s) affektiva del och *Beck Depression Index* (BDI)-I har tillräckligt stöd som screeningverktyg medan andra både halv- och helstrukturerade intervjuer samt skattningsskalor för barn och unga är otillräckligt studerade (18). Internationellt sett är *Mood and Feelings Questionnaire* (MFQ) validerad både i befolkningen och i kliniska grupper av tonåringar med goda resultat både för screening och för att mäta förändring. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology in Adolescents* (QIDS-A17) har visat förmåga att mäta depressionsgrad hos tonåringar. MFQ och QIDS-A17 finns nu i svenska översättningar på Svenska föreningen för barn- och ungdomspsykiatri (SFBUP) webbplats, www.svenskabupforeningen.se/medlemorg.

”Underdiagnostik av depression är ett större problem hos tonåringar än hos vuxna”

Behandling

Psykopedagogisk basbehandling

Psykopedagogisk basbehandling (PB) (*brief psychosocial intervention, BPI*) saknar i litteraturen en enhetlig definition och manual, och begreppen psykopedagogisk och psykosocial används här överlappande. BPI utgörs av en pragmatisk syntes av erfarenhetsbaserade interventioner. Evidens ger indirekt stöd för att BPI är en rimlig basnivå av behandling att först ges ensam och som sedan kan kombineras med antidepressiv behandling, särskilt vid medelsvår till svår depression. I den engelska ADAPT-studien på ungdomar i åldern 11–17 år med medelsvår eller svår depression gavs initialt en kort psykopedagogisk behandling med fokus på information och utbildning om depression, stöd till familj, uppföljning av symtom, samarbete med skola, samsjuklighet och problemlösning. Funktionsnivån var kraftigt påverkad av depression och hälften av ungdomarna hade en allvarlig funktionspåverkan. Trots detta svarade 22 % av ungdomarna på några psykopedagogiska samtal. Dessa ungdomar exkluderades och ingick inte i den efterföljande randomiserade kontrollerade studien. De kvarvarande ungdomarna (n = 208) fick fluoxetin och BPI, och hälften randomiserades till att dessutom få individuell kognitiv beteendeterapi (KBT) och därmed nästan fyra gånger större omfattning av samtal. Det var ingen skillnad i respons mellan grupperna efter sju månader (19). Eftersom studien inte var designad för att testa effekten av psykopedagogisk behandling jämfört med ingen behandling så går det inte att uttala sig om BPI:s effekt på depressionssymtomen, men fluoxetin med tillägg av BPI var lika bra som fluoxetin med tillägg av en betydligt mer omfattande KBT.

Vid medelsvår depression i klinisk vardag kan man förmoda att placebo svaret kan vara uppemot 60 %. Därmed är det rimligt att inte inleda antidepressiv farmakologisk behandling förrän PB provats i 4–8 veckor. En översikt över tolv randomiserade kontrollerade studier (RCT:s) av barn och unga med depression visade en placeborespons på 47 %, och denna var starkt korrelerad till antal kliniker som deltog i studien och i mindre grad till svårighetsgrad av depression. Placebosvaret utgjorde en mycket större skillnad mellan studierna än svaret på aktiv medicinering. Nyare studier visade ett högre placebo svar, som närmade sig 60 % (20). Detta ligger väl i linje med de senaste RCT:s, som haft ett placebo svar runt 60 % (21–23) och därmed kan anses vara misslyckade studier med felaktigt selekterad patientgrupp för utvärdering av farmakologisk behandling. Slutsatsen blir att nyare studier med många deltagande kliniker verkar ha en sämre precision av diagnostik och därmed selektera patienter av lägre svårighetsgrad, även om rapporterade poäng på symtomskalor är grovt sett desamma som i de äldre studierna. De nyare studierna kan anses ligga närmare kvaliteten på diagnostiken i den kliniska vardagen jämfört med de äldre studierna med bättre kvalitet på diagnostiken och lågt placebo svar.

