

SSRI UNTUK DEPRESI PADA ANAK: TINJAUAN SISTEMATIK YANG DIPUBLIKASIKAN DAN YANG TIDAK DIPUBLIKASIKAN

Shalani Sinniah

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar

ABSTRAK

LATAR BELAKANG: Pertanyaan tentang keamanan terapi SSRI untuk depresi pada anak memicu kami untuk membandingkan data yang dipublikasikan dan data yang tidak dipublikasikan mengenai resiko dan keuntungan obat ini. **METODE:** Kami melakukan meta-analisis dari data *randomised controlled trials* yang mengevaluasi SSRI dan plasebo pada partisipan umur 5-18 tahun dan yang dipublikasikan di *peer-review journal* atau yang tidak dipublikasikan dan termasuk tinjauan oleh Komite Keamanan Obat. Hasilnya meliputi: kekambuhan, respon terhadap pengobatan, skor gejala depresi, efek samping serius, perilaku bunuh diri, dan berhentinya pengobatan karena efek samping. **HASIL:**Data dari dua percobaan menunjukkan fluoxetine memiliki profil adanya keuntungan-kerugian dan data yang tidak dipublikasikan memberikan dukungan terhadap penemuan ini. Hasil yang dipublikasikan dari satu percobaan paroxetine dan dua percobaan sertraline menunjukkan hasil yang samar-samar atau profil keuntungan-kerugian yang tidak jelas. Namun, pada kedua kasus, penambahan data yang tidak terpublikasi menunjukkan bahwa risiko lebih banyak dari keuntungannya. Data dari percobaan yang tidak terpublikasi dari citalopram dan venlafaxine menunjukkan profil keuntungan-kerugian yang kurang jelas.

Kata kunci: SSRI, depresi, fluoxetine

SSRIs FOR DEPRESSION IN CHILDREN

ABSTRACT

BACKGROUND: The question about the safety of SSRI therapy for depression in children cause us to compare the data published and unpublished data on the risks and benefits of these drugs. **METHODS:** We performed a meta-analysis of data from randomized controlled trials that evaluated SSRIs and placebo in participants aged 5-18 years and were published in the peer-reviewed journal or were unpublished and included a review by the Committee on Safety of Medicines. The results include: recurrence, response to treatment, depressive symptom scores, serious sampig effects, suicidal behavior, and cessation of treatment because of side effects. **RESULTS:** Data from the two trials showed fluoxetine has a benefit-harm profile is good, and unpublished data lend support to the present invention. Published results from one experiment paroxetine and sertraline two experiments showed equivocal results or gain-loss profile weakly positive. However, in both cases, the addition of no published data showing that more risks than benefits. Data from the trials were not published of citalopram and venlafaxine showed gain-loss profile is not good.

Key word: SSRI, depression, fluoxetine

PENDAHULUAN

Peneliti memiliki perkiraan sekitar 2-6% anak dan remaja dalam masyarakat menderita depresi, dan bunuh diri yang saat ini menjadi penyebab ketiga kematian pada umur 10-19 tahun.¹ Oleh karena itu diperlukan penanganan yang aman dan efektif untuk kelompok ini. Walaupun bukti dari banyak pengobatan untuk depresi pada anak sudah ada, kurangnya efisiensi dan efek samping minimal dari antidepresan trisiklik menyisakan SSRI sebagai satu-satunya kelas antidepresan untuk terapi farmakologi.^{1,2}

The *Expert Working Group of Committee on Safety of Medicine (CSM)* mengerjakan sebuah tinjauan terhadap efisiensi dan keamanan SSRI pada gangguan depresif pada anak. Dari pandangan tinjauan CSM, *the Medicines and Healthcare product Regulatory Agency (MHRA)* mengeluarkan pernyataan kontraindikasi penggunaan semua SSRI selain fluoxetine sebagai pengobatan terbaru untuk pasien yang lebih muda dari 18 tahun dengan gangguan depresif.¹

Tinjauan CSM dimulai karena masalah keamanan SSRI, khususnya kemungkinan obat tersebut dapat berhubungan dengan meningkatnya risiko perilaku bunuh diri dan reaksi *withdrawal* yang dapat terjadi pada penghentian pengobatan. Paralel terhadap tinjauan yang digambarkan di atas, di UK, *The National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH)* menghasilkan tinjauan sama yang terbatas publikasinya sebagai petunjuk klinis nasional yang sedang dibangun untuk penanganan depresi pada anak dan remaja.^{2,3}