”PB innebär också att ge kunskap om sjukdomen och hur dess konsekvenser kan hanteras”

Den engelska BPI har utgjort grunden i SFBUP:s ”psykosocial basbehandling”, som i behandlingsrekommendationen *Läkemedelsbehandling av depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna* benämns ”Psykopedagogisk basbehandling” (PB). Modellen har manualiserats inom SFBUP:s ”Deplyftet”, www.deplyftet.se, och innebär att strukturerat genomföra psykopedagogiska insatser med fokus på depression. PB ges i dialog och i samspel med barnet och familjen med syfte att påverka familjens förståelse för hur depressionen uppstått och vidmakthålls. PB innebär också att ge kunskap om sjukdomen och hur dess konsekvenser kan hanteras. Dessutom ingår att barn och familj får en förståelse för hur barnets hela livssituation och vardagsliv vidmakthåller den psykiska ohälsan. Behandlingen sker mestadels med hela familjen och med ett stödjande och lösningsfokuserat förhållningssätt. PB fokuserar på att återfå vardagsrutiner, öka aktivitetsnivån, minska skolbelastningen och hantera stress i familjen inklusive en eventuell pågående depression hos förälder.

Psykologisk behandling

Psykologisk behandling är effektiv vid lindrig depression eller depressiva besvär. Tre systematiska översikter (SÖ) värderar kognitiv beteendeterapi (KBT) vid lindrig till medelsvår depression (24–26). I en SÖ av barn (n = 523) mellan 9 och 12 års ålder med depressiva besvär gavs KBT

mestadels i gruppformat i skolmiljön, och jämfördes med kontrollgrupp från väntelista. Effektstorlek för minskade depressionssymtom vid självskattning var 0,5–0,7 till fördel för KBT. I en SÖ av barn och ungdomar (n = 1 289) i åldern 9–18 år gav KBT enskilt eller i grupp 15 % fler med respons jämfört med väntelista eller rutinvård. En SÖ av ungdomar mellan 12 och 17 års ålder med minst medelsvår egentlig depression jämförde KBT mot antidepressiv medicinering. Antidepressiva gav då oftare remission än KBT men med ett osäkrare vetenskapligt underlag (n = 475). Interpersonell terapi (IPT) har visat effekt vid lindrig depression eller depressiva besvär hos ungdomar i åldern 12–18 år vad gäller respons (n = 83) eller symtomförbättring (n = 260) jämfört med rutinvård.

Det saknas vetenskapligt underlag för att värdera effekt av psykodynamisk terapi, systemisk familjeterapi, anknytningsbaserad familjeterapi och *mindfulness*-baserad stressreduktion vid lindriga till medelsvåra depressiva besvär hos barn och ungdomar (27). Stödet för effekt av konditionsträning är begränsat men har ökat både hos vuxna och hos ungdomar med depression.

Läkemedelsbehandling

Nyare antidepressiva läkemedel

En SÖ från 2012 med RCT:s på selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och andra nyare antidepressiva jämfört med placebo vid egentlig depression (n = 3 335) visar en signifikant effekt till fördel för läkemedel vad gäller minskade symtom och respons (28). Inklusionskriterium är genomgående medelsvår till svår depressiv episod medan unga med påtaglig suicidalitet eller sjukhusvård exkluderas. På substansnivå kunde minskade symtom ses vid behandling med fluoxetin, sertralin och escitalopram men inte med paroxetin, citalopram, venlafaxin eller mirtazapin. Signifikant ökad andel med respons kunde ses vid behandling med fluoxetin och sertralin. Subgruppsanalys av studier på venlafaxin har visat respons bland ungdomar men inte bland barn.

En betydande svårighet vid analys av evidensen är den stora skillnaden i placeborespons. Studierna på fluoxetin är mestadels av något äldre datum och har en lägre placeborespons på 33–37 %. Studier av övriga antidepressiva uppvisar placeborespons på 45–61 % samtidigt som responsen på antidepressiva läkemedel ligger runt 60 % (20). De senaste stora RCT:s (n = 1 108) av duloxetin vs fluoxetin vs placebo (21,23) respektive selegilinplåster vs placebo (22) hade inklusionskriteriet minst medelsvår depression, men placeboresponsen låg där runt 60 % och varken fluoxetin som referenssubstans eller de nyare medlen var bättre än placebo. Dessa studier kan anses vara misslyckade snarare än negativa då referenssubstansen inte skiljde sig från placebo. En nyare RCT med escitalopram (n = 165) förlängdes till sex månader och visade ökad respons och remission jämfört med placebo svar på 50 % för respons och 35 % för remission (29).