Dilihat dari debat yang terus menerus tentang bias publikasi dan masalah serius tentang menyembunyikan data percobaan yang tidak baik dan kejadian merugikan yang tidak dilaporkan, kami memutuskan untuk menginvestigasi profil

kerugian-keuntungan dari SSRI menggunakan data yang terpublikasi, data yang tidak terpublikasi, dan kombinasi dataset.²

METODE

Petunjuk tinjauan lengkap tersedia dari penulis dan akan dipublikasikan dalam petunjuk untuk depresi pada anak. Singkatnya, kami mencari empat *data-base* bibliografi elektronik (EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, CINAHL) dan Perpustakaan Cochrane untuk publikasi percobaan terhadap antidepresan yang dibandingkan dengan plasebo pada partisipan umur 5-18 tahun yang didiagnosis dengan depresi.^{4,5} Setiap database dicari pada April 2003, dan terbatas paper yang menggunakan bahasa Inggris atau yang menggunakan abstrak dalam bahasa Inggris. Kami menemukan paper tambahan dengan mencari referensi dari artikel ulangan, tabel berisi jurnal relevan, dan tinjauan sistematis sebelumnya dan meta-analisis dari pengobatan depresi, dari Guideline in peer review journal atau tinjauan laporan CSM yang memenuhi syarat.^{4,5,6}

Kami menilai semua studi yang dipublikasikan yang memenuhi persyaratan untuk kualitas metodologi, dengan kriteria berikut ini: generasi rangkaian yang cukup acak, penyembunyian alokasi, dan diskripsi tentang *withdrawal*. Keadekuatan setiap kriteria digambarkan dalam wetable. Kami mengeksklusi studi yang tidak jelas digambarkan acak.^{4,6}Salah satu dari kami (EB) memasuki studi detail dalam sebuah Microsoft Access database, mengaplikasikan kriteria kualitas, dan data hasil sadapan Review Manager versi 4.3.2. Penulis lain (CW) mengecek ulang penilaian dari kualitas studi dan semua hasil data untuk akurasi, dengan ketidaksetujuan yang diselesaikan dengan diskusi.⁵

Kami mengambil data untuk hasil efikasi yang mengikuti: kekambuhan dan respon (sepanjang kriteria yang tepat digunakan) dan rata-rata level depresi (titik ujung atau perubahan dari *baseline* menuju akhir pengobatan). Ditinjau segi

keamanan, kami membatasi analisis kami terhadap efek samping yang serius (meliputi perilaku bunuh diri). Efek samping yang muncul tergantung pada percobaan individu. Kami kemudian menggunakan meta-analisis, yang tepat untuk sintesis bukti, dengan *Review Manager*.^{5,6}

Kami mengambil ‘tujuan untuk mengobati’ dan observasi terakhir menunjukkan data yang mungkin. Untuk konsistensi presentasi, kami memasukkan semua data ke dalam Review Manager seperti ukuran efek negatif atau risiko relatif minimal satu perwakilan efek yang baik dari obat, contohnya kami memasukkan data kekambuhan ke dalam Review Manager sebagai ‘bukan kambuh’ jadi risiko relatif 0,5 akan diinterpretasikan sebagai pengurangan 50% pada risiko dari non-remisi yang mendukung obat aktif.^{4,6,7} Untuk data selanjutnya, kami menghitung perbedaan rata-rata standart dan untuk data biner, risiko relatif dan angka perlu untuk mengobati (keuntungan/kerugian; NNTB/NNTH). Kami mengelompokkan data dari lebih dari satu studi meta-analisis *fixed-effects*, kecuali jika ada perbedaan yang penting, pada kasus kami menggunakan model efek acak. Untuk mendeteksi perbedaan, kami menggunakan tes heterogen I^2 dan tes heterogen X^2 , sebaik inspeksi visual dari plot hutan. Jika mungkin, NNTs dihitung dari perkiraan metaanalisis.^{3,5,6}

Kami mengolah data hasil untuk kepentingan klinis, menghitung perkiraan poin dari efek dan berhubungan dengan 95% CI. Kami menghitung profil kerugian-keuntungan setiap obat dengan memeriksa keseimbangan risiko dan keuntungan dengan statistik relatif dan absolut. Kami lalu menyertakan data yang tidak diterbitkan dari laporan CSM dengan petunjuk metodologi kami dan memasukkannya secara langsung ke *Review Manager* dan diperiksa ulang untuk keakuratannya.⁷

PERANAN SUMBER BIAYA

NICE menyediakan petunjuk umum untuk menjalankan tinjauan sistematis selama perkembangan petunjuk klinis, tapi tidak ada peranan spesifik pada desain, analisis,

atau penulisan dari tinjauan ini. Sebuah konsep diamati oleh staf senior di NICE yang setuju tunjauan seharusnya diajukan untuk publikasi.^{6,7}

HASIL

Dari 5220 *paper* relevan yang potensial, 165 didapatkan kembali untuk evaluasi yang lebih detail. Sejumlah 143 dikeluarkan karena jelas tidak relevan. Pengamatan yang lebih jauh, sisanya menunjukkan 5 *randomised controlled trials* (RCT) yang masuk kriteria inklusi. Alasan paling sering untuk eksklusi adalah studi hanya membandingkan antidepresan trisiklik dengan plasebo. Detail dari 5 studi tersebut dan alasan untuk eksklusi ditunjukkan dalam tabel.^{5,6,7}

Fluoxetine

Untuk fluoxetine, kami mengidentifikasi 2 RCT yang dipublikasikan, menyediakan data untuk 315 partisipan didiagnosis dengan gangguan depresif mayor (umur 7-18 tahun). Fluoxetine dibandingkan plasebo lebih sering menyebabkan remisi pada akhir minggu 7-8 pengobatan (NNTB untuk satu ekstra pasien untuk remisi, 6(95% CI 4-15); table). Fluoxetine dapat juga menimbulkan respon pengobatan yang berarti secara klinis (NNTB 5(4-13)) dan pengurangan yang kecil pada gejala depresif, seperti yang terukur dengan rating skala depresi anak (CDRS-R; n=310; perbedaan mean standar -0,43 (95% CI -0,65 sampai -0,20)). Untuk keamanan, kejadian efek samping serius lebih sedikit yang dilaporkan dalam kelompok fluoxetine dibandingkan grup plasebo (,1% vs 3,6%; NNB 34 (95% CI NNTB 15 sampai NNTH 100)), walaupun penemuan ini harus diinterpretasikan dengan hati-hati pada CI yang lebar di sekitar efek. Angka diskontinyu karena efek samping sama pada kedua grup (5,7% vs 6,3%; NNTB 100 (NNTB 10 sampai NNTH 12)), tetapi dengan CI yang lebar juga. Tidak ada data perilaku bunuh diri yang dilaporkan, walaupun tidak ada kematian yang dicatat dalam *trial*.^{6,7,8,9}

Walaupun tidak ada trial fluoxetine yang tidak dipublikasi ditemukan, tinjauan CSM memasukkan data tidak terpublikasi (tidak termasuk pada 2 trial terpublikasi) pada perilaku bunuh diri. Tidak ada risiko peningkatan perilaku ini (3,6% vs 3,8%; NNTB (95% CI NNTB 25 sampai NNTH 34)) atau percobaan bunuh diri (2,4% vs 1,9%; NNTB (NNTB 50 sampai NNTH 34)) dicatat pada kedua grup, namun data ini sulit diinterpretasi pada CI yang lebar (tabel).^{7,8}

Dilihat dari bukti efisiensi dan tidak adanya peningkatan risiko dari efek samping yang serius, fluoxetine tampak memiliki sebuah profil adanya keuntungan-kerugian.

Paroxetine

Kami mengidentifikasi satu *trial* paroxetine yang dipublikasi, menyediakan data pada 180 partisipan dengan gangguan depresif mayor (umur 12-18 tahun). Pada akhir minggu ke-8 terapi, banyak pasien yang diberikan paroxetine masuk kriteria untuk remisi daripada mereka yang memakai plasebo (NNTB7 (95% CI NNTB 5 sampai NNTH 20)) atau pengurangan yang berarti secara klinis untuk gejala depresif (Hamilton depression rating scale; n=177; perbedaan rata-rata standar -0,21 (95% CI -0,51 sampai 0,08); tabel). Lebih dari itu, pasien dengan paroxetine memiliki peningkatan risiko memiliki efek samping yang serius (11,8% vs 2,3%; NNTH 10 (95% CI 6-50)) dan ide bunuh diri atau usaha bunuh diri (5,4% vs 0%; NNTH 20 (10 sampai tak hingga)).^{7,8}