Texasalgoritmen för farmakologisk behandling av depression hos unga anger att bupropion kan övervägas som tredjehandsval (30). Det saknas RCT för bupropion till unga med depression. En liten öppen studie (n = 27) angav att ungdomar i åldern 11–16 år med depression och adhd fick respons på depressionssymtomen. Hos vuxna med depression

har bupropion i översikter visat effekt jämförbar med venlafaxin eller SSRI, men med lägre grad av biverkningar. Bupropion tolereras oftast väl. En SÖ hos vuxna av farmakologisk behandling av adhd med fokus på bupropion fann inga avbrytanden av behandling kopplade till bupropion (n = 62). En RCT av adhd hos barn fann biverkningar på nivå med metylfenidat (n = 40). En RCT för rökavvänjning hos ungdomar (n = 134) såg något ökade biverkningar av bupropion i form av huvudvärk, irritabilitet och sömnstörning jämfört med placebo. Ökad risk för epileptiska anfall hos ungdomar finns beskrivna.

Det krävs observans för nyttillkommen suicidalitet när antidepressiva ges till unga. Risken för självmordsbenägenhet för de nyare antidepressiva är ökad till 4,0 % jämfört med 2,5 % för placebo. Venlafaxin är den enda enskilda substansen med särskilt förhöjd suicidalitet, men riskökningen anses vara en klasseffekt (28). Det föreligger en ökad risk även för aggressivitet (31). De nyare studierna (n = 1 108) noterade dock inte någon signal för ökad suicidalitet eller självska- beteende (21–23). Detta kan ses mot bakgrund av en sannolikt lägre depressionsgrad i dessa studier. Det saknas belägg för att behandling med antidepressiva läkemedel till unga ökar risken för fullbordat självmord. Evidensen pekar snarare i motsatt riktning (32,33).

”En betydande svårighet vid analys av evidensen är den stora skillnaden i placeborespons”

Andra biverkningar av SSRI är ofta milda men något mer uttalade för venlafaxin och duloxetin. Längdtillväxten bör monitoreras. Den systematiska översikten fann att nyare antidepressiva ger en liten men signifikant ökad risk för milda biverkningar (28). För enskilda substanser var detta signifikant endast för fluoxetin. En detaljerad beskrivning av biverkningsmönstret hos SSRI ges i bakgrundsdokumentet [Behandling av tvångssyndrom hos barn och ungdomar](#). Venlafaxin gav signifikant ökad puls, blodtryck och hudförändringar jämfört med fluoxetin (34). De senaste RCT:s har haft en särskilt noggrann monitorering av biverkningar. Duloxetin gav mer magbesvär, huvudvärk, trötthet och fler avbrytanden jämfört med fluoxetin och placebo. Man såg även enstaka patienter med lätt förhöjt blodtryck av duloxetin (21,32). Fluoxetin och selegilin tolererades väl och var jämförbara med placebo (22). Patienterna följdes utan placebo-kontroll upp till nio månader med fortsatt god tolerabilitet, men med ett observandum för längdtillväxten vid behandling med fluoxetin. Patienterna minskade från 48:e till 45:e åldersnormerade percentilen i längd, vilket innebär ett tapp av 0,05 SD i längd (33). Detta motsvarar 3 mm på gruppnivå men kan vara mer hos enskilda individer. Fynden ligger i linje med data som nästan uppnådde trend för minskad längdtillväxt vid sex månaders behandling med fluoxetin, och stöds av försök på djur och av att serotonin är involverat i tillväxt.

Tricykliska antidepressiva (TCA)

Tricykliska antidepressiva (TCA) uppvisar viss effekt hos tonåringar med depression men användning begränsas kraftigt av att biverkningar är betydligt vanligare än hos nyare läkemedel och att toxiciteten vid överdos av TCA är allvarlig. En SÖ av TCA (n = 462) med små RCT:s av lägre kvalitet visade ingen effekt på respons men en liten effekt på symtomreduktion jämfört med placebo (34). Effekten var tydligare enbart på tonåringar medan barn inte visade någon tendens till effekt. Biverkningar i form av yrsel, ortostatism och illamående var vanliga medan suicidaliteten inte studerades i dessa äldre studier.