Tinjauan CSM memasukkan 2 *trial* paroxetine yang tidak dipublikasi pada 478 partisipan dengan gangguan depresif mayor umur 7-18 tahun (studi paroxetine 2 dan 3). Demikian juga *trial* yang tidak terpublikasi menyediakan bukti yang sedikit untuk efisiensi paroxetine pada akhir minggu 8-12 pengobatan untuk gejala depresif diukur dengan CDRS-R (n=203; perbedaan standar rata-rata 0,05 (95% CI NNTB 7 sampai NNTH 19)). Tidak data remisi dilaporkan pada tinjauan CSM. Pentingnya,

penemuan studi yang tidak terpublikasi menunjukkan bukti peningkatan risiko efek samping yang serius (12,1% vs 6,5%; NNTH 17 (95% CI NNTH 8 sampai NNTB 100)).^{8,9}

Setelah memasukkan semua data yang tersedia, bukti menunjukkan bahwa paroxetine tidak memperbaiki gejala depresi (n=380; perbedaan standar rata-rata -0,07 (95% CI -0,27 sampai 0,13)) dan memiliki sedikit efek pada respon (NNTB 20 (95% CI NNTB 7 sampai NNTH 25)). Peningkatan risiko efek samping serius (12% vs 4,4%; NNTH 15 (95% CI 8-50)) dan ide bunuh diri atau usaha bunuh diri (3,7% vs 2,5%; NNTH 100 (95% CI NNTH 25 sampai NNTB 100)) sisanya dengan paroxetine, walaupun penemuan yang terakhir sulit diinterpretasi pada CI yang lebar.^{6,7,9}

Oleh karena itu, dari data yang terpublikasi pada paroxetine, profil keuntungan-kerugian klinis menunjukkan keuntungan klinis yang melebihi risikonya. Namun, ketika *trial* yang terpublikasi dan tidak terpublikasi dikombinasikan, sedikit bukti tersisa untuk efisiensinya, dan peningkatan risiko untuk efek samping yang serius (meliputi risiko potensial yang kecil untuk ide atau usaha bunuh diri) masih ada, menunjukkan bahwa risiko melebihi keuntungannya.^{8,9}

Sertraline

Kami mengidentifikasi 2 RCT sertraline yang terpublikasi (dipublikasi dalam satu paper dan dilaporkan dalam sebuah analisis kombinasi) menyediakan data pada 376 partisipan dengan gangguan depresif mayor (umur 6-17). Sertraline dibandingkan plasebo memberikan respon pada akhir minggu ke-10 pengobatan (NNTB 10 (95% CI -0,49 sampai -0,08)). Tidak ada data remisi yang dilaporkan. Ditinjau segi keamanan, sedikit pasien dengan pengobatan sertraline yang dilaporkan mendapat efek samping serius (3,7% vs 3,3%; NNTH (95% CI NNTH 34 sampai NNTB 25)) dan usaha bunuh diri atau ide (2,6% vs 1,1%; NNTH 50 (NNTH 25 sampai NNTB 100)); namun CI yang luas membuat data ini sulit diinterpretasi.^{7,8,9}

Tinjauan CSM tidak menyediakan *trial* sertraline baru yang tidak terpublikasi, namun menyediakan data tambahan pada remisi yang tidak dilaporkan pada *trial* yang dipublikasi (tabel). Penemuan ini memberi sedikit dukungan untuk keuntungan pengobatan (NNTB 34 (95% CI NNTB 5 sampai NNTH 8)). Tanpa data yang tidak terpublikasi, profil keuntungan kerugian akan menyokong penggunaan sertraline secara garis besar. Namun, pertanyaan mengenai efisiensi khususnya dari data remisi yang tidak terpublikasi dan kemungkinan meningkatnya ide dan usaha bunuh diri menunjukkan keseimbangan keuntungan-kerugian yang tidak baik.^{7,8}

Citalopram

Kami tidak mengidentifikasi RCT terpublikasi dari citalopram yang masuk kriteria kami. Namun, tinjauan CSM memberikan data dari 2 *trial* yang tidak terpublikasi pada 422 partisipan dengan gangguan depresif mayor umur 7-18 tahun (studi citalopram 1 dan 2). Efisiensi data dari *trial* ini terbatas, namun ditunjukkan bahwa citalopram dapat memberikan penurunan yang penting secara klinis untuk gejala depresif (CDRS-R) pada akhir minggu 8-12 pengobatan (n=174; perbedaan standart rata-rata -0,34 (95% CI -0,64 sampai -0,04);tabel). Ditinjau segi keamanan, citalopram meningkatkan risiko usaha bunuh diri (7,1% vs 3,6%; NNTH 25 (95% CI NNTH 13 sampai NNTB 100)) dan berhubungan dengan sedikit peningkatan risiko efek samping pengobatan yang emergensi (79% vs 70,1%; NNTH 12 (6-100)). Dengan tanpa bukti efisiensi dan potensial untuk meningkatkan risiko bunuh diri, keseimbangan keuntungan-kerugian tidak baik.^{7,8,9}

Venlafaxine

Kami mengidentifikasi suatu RCT tentang venlafaxine (sebuah serotonin noradrenaline reuptake inhibitor) menyediakan data untuk 40 patisipan dengan gangguan depresif mayor umur 8-18 tahun. Data terbatas meliputi laporan terpublikasi menunjukkan venlafaxine tidak memperbaiki gejala depresif (CDRS)

pada akhir minggu keenam pengobatan (n=33; perbedaan standart rata-rata 0,25 (-0,44 sampai 0,93); tabel). Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan, walaupun satu pasien menerima venlafaxine berkembang menjadi episode manik dan harus diakui.^{6,7}

Dua *trial* venlafaxine yang tidak terpublikasi yang termasuk pada tinjauan CSM, meliputi 334 partisipan dengan gangguan depresif mayor umur 6-17 tahun (studi venlafaxine 1 dan 2). Data dari trial ini yang digabung dengan bukti yang terpublikasi, menunjukkan bahwa perbaikan penting secara klinis pada gejala depresif (CDRS-R) setelah pengobatan dengan venlafaxine pada akhir minggu kedelapan dibandingkan dengan plasebo (n=334; perbedaan standar rata-rata -0,29 (95% CI -0,51 sampai -0,07)). Lebih dari itu, pasien dengan venlafaxine memiliki risiko meningkatnya diskontinyu karena efek samping (10,1% vs 3,0%; NNTH 15 (95% CI 9-50)) dan sebuah peningkatan risiko kejadian bunuh diri (7,7% vs 0,6%; NNTH 15 (10-34)). Sekali lagi, data tidak terpublikasi menunjukkan profil keuntungan kerugian yang tidak baik.^{7,8}

DISKUSI

Analisis kami dari data yang terpublikasi dari 2 *trial* fluoxetine menunjukkan adanya profil keuntungan kerugian untuk pengobatan depresi pada anak dan remaja; data keamanan yang tidak terpublikasi menunjukkan dukungan pada tinjauan ini. Data terpublikasi dari 1 *trial* paroxetine dan 2 *trial* sertraline menunjukkan hasil yang kurang tegas atau positif lemah dari profil keuntungan kerugian; namun pada kedua kasus, penambahan data yang tidak terpublikasi mengindikasikan risiko melebihi keuntungan. Analisis kami dari data yang tidak terpublikasi dari 2 trial citalopram dan 2 trial venlafaxine menunjukkan profil keuntungan kerugian yang tidak baik.^{5,6,7,8,9}

Pertanyaan muncul mengenai kualitas bukti SSRI untuk pengobatan depresi pada remaja, khususnya pertimbangan keamanan, dan yang paling penting apakah data

tersedia untuk menunjukkan bahwa obat tersebut mungkin meningkatkan ide bunuh diri. Studi yang termasuk dalam analisis kami tidak didesain untuk menginvestigasi kejadian yang jarang, seperti bunuh diri, dan tidak mungkin memiliki kekuatan statistik yang cukup untuk mendeteksi risiko yang potensial. Risiko absolut maupun relatif, dihitung dari angka kejadian yang rendah merupakan masalah dan dapat menyebabkan CI palsu, hasil positif palsu, atau keduanya. Studi yang didesain untuk mengidentifikasi kejadian jarang, sangatlah diperlukan dan *US Food and Drug Administration* bekerja pada petunjuk yang memungkinkan peneliti untuk mengerjakan riset yang tepat. Meskipun demikian, tinjauan resiko tinggi bunuh diri pada grup anak dan remaja, kemungkinan bahwa obat dapat meningkatkan risiko tanpa bukti keuntungan yang jelas, seharusnya pada tinjauan kami, mengurangi penggunaannya.^{7,8,9}