En SÖ som inkluderade både tricykliska och nyare antidepressiva (n = 3 069) visade resultat i linje med översikterna ovan. *Number needed to treat* (NNT) var lägre med nyare läkemedel än med TCA, samt lägre hos tonåringar än hos barn med depression (35).

Kombinationsbehandling med flera läkemedel

Att komma till rätta med eventuell sömnstörning är en viktig faktor för tillfrisknandet. Läkemedelsverkets kunskapsdokument *Sömnstörningar hos barn*, www.lv.se/somnstorningar-hosbarn, anger att sömnhygien är första valet, följt av melatonin och i tredje hand mirtazapin.

Det vetenskapliga underlaget är mycket tunt eller saknas för kombinationsbehandling av antidepressiva läkemedel. Texasalgoritmen anger utifrån data bland vuxna att man med stor försiktighet och noggrannhet kan kombinera antidepressiva om monoterapi inte gett tillräcklig effekt. Man pekar på möjliga kombinationer av SSRI med mirtazapin, bupropion eller litium (30).

Kombinationsbehandling med läkemedel och psykoterapi

Det finns ett mycket begränsat stöd för att kombinera farmakologisk behandling med KBT i akutskedet. En mer rationell kombination vid lindrig till medelsvår depression kan vara att efter PB välja KBT eller IPT. Vid medelsvår till svår depression kan man inleda med PB och vid bristande respons pröva antidepressiva läkemedel, medan KBT eller IPT vid svårare depressioner bäst kan ges efter en viss förbättring på läkemedel eller psykopedagogisk basbehandling. En systematisk Cochrane-översikt baserad på tre RCT:s (n = 378) visade en trend till ökad remission med kombinationsbehandling jämfört med enbart behandling med SSRI (26). En engelsk systematisk översikt inkluderade även ADAPT-studien (19) och TORDIA-studien (34) och baseras således på fem studier (n = 536). Efter tolv veckors kombinationsbehandling sågs ingen skillnad i symtom mot enbart SSRI vid bedömskattning eller självrapport eller i suicidalitet, men funktionsnivån var bättre (39).

Stegvis behandling där KBT adderas i ett andra steg är en alternativ kombinationsmöjlighet. En RCT randomiserade unga i åldern 8–17 år med depression som svarat på sex veckors behandling med fluoxetin (n = 144), till fortsatt behandling med fluoxetin eller till kombinationen fluoxetin och KBT. Man såg inte någon skillnad i tid till remission

mellan grupperna men risken för ett återinsjuknande under 30 veckors observation var väsentligt lägre (9 % vs 26,5 %) för de som även fått KBT (40). Detta är i linje med två studier som visat att unga med tidigare depression eller hög risk för depression, som ges KBT när de har subsyndromal nivå av depressiva besvär får bestående effekt med lägre risk för återinsjuknande både efter sex månader och upp till sex år framåt i tiden (16). Ett observandum är att i båda studierna var denna effekt helt uttraderad om en förälder hade en episod av depression samtidigt som KBT-behandling gavs.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

ECT har inte utvärderats för ungdomar i kontrollerade studier. Kunskap vilar på kohortstudier och data från vuxna. Resultaten för ungdomar är samstämmiga med studier på vuxna, som visat en måttlig till stor effekt på symtomen vid svår depression. Biverkningsbilden med övergående illamående, huvudvärk och minnesstörningar är likartad (27).