Masalah kedua yang penting, muncul sebelumnya, adalah *trial* negatif yang tidak dilaporkan. Kami mencatat data yang terpublikasi dari paroxetine, sertraline, dan venlafaxine menyediakan beberapa bukti efisiensi atau sedikit atau tidak ada bukti membahayakan. Peneliti mengeinterpretasikan profil keuntungan kerugian positif ini sebagai bukti bahwa SSRI aman, efektif atau keduanya. Berdasarkan bukti yang terpublikasi sendiri, kami telah mempertimbangkan minimal rekomendasi penggunaan sementara obat tersebut untuk anak dan remaja dengan depresi. Namun, tinjauan kombinasi data terpublikasi dan yang tidak terpublikasi dari paroxetine, sertraline, venlafaxine, dan citalopram menunjukkan bahwa SSRI tersebut tidak efisien pada konteks ini.^{8,9} Lebih dari itu, kemungkinan peningkatan risiko ide bunuh diri, efek samping yang serius, atau keduanya, walaupun kecil, tidak dapat diabaikan. Tanpa bukti efisiensi untuk semua tetapi satu SSRI (fluoxetine), dan fakta bahwa fluoxetine tampak efisien tanpa menunjukkan peningkatan risiko ide bunuh diri, penemuan kami menyediakan (metaanalisis) dukungan untuk kesimpulan yang

dicapai oleh MHRA. Kami harus mencatat, bagaimanapun juga SSRI aman dan efektif untuk mengobati gangguan lain yang ada pada anak seperti gangguan obsesif kompulsif, gangguan cemas, yang mungkin muncul juga pada subgrup anak depresi, sebagai contoh, mereka yang dengan komorbid cemas, obat tersebut terbukti memberikan keuntungan.^{7,8}

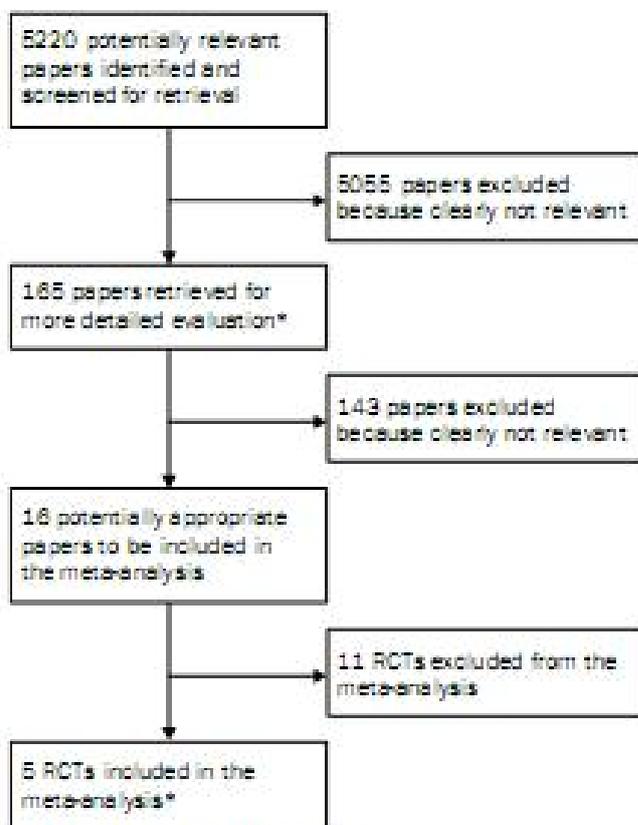
Perbedaan antara hasil yang didapat dari *trial* yang dipublikasi dan tidak dipublikasi adalah penting. Perkembangan petunjuk NICE untuk pengobatan depresi pada anak dan remaja, kami menghubungi semua pabrik farmasi yang memproduksi antidepresan yang diminta oleh data tak terpublikasi. Kami mengerti bahwa beberapa *trial* mungkin dikumpulkan untuk publikasi, dan hasil negatifnya dapat menjadi sulit untuk dipublikasi. Meskipun demikian, kemungkinan lain yang mungkin muncul, peneliti menulis laporan ini telah dapat menyingkap penemuan dari *trial* negatif yang tidak dipublikasi.^{8,9}

Program petunjuk klinis dikembangkan oleh NICE disokong oleh sebuah *evidence-base* yang dipublikasikan pada jurnal *peer-review*. Walaupun NICE menerima persyaratan dari pemerintah setempat untuk tidak mempublikasikan, penerimaan ini hanya dilakukan pada pemahaman data dibuat tersedia untuk umum. Sponsor obat yang tidak memasukkan data *trial* (atau tidak membuat laporan *trial* lengkap) menggali program petunjuk, yang dapat dijadikan rekomendasi untuk pengobatan yang tidak efektif, membahayakan, atau keduanya. Telah disarankan bahwa industri farmasi memerlukan peraturan yang lebih luas dan khususnya bahwa semua data *trial*, baik dipublikasi atau pun tidak, harus dapat diakses secara lengkap.⁸ Pada beberapa kejadian, pabrik yang lebih besar dan keterbukaan antara industri farmasi dan pengembang petunjuk, termasuk memperoleh akses untuk laporan *trial* lengkap yang tidak terpublikasi, secara jelas sebuah persoalan yang mendesak, akses ini akan mengijinkan penilaian kritis atas metode studi dan inklusi terhadap data yang

tidak terpublikasi yang dikenal sebagai kualitas standar. Fakta bahwa obat ditinjau disini telah direkomendasikan sebelumnya untuk digunakan pada anak pada dasar *evidence base* terpublikasi yang sangat terbatas, hanya dapat melayani untuk meningkatkan rasa terdesak.^{5,6,7,8,9}

KESIMPULAN

Data yang dipublikasikan menunjukkan profil adanya keuntungan-kerugian yang baik untuk beberapa SSRI, namun tambahan data yang tidak dipublikasikan menunjukkan risiko lebih banyak keuntungan dari obat-obat tersebut (kecuali fluoxetine) dalam mengobati depresi pada anak. Perkembangan petunjuk klinis dan keputusan klinis mengenai pengobatan sangat tergantung pada *evidence base* yang terpublikasi pada *peer-reviewed journal*. Percobaan yang tidak dipublikasikan, untuk apapun alasannya, atau data penting yang tidak dicantumkan dari percobaan yang dipublikasikan, dapat menjadi rekomendasi pengobatan yang salah. Keterbukaan dan transparansi yang lebih besar serta menghormati semua studi intervensi sangatlah diperlukan.



Trial flowchart for published data

RCT= randomised controlled trial. *includes trials reported in several publications.