Referenser

- Birmaher B, Brent D, Bernet W, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(11):1503-26.
- Copeland WE, Angold A, Costello EJ, et al. Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(2):173-9.
- Copeland WE, Shanahan L, Egger H, et al. Adult diagnostic and functional outcomes of DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder. *Am J Psychiatry*. 2014;171(6):668-74.
- Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(11):1427-39.
- Olsson G, von Knorring AL. Depression among Swedish adolescents measured by the self-rating scale Center for Epidemiology Studies-Depression Child (CES-DC). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1997;6(2):81-7.
- Merikangas KR, He JP, Burstein M, et al. Service utilization for lifetime mental disorders in U.S. adolescents: results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(1):32-45.
- Thapar A, Collishaw S, Potter R, et al. Managing and preventing depression in adolescents. *BMJ*. 2010;340:c209.
- Patel V, Flisher AJ, Hetrick S, et al. Mental health of young people: a global public-health challenge. *Lancet*. 2007;369(9569):1302-13.
- Wasserman D, Hoven CW, Wasserman C, et al. School-based suicide prevention programmes: the SEYLE cluster-randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1536-44.
- Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(12):1575-83.
- Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR. Major depressive disorder in older adolescents: prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clin Psychol Rev*. 1998;18(7):765-94.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness, Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Second edition ed. New York: Oxford University Press; 2007. p. 119-54.
- Curry J, Silva S, Rohde P, et al. Recovery and recurrence following treatment for adolescent major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):263-9.
- Williams JM, Barnhofer T, Crane C, et al. Pre-adult onset and patterns of suicidality in patients with a history of recurrent depression. *J Affect Disord*. 2012;138(1-2):173-9.
- Weissman MM, Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ, et al. Remissions in maternal depression and child psychopathology: a STAR*D-child report. *JAMA*. 2006;295(12):1389-98.
- Brent DA, Brunwasser SM, Hollon SD, et al. Effect of a cognitive-behavioral prevention program on depression 6 years after implementation among at-risk adolescents: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(11):1110-8.
- Garber J, Clarke GN, Weersing VR, et al. Prevention of depression in at-risk adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(21):2215-24.
- SBU. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), 2012.
- Goodyer IM, Dubicka B, Wilkinson P, et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors. The ADAPT trial. *Health Technol Assess*. 2008;12(14):iii-iv, ix-60.
- Bridge JA, Birmaher B, Iyengar S, et al. Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2009;166(1):42-9.
- Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(4):180-9.
- DelBello MP, Hochadel TJ, Portland KB, et al. A double-blind, placebo-controlled study of selegiline transdermal system in depressed adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(6):311-7.
- Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(4):170-9.
- Arnberg A, Ost LG. CBT for children with depressive symptoms: a meta-analysis. *Cogn Behav Ther*. 2014;43(4):275-88.
- Watanabe N, Hunot V, Omori IM, et al. Psychotherapy for depression among children and adolescents: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(2):84-95.
- Cox GR, Callahan P, Churchill R, et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014;(11). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008324.pub3/abstract>.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångest-syndrom. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2016/2016-12-6>
- Hetrick Sarah E, McKenzie Joanne E, Cox Georgina R, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012;(11). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004851.pub3/abstract>.
- Findling RL, Robb A, Bose A. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(7):468-80.
- Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, et al. Texas Children's Medication Algorithm Project: update from Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(6):667-86.
- Sharma T, Guski LS, Freund N, et al. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016;352:i65.
- Bridge JA, Greenhouse JB, Weldon AH, et al. Suicide trends among youths aged 10 to 19 years in the United States, 1996-2005. *JAMA*. 2008;300(9):1025-6.
- Isacson G, Rich CL. Antidepressant drugs and the risk of suicide in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2014;16(2):115-22.
- Brent D, Emslie G, Clarke G, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(8):901-13.
- Findling RL, Groark J, Chiles D, et al. Safety and tolerability of desvenlafaxine in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(4):201-9.
- Emslie GJ, Wells TG, Prakash A, et al. Acute and longer-term safety results from a pooled analysis of duloxetine studies for the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):293-305.
- Hazell P, Mirzaie M. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013;(6). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002317.pub2/abstract>.
- Tsapakis EM, Soldani F, Tondo L, et al. Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008;193(1):10-7.
- Dubicka B, Elvins R, Roberts C, et al. Combined treatment with cognitive-behavioural therapy in adolescent depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010;197(6):433-40.
- Kennard BD, Emslie GJ, Mayes TL, et al. Sequential treatment with fluoxetine and relapse-prevention CBT to improve outcomes in pediatric depression. *Am J Psychiatry*. 2014;171(10):1083-90.