Outcome	Publication status	Study	Active treatment (n/N)	Placebo (n/N)	Relative risk (95% CI)
Fluoxetine*					
Nonremission	Published	Esslie 1997 [§]	33/48	37/48	0.78 (0.67-0.90)
		Esslie 2002 [¶]	84/109	88/110	
Nonresponse	Published	Esslie 2002 [¶]	48/109	69/110	0.67 (0.52-0.87)
Any serious adverse event	Published	Esslie 2002 [¶]	1/109	4/110	0.25 (0.03-2.22)
Suicidal behaviour	Unpublished†	Fluoxetine study 1 and 2	9/249	8/209	0.94 (0.37-2.40)
Suicide attempts	Unpublished†	Fluoxetine study 1 and 2	6/249	4/209	1.26 (0.35-4.40)
Discontinuation because of adverse events	Published	Esslie 1997 [§]	4/48	1/48	Random effects
		Esslie 2002 [¶]	5/109	9/110	1.19 (0.18-7.85)
Paroxetine‡					
Nonremission	Published	Keller 2001 [§]	36/93	47/87	0.72 (0.52-0.99)
Nonresponse	Published	Keller 2001 [§]	33/93	39/87	0.79 (0.55-1.13)
	Unpublished	Paroxetine study 2 [†]	70/177	38/91	0.95 (0.70-1.28)
	Combined	-	-	-	0.88 (0.70-1.11)
Any serious adverse event	Published	Keller 2001 [§]	11/93	2/87	5.15 (1.17-22.56)
	Unpublished	Paroxetine study 2 [†]	22/182	6/93	1.87 (0.79-4.46)
	Combined	-	-	-	2.55 (1.23-5.30)
Suicide attempt or ideation	Published	Keller 2001 [§]	5/93	0/87	10.30 (0.58-183.53)
	Combined	-	14/378	7/285	1.51 (0.62-3.69)
Discontinuation because of adverse events	Published	Keller 2001 [§]	9/93	6/87	1.40 (0.52-3.78)
Sertraline§					
Nonremission	Unpublished	Sertraline study 1 [†]	60/97	51/91	Random effects
		Sertraline study 2 [†]	31/92	44/96	0.92 (0.62-1.38)
Nonresponse	Published	Wagner 2003 [¶]	74/189	92/187	0.80 (0.63-1.00)
Any serious adverse event	Published	Wagner 2003 [¶]	7/189	6/184	1.14 (0.39-3.32)
Suicide attempt or ideation	Published	Wagner 2003 [¶]	5/189	2/184	2.43 (0.48-12.39)
Discontinuation because of adverse events	Published	Wagner 2003 [¶]	17/189	5/187	3.35 (1.27-8.93)
Citalopram‡					
Suicide attempt	Unpublished	Citalopram study 1 [†]	1/89	2/85	1.99 (0.63-4.77)
		Citalopram study 2 [†]	14/121	5/112	
Treatment-emergent adverse events	Unpublished	Citalopram study 1 [†]	75/89	59/85	1.13 (1.01-1.27)
		Citalopram study 2 [†]	91/121	79/112	
Discontinuation because of adverse events	Unpublished	Citalopram study 1 [†]	5/89	5/85	1.20 (0.62-2.35)
		Citalopram study 2 [†]	13/121	9/112	
Venlafaxine					
Suicide-related events	Unpublished‡	Venlafaxine study 1 [†] and 2 [†]	14/182	1/179	13.77 (1.63-103.61)
Discontinuation because of adverse events	Unpublished	Venlafaxine study 1 [†]	9/88	4/73	3.46 (1.30-9.21)
		Venlafaxine study 2 [†]	8/101	1/92	

n=number of patients with outcome; N=number of patients in the group; *Remission was defined as children's depression rating scale-revised (CDRSR) <20; response was defined as at least 50% reduction in CDRSR score from baseline to endpoint. †Includes one trial of obsessive-compulsive disorder. ‡Remission was defined as Hamilton depression rating scale (HDRS) <8; response was defined as HDRS <8 or at least 50% reduction in HDRS/Montgomery-Åsberg depression rating scale score from baseline to endpoint. §Remission was defined as no longer meeting DSM-IV criteria for current major depressive disorder at endpoint. ‡Suicide attempt included any of the following: suicide, suicide tendency, nonaccidental overdose, and thoughts of self-harm. ‡‡Includes patients with major depressive disorder treated in a 24-week uncontrolled open-label study.

Benefits and harms for fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, and venlafaxine versus placebo from both published and unpublished evidence, and the combination where available

References

1. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta analysis of drug company data from placebo controlled, randomized controlled trials. 2005. *BMJ*; Vol 330: 385
2. Leonard HL, March J, Rickler KC, Allen AJ. Pharmacology of the selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. 2008. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*; Vol 36: 725-736
3. Fukuda T, Sugie H, Ito M, Sugie Y. Clinical evaluation of treatment with fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor in children with autistic disorder. 2009. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*; Vol 33: 314-318
4. Vitiello B, Swedo S. Antidepressant medications in children. 2008. *New England Journal of Medicine*; Vol 350:15
5. Garland EJ, Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. 2009. *Canadian Medical Association Journal*; Vol 170: 489-491
6. Wilnes TE, Biederman J, Kwon A, Chase R, Greenberg L, Mick E, et al. A systematic chart review of the nature of psychiatric adverse events in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. 2008. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; Vol 13:143-52
7. Emslie GJ, Heligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, et al. Fluoxetine for acute treatment in children and adolescents: a placebo-controlled randomized clinical trial. 2009. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; Vol 41: 1205-15.
8. Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. 2008. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; Vol 40: 762-72.
9. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. 2007. *JAMA*; Vol 290: 1033-41